



Documento societario

**MEZZI DI CONTRASTO
IN ETA' PEDIATRICA:
INDICAZIONI, PROTOCOLLI, PREVENZIONE
E GESTIONE DELLE REAZIONI AVVERSE**

Gruppo di lavoro SIRM

Ilaria Fiorina, Consigliere della Sezione Mezzi di Contrasto

*Andrea Magistrelli, Presidente eletto della Sezione di Radioprotezione
e Radiobiologia*

Alice Casinelli, Membro Junior della Sezione Mezzi di Contrasto

Silvia Magnaldi, Presidente della Sezione Mezzi di Contrasto

Margherita Trinci, Presidente della Sezione di Radiologia Pediatrica

2024

Approvato dal CD SIRM il 19 giugno 2024

INDICE

INTRODUZIONE.....	2
MEZZI DI CONTRASTO PER INDAGINI RADIOLOGICHE TRADIZIONALI.....	3
MEZZI DI CONTRASTO ECOGRAFICI.....	6
MEZZI DI CONTRASTO IN TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA (TC).....	9
MEZZI DI CONTRASTO IN RISONANZA MAGNETICA (RM).....	22
PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELLE REAZIONI AVVERSE.....	26
ALLEGATI.....	31
BIBLIOGRAFIA.....	40

DEFINIZIONI E TERMINOLOGIA

MDC: Mezzo di Contrasto

CEUS: ecografia con mezzo di contrasto

AKI: insufficienza renale acuta

CA (contrast-associated) o PC (post-contrast)-AKI: deterioramento della funzionalità renale correlata al mdc

LOCM: mezzo di contrasto ipo-osmolare

CIN: danno renale da mezzo di contrasto

HU: unità Hounsfield

kV: chilovolt

CVC: catetere venoso centrale

PICC: catetere venoso centrale ad inserzione periferica

psi: (pound-force per square inch), unità di misura della pressione relativa di iniezione

DPI: dispositivo di protezione individuale

eGFR: volume di filtrazione glomerulare stimato

ACR: American College of Radiology

CNR (contrast-to-noise ratio): misura utilizzata per determinare la qualità dell'immagine).

NSF: fibrosi nefrogenica sistemica

INTRODUZIONE

I mezzi di contrasto (MdC) sono *farmaci diagnostici*, molecole diverse tra loro e non del tutto sovrapponibili per caratteristiche chimico-fisiche, farmacocinetica, precauzioni d'uso ed indicazioni. La scelta del MdC e della quantità e modalità di somministrazione deve essere finalizzata al raggiungimento della diagnosi corretta minimizzando effetti collaterali e/o avversi e riducendo la dose di esposizione nelle indagini che si basano su radiazioni ionizzanti.

Tale scelta deve essere effettuata dal medico radiologo, essere *libera e consapevole* e seguire un *iter preciso* [1], che consideri

- le caratteristiche del paziente, con attenta valutazione dell'anamnesi e delle condizioni cliniche,
- la richiesta del clinico, con scelta della metodica e del protocollo più idonei in ambito radiologico,
- la tecnologia (apparecchiature) a disposizione,
- il rapporto costo/beneficio diagnostico.

È dunque indispensabile la precisa conoscenza delle proprietà chimico-fisiche, farmacocinetiche e di applicazione clinica dei MdC.

Una situazione particolare, che può mettere in difficoltà i medici radiologi soprattutto negli Ospedali generali, è l'utilizzo dei MdC nei pazienti pediatrici. Non tutte le molecole disponibili in commercio trovano infatti indicazione in età pediatrica, benché alcune di esse possano rivelarsi utili in particolari condizioni (ad esempio, lo studio RM del fegato con MdC epatospecifico o la CEUS nei traumi minori o nel follow-up di lesioni note).

In questi casi si profila la possibilità di un utilizzo "*off-label*" (al di fuori delle condizioni autorizzate dagli enti preposti, per patologia, popolazione o posologia) di alcune molecole.

È necessario ricordare che nessun MdC può essere immesso in commercio sul territorio nazionale senza autorizzazione dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) o, nel caso di medicinali autorizzati per l'Europa, dell'EMA (Agenzia europea dei medicinali).

La *definizione di età pediatrica* non è univoca e dipende dal riferimento legislativo o scientifico preso in considerazione. Attualmente si tendono a considerare le caratteristiche anatomiche, fisiologiche e cliniche del bambino piuttosto che l'età anagrafica.

La Convenzione dell'Onu sui diritti dell'infanzia, approvata a New York il 20 novembre 1989, ratificata e resa esecutiva in Italia dalla legge 27 maggio 1991, n. 176, riporta testualmente, all'articolo 1, che «*si intende per fanciullo ogni essere umano avente un'età inferiore a diciott'anni, salvo se abbia raggiunto prima la maturità in virtù della legislazione applicabile*».

Nel DDL 478 della XVIII Legislatura l'età pediatrica è definita, nell'articolo 1, come *quella compresa tra zero e diciotto anni* [2].

Scopi del presente documento sono

- la diffusione di informazioni e l'adozione di protocolli di impiego dei MdC aggiornati e condivisi per i pazienti in età pediatrica;
- la prevenzione, il riconoscimento e la gestione di eventuali reazioni avverse.

Di seguito saranno presi in considerazione i MdC utilizzati nelle diverse indagini diagnostiche, con indicazioni, controindicazioni, dosaggi, eventuali effetti collaterali e possibile utilizzo "*off-label*".

MEZZI DI CONTRASTO PER INDAGINI RADIOLOGICHE TRADIZIONALI

1. Preparazione del paziente

La somministrazione extravascolare di MdC non richiede particolari preparazioni dei pazienti pediatrici, fatto salvo quando esista il rischio di assorbimento o penetrazione intravasale del MdC. In questo caso, sarà necessario adottare le stesse precauzioni della somministrazione intravascolare di MdC.

Idratazione

È consigliabile che i pazienti mantengano una buona idratazione corporea, continuando ad assumere acqua o liquidi chiari (tè non zuccherato) anche nei casi in cui sia richiesto il digiuno.

Digiuno

Per studi contrastografici che richiedano la somministrazione di MdC *per os* il digiuno è consigliato, ma non obbligatorio, con durate diverse a seconda dell'età:

- non assumendo il pasto precedente l'esame sino a 1 anno di vita,
- osservando un digiuno da solidi di circa 3 ore per Pazienti oltre l'anno di età.

Il digiuno è utile per evitare la diluizione del farmaco con i contenuti gastrici e a facilitare l'assunzione dello stesso da parte dei piccoli pazienti.

In generale, tutti i MdC iodati utilizzabili per via endovascolare possono essere utilizzati "off-label" per la somministrazione *per os*, rettale o endocavitaria, in alternativa al sodio amidotrizoato + meglumina amidotrizoato (Gastrografin®) o allo Iopamidolo (Gastromiro®).

2. Consenso informato

Come per ogni esame con MdC per via endovenosa è necessario informare i genitori/tutore legale del minore, per ottenerne il consenso informato (Allegato 1).

3. Quale mezzo di contrasto usare e quale non usare?

Studio dell'apparato gastrointestinale

I MdC per studi contrastografici delle vie digestive più comunemente utilizzati nei bambini sono a base di bario o di iodio.

I MdC a base di bario possono essere somministrati *per os*, per via rettale o attraverso stomie o cateteri endoluminali senza particolari preparazioni, ma sono controindicati

- in pazienti con nota o sospetta fistola tracheo-esofagea, emorragia o ischemia gastrointestinale, enterocolite necrotizzante, megacolon, perforazione intestinale sospetta o accertata,
- nei bambini che saranno sottoposti ad interventi chirurgici intestinali nei 5-7 giorni successivi,
- nei bambini con disturbi della deglutizione.

Nei casi suddetti è indicato l'utilizzo di MdC idrosolubili, come ad esempio lo Iopamidolo (Gastromiro®), rispettando le diluizioni e quantità massime riportate nel foglietto illustrativo.

In Italia al momento è approvato l'utilizzo di un solo MdC baritato (Solfato di Bario prodotto da BRACCO®), sconsigliato per lo studio di pazienti pediatrici con disturbi della deglutizione. In altri Paesi, come ad esempio negli USA, esistono MdC alternativi a base di solfato di bario, disponibili

in vari gradi di viscosità (Varibar; Bracco©) certificati per lo studio della deglutizione pediatrica di pazienti dall'età di 6 mesi in poi.

Le potenziali conseguenze da inalazione di MdC sono correlate principalmente al volume inalato [3,4], motivo per cui è importante iniziare gli studi contrastografici delle prime vie digestive somministrando piccole quantità di MdC e monitorando eventuali aspirazioni.

Nei casi di inalazione di MdC baritato le evidenze scientifiche indicano come necessaria una terapia di supporto, riservando il ricorso al lavaggio broncoalveolare solo nei casi con sintomatologia respiratoria significativa. In letteratura è riportato che il bario inalato, pur rimanendo a lungo nel polmone, è relativamente inerte con un basso rischio di fibrosi o di altre complicanze [5].

Tabella 1. Caratteristiche chimico-fisiche dei mezzi di contrasto per lo studio gastroenterico

SOLUZIONI GASTROENTERICHE									
Nome commerciale	Produttore	Molecola		Iodio [mg/mL]	Viscosità [cp o mPas]			Osmolarità mOsm/Kg H2O	Glutine
					20°	25°C	37°C		
Omnipaque 140	GE Healthcare	ioexolo	non ionico	140	2,3		1,5	322,0	NO
Omnipaque 180	GE Healthcare	ioexolo	non ionico	180	3,1		2,0	408,0	NO
Omnipaque 240	GE Healthcare	ioexolo	non ionico	240	5,8		3,4	520,0	NO
Omnipaque 300	GE Healthcare	ioexolo	non ionico	300	11,8		6,3	672,0	NO
Omnipaque 350	GE Healthcare	ioexolo	non ionico	350	20,4		10,4	844,0	NO
Gastromiro	Bracco	iopamidolo	non ionico	300					SI
Gastrografin	Bracco	sodio amidotrizoato + meglumina amidotrizoato		370	18,5		8,9	3700,0	SI
Visipaque 270	GE Healthcare	Iodixamolo	non ionico	270	12,7		6,3	290,0	NO
Visipaque 320	GE Healthcare	Iodixamolo	non ionico	320		26,6	11,8	290,0	NO

I MdC a base di iodio, preferibili in pazienti con perforazione intestinale sospetta o accertata o recente chirurgia intestinale, devono essere scelti considerando la loro osmolarità, in quanto potenziali cause di complicanze anche mortali (Tabella 1).

Nel tratto gastrointestinale i MdC ad alta osmolarità, e in minor misura quelli a bassa osmolarità, possono richiamare liquidi dalla parete intestinale al lume vasale e, una volta assorbiti, dai vasi sanguigni ai tessuti molli periviscerali. Lo spostamento di liquidi può determinare uno shock ipovolemico o portare a distensione di anse intestinali e perforazioni.

Per questi motivi, nel neonato-lattante e nei bambini con insufficienza cardiaca e/o renale devono essere utilizzati MdC a bassa osmolarità o iso-osmolari, rispettando i dosaggi massimi raccomandati.

Nei pazienti a rischio di inalazione è preferibile evitare i MdC ad elevata osmolarità: se aspirati, possono infatti causare uno spostamento di liquidi in sede alveolare ed una irritazione delle pareti alveolari, con sviluppo di polmonite chimica e conseguente edema polmonare [6].
Nei casi in cui sia elevata la probabilità di passaggio di MdC nelle vie aeree, come ad esempio nello studio delle fistole tracheo-esofagee, è consigliato l'uso di MdC idrosolubili iso-osmolari. Raramente l'inalazione di grandi volumi di MdC, sia baritati sia iodati, può essere fatale [7].

Tenuto conto dell'alto numero di *soggetti celiaci* nella popolazione Italiana (secondo dati ISS stima di prevalenza dell'1% della popolazione, circa 600.000 soggetti) e della possibilità che questi siano indirizzati a sottoporsi a studi contrastografici delle vie digestive, è utile ricordare che tutte le soluzioni gastroenteriche in commercio possono essere utilizzate nel rispetto della posologia indicata dal produttore, anche quelle in cui i produttori "non escludono la possibile presenza di amido di frumento" come ad esempio il Gastromiro ©.

Infatti sia il Ministero della Salute (nota N. F.800.AIC/7558 del 5 Febbraio 2004) sia l'Agenzia Italiana del Farmaco (nota "Chiarimenti relativi alle norme abrogate" del 29 Agosto 2006) hanno chiarito che i celiaci possono tranquillamente assumere tutti i farmaci presenti sul mercato, anche quelli contenenti amido di frumento, sostanza utilizzata nella preparazione di farmaci, salvo casi di ipersensibilità individuale che dovrà essere valutata caso per caso.

Questa posizione trova ragione nel fatto che la quantità massima di amido di frumento presente nei farmaci non può superare, come imposto dalla Farmacopea, la misura dello 0,3% garantendo così il rispetto della soglia limite di glutine (10 mg/die) che un celiaco può assumere mediante contaminazioni involontarie senza attivazione della risposta immunitaria.

Studi delle vie urinarie (cistouretrografia)

I MdC per studi contrastografici delle vie urinarie sono *a base di iodio* e possono essere somministrati per via endocavitaria vescicale, attraverso l'uso di cateteri vescicali o epicistostomici.

Negli studi cistouretrografici i MdC più comunemente utilizzati nei bambini sono a basse concentrazioni di iodio (150 mgI/mL). Sebbene esistano in commercio alcune molecole in cui tale utilizzo è indicato esplicitamente nel foglietto illustrativo (ad esempio Iopamidolo; Iopamiro, Bracco©), in assenza di queste è possibile utilizzare per tali esami anche MdC iodati utilizzati per via intravascolare.

Attualmente nei pazienti pediatrici la somministrazione per via intravascolare (studi urografici) non è più utilizzata.

L'uso di MdC baritati per studi contrastografici delle vie urinarie è controindicata.

Studi delle ghiandole salivari (scialografia)

I MdC utilizzati per studi contrastografici delle ghiandole salivari sono *a base di iodio* e sono solitamente utilizzati con finalità terapeutiche nelle scialoadeniti croniche e nelle litiasi delle ghiandole salivari.

È solitamente privilegiato l'utilizzo di MdC a elevata osmolarità, meglio se somministrati a temperatura corporea (37°C) tramite l'impiego di apposite celle termostatiche per ridurre la viscosità, utilizzando un ago-cannula posizionato allo sbocco del dotto di Wharton [8].

4. Come usare il mezzo di contrasto (diluizione, quantità, modalità di somministrazione)?

Mezzi di contrasto a base di bario

Le dosi di Bario Solfato da somministrare *per os* dipende dall'età e dal peso del bambino.

Mezzi di contrasto a base di iodio

La somministrazione *per os* o per via rettale di MdC a bassa osmolarità (che comunque hanno un'osmolarità superiore a quella del plasma) richiede sempre una diluizione con soluzione salina, variabile in funzione del MdC, del peso e dell'età del paziente.

- *Iopamidolo 61,2% (Gastromiro)*:
 - *per os*, diluizione 1:3 nel neonato lattante e 1:1 nei bambini <10 anni, con volumi compresi tra 10-100 mL;
 - per via rettale, diluizione 1:4-1:5, con volumi compresi tra 25-200 mL;
- *Sodio diatrizoato e meglumina diatrizoato (Gastrografin)*:
 - *per os*, diluizione 1:3 nel neonato lattante e 1:2 nei bambini <10 anni, con volumi compresi tra 15-30 mL;
 - per via rettale, diluizione 1:4-1:5, con volumi sino a 500 mL.

Qualora per la somministrazione *per os* o per via rettale si utilizzassero MdC iso-osmolari non è richiesta alcuna diluizione con soluzione salina, ma solamente il rispetto del quantitativo raccomandato.

- *Iodixanolo (Visipaque)*:
 - *per os*, 5 mL/kg su peso corporeo con volumi compresi tra 10-240 mL;
 - per via rettale, con volumi compresi tra 30-400 mL.

Modalità di somministrazione

La modalità di somministrazione *per os* nei pazienti pediatrici cambia in funzione dell'età.

Nel neonato-lattante possono essere utilizzati biberon "usa e getta" o siringhe da 10-20 mL per la somministrazione orale, mantenendo il capo ruotato di lato e, ove possibile, una lieve inclinazione cranio-caudale del tavolo radiologico.

Se il bambino non è collaborante può essere necessario il posizionamento di un sondino nasogastrico, verificando la posizione dell'estremità distale prima di procedere alla somministrazione di MdC.

Nel bambino in età pre-scolare possono essere utilizzate siringhe da 10-20 mL o bicchieri con cannucchia. Dall'età scolare in poi le modalità di somministrazione sono analoghe agli adulti.

La modalità di somministrazione per via rettale nei pazienti pediatrici richiede il posizionamento di una sonda rettale Foley o di un catetere con punta flessibile del calibro di 22-24 Fr. La somministrazione di MdC può essere fatta "a caduta", posizionando la sacca di MdC ad una altezza di circa 90-120 cm sopra il tavolo radiologico, o manualmente utilizzando un manometro per controllare la pressione esercitata (max 120 mmHG) [9, 10].

MEZZI DI CONTRASTO ECOGRAFICI

I MdC ecografici sono costituiti da microbolle di piccole dimensioni, generalmente comprese tra 2 e 6 µm, provviste di un guscio esterno. Le piccole dimensioni delle microbolle consentono loro di raggiungere la rete capillare del circolo sistemico attraversando il filtro polmonare, dopo iniezione venosa periferica. In base alle caratteristiche chimiche e fisiche, si distinguono:

- *MdC di prima generazione*, non più utilizzati, costituiti di microbolle con contenuto di aria e un guscio esterno rigido, presenti nel flusso sanguigno per un tempo limitato;
- *MdC di seconda generazione*, con guscio esterno elastico e contenuto costituito da un gas diverso e meno solubile dell'aria, che consente alle microbolle di restare in circolo più a lungo, permettendo studi dinamici in tempo reale.

Il SonoVue (SonoVue®, Bracco) è il MdC ecografico di seconda generazione più utilizzato; il suo principio attivo è l'esafluoruro di zolfo sotto forma di microbolle circondate da una membrana fosfolipidica, che permette al MdC di resistere un tempo adeguato nel circolo. Ogni fiala contiene 5 ml.

Le caratteristiche che lo contraddistinguono sono:

- la diffusibilità nel comparto vascolare,
- la stabilità,
- la capacità di modificare le proprietà acustiche dei tessuti,
- l'assenza di tossicità [11].

L'ecografia con MdC (CEUS) nel paziente adulto è ormai di uso routinario per lo studio di numerose patologie sia acute che croniche, per la caratterizzazione di lesioni, nella valutazione di lesioni traumatiche ed in molti altri campi, con dimostrata elevata efficacia diagnostica ed effetti avversi trascurabili [12-16].

A tutt'oggi in Italia l'uso endovenoso del mezzo di contrasto ecografico è riservato ai pazienti di età >18 anni, mentre nel paziente pediatrico è *off-label*. E' invece consentito l'utilizzo endocavitario del SonoVue® per lo studio del reflusso vescicale nei bambini con età >2 anni, con dose raccomandata di 1 ml da somministrare in vescica, prima vuotata e poi riempita di soluzione fisiologica mediante un catetere sottile per un terzo o metà del volume vescicale stimato.

Negli USA la FDA (Food and Drug Administration), nel 2016, ha approvato l'uso endovenoso del MdC ecografico (Lumason®, Bracco) per lo studio di alcune patologie pediatriche, tra cui quelle epatiche [16,17].

Le incoraggianti esperienze negli adulti e la possibilità di eseguire *imaging* senza radiazioni, in accordo con il DLgs 101/2020, e senza MdC iodati o a base di Gadolinio, talora associati ad effetti tossici o eventi avversi, hanno indotto la comunità scientifica internazionale a promuovere l'uso del MdC ecografico anche in età pediatrica, sottolineandone la sicurezza e l'accuratezza diagnostica in numerosi contributi scientifici [18, 19].

In particolare, l'EFSUMB (European Federation for Ultrasound in Medicine and Biology) nel 2017 e nel 2021 [16, 17] ha redatto delle raccomandazioni sull'uso del MdC ecografico per via endovenosa nel Paziente pediatrico, identificandone i campi di applicazione e precisando che la sua sicurezza risulta maggiore di quella del MdC iodato e almeno paragonabile a quella del MdC paramagnetico [20,21].

1. Preparazione del paziente

Non è necessaria alcuna preparazione per essere sottoposti ad esame con MdC ecografico. Nello specifico:

- non è necessario il digiuno;
- non occorrono test di laboratorio perché il MdC non ha effetti nefrotossici, epatotossici o tireotossici.

SonoVue® è un MdC esclusivamente intravascolare, non avendo una fase interstiziale extravascolare [16].

L'assenza di nefrotossicità lo rende particolarmente indicato in caso di *follow-up* ravvicinati, in pazienti che soffrono di patologie renali acute o croniche o assumono farmaci con effetto nefrotossico.

2. Consenso informato

Come per ogni esame con MdC per via endovenosa è necessario informare i genitori/tutore legale del minore, per ottenerne il consenso informato (Allegato 1).

Sarebbe opportuno formulare un modulo di consenso informato dedicato, in cui sia precisato quanto segue:

- che ad oggi il MdC ecografico è *off-label* nel paziente pediatrico;
- la composizione, le indicazioni e le controindicazioni del MdC ecografico;
- le finalità dell'esame;
- i vantaggi della CEUS, in particolare l'assenza di radioesposizione e di effetti nefrotossici; epatotossici e tireotossici;
- le modalità di eliminazione del MdC ecografico con i normali atti respiratori.

3. Come si esegue l'esame?

- Come per ogni esame pediatrico, prima di iniziare la procedura, è fondamentale instaurare un rapporto di fiducia con i genitori/tutori legali e di empatia con il piccolo paziente, che deve essere messo al corrente, con parole adatte, su quello che sta per fare e rassicurato sul fatto che non sentirà alcun dolore; l'esame va eseguito in un ambiente tranquillo.
- La presenza di almeno un genitore/tutore/parente, durante lo svolgimento dell'esame, è di rassicurazione per ogni paziente pediatrico indipendentemente dall'età. Di solito non sono utilizzati mezzi di contenzione né la sedazione, perché il rapporto di fiducia instaurato e la presenza del parente, riescono a garantire la collaborazione del paziente.
- E' sempre buona norma, a scopo cautelativo, allertare il Collega Rianimatore della procedura in atto e controllare che il carrello per le emergenze sia fornito di tutti i presidi adatti all'età del bambino ed agevolmente disponibile in caso di necessità.
- Prima dell'uso, SonoVue® deve essere ricostituito iniettando 5 ml di cloruro di sodio allo 0.9% (9 mg/ml) in soluzione iniettabile all'interno del flaconcino attraverso il tappo. Il flaconcino deve essere poi agitato energicamente per 20 secondi ed il volume di dispersione desiderato può essere quindi aspirato in una siringa. Immediatamente prima dell'aspirazione il flaconcino deve essere nuovamente agitato per rendere la sospensione più omogenea. Una volta preparato, il MdC può essere utilizzato entro 6 ore.
- Una volta aspirato nella siringa, SonoVue® deve essere iniettato immediatamente per via endovenosa, utilizzando una vena periferica. Non c'è un calibro standardizzato di agocannula, è opportuno valutare di volta in volta il tipo di paziente e scegliere il calibro adatto, avendo cura di non utilizzare agocannule di calibro troppo piccolo per non far rompere le microbolle nel passaggio. Si consiglia di far seguire ad ogni iniezione un flusso di 5 ml di cloruro di sodio allo 0,9% (9 mg/ml) in soluzione iniettabile.
- E' opportuno tenere i pazienti sotto osservazione durante l'esame e per almeno 30 minuti dopo la somministrazione di SonoVue®.

4. Possibili campi di applicazione

Per i motivi già esposti mancano protocolli standardizzati in Europa.

Il MdC ecografico può essere usato in tutti i casi in cui la valutazione dell'*enhancement* sia utile a indirizzare una diagnosi, valutare la risposta ad una terapia o nei casi in cui sia necessario uno stretto follow-up. Di seguito si riportano alcuni esempi.

- Patologia traumatica [22,23]:
 - ricerca di lesione d'organo nel trauma minore localizzato;
 - follow-up di lesioni traumatiche note;
 - reperti dubbi in TC;
 - evidenziazione e caratterizzazione delle lesioni focali epatiche [24,14].
- Patologia renale oncologica e non [25].
- Valutazione delle curve intensità-tempo: è possibile, tramite queste curve, ricavare informazioni quantitative riguardanti la perfusione tissutale, dato che può essere indicatore di risposta alla terapia [11].
- Diagnosi e follow-up nelle MICI [26,27].

5. Controindicazioni

SonoVue® è controindicato

- in caso di ipersensibilità al principio attivo o a qualsiasi eccipiente,
- in pazienti con noti *shunts* destro-sinistro, con sindrome coronarica acuta di recente evoluzione o con ischemia cardiaca clinicamente instabile,
- in caso di grave ipertensione polmonare (pressione in arteria polmonare >90 mmHg), ipertensione sistemica non controllata,
- nei pazienti affetti da sindrome da distress respiratorio dell'adulto, in quelli sottoposti a ventilazione assistita e in quelli affetti da neuropatie instabili.

SonoVue® non deve essere somministrato in associazione con Dobutamina a pazienti con un quadro clinico di sospetta instabilità cardiovascolare in cui la dobutamina è controindicata.

MEZZI DI CONTRASTO IN TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA (TC)

1. Preparazione del paziente

Funzionalità renale

Non essendo stati condotti studi prospettici di ampia portata sui possibili effetti nefrotossici dei MdC iodati intravascolari a bassa osmolalità nei bambini, si ritiene che gli effetti sui reni siano simili tra bambini e adulti.

Creatininemia e azoto ureico sono due indicatori poco attendibili della funzionalità renale in pediatria. Il primo è un prodotto di degradazione del tessuto muscolare e il suo valore è proporzionale alla massa muscolare, a sua volta dipendente da altri fattori quali età, sesso e attività fisica. La concentrazione di azoto ureico dipende non solo dalla funzione renale ma anche da altre variabili quali una dieta proteica, l'idratazione e la funzionalità epatica.

Il *volume di filtrazione glomerulare stimato (eGFR)* è il metodo consigliato, sebbene non perfetto, di valutare la funzionalità renale nei bambini.

La miglior formula per stimare il eGFR dalla creatinina sierica nei bambini è l'equazione Bedside Schwartz, che differisce da quella normalmente utilizzata negli adulti e richiede la conoscenza della concentrazione della creatinina sierica (in mg/dL), dell'altezza del paziente (in cm) e del test di calibrazione utilizzato per misurare la concentrazione della creatinina sierica (spettrometria di massa a diluizione isotopica; GC-MS/ID).

Equazione di Bedside-Schwartz

$$\text{GFR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = (0,41 \times \text{altezza})/\text{creatinina sierica}$$

(altezza o lunghezza in cm, creatinina sierica in mg/dL)

Il National Kidney Disease Education Program, del National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, ha messo a disposizione un calcolatore via web per la stima dell'eGFR: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/professionals/clinical-tools-patient-management/kidney-disease/laboratory-evaluation/glomerular-filtration-rate-calculators/recommended> e sconsiglia l'uso della formula di Schwartz in quanto il eGFR potrebbe essere sovrastimato del 20-40%.

La SIRM in accordo con la Società Italiana di Nefrologia (SIN) e l'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) [28] consiglia, come anche l'ESUR (European Society of Urogenital Radiology) [29], l'uso della formula di Schwartz per i pazienti pediatrici.

Equazione di Schwartz

$$\text{GFR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = (36.5 \times \text{altezza})/\text{creatinina sierica}$$

(altezza o lunghezza in cm, creatinina sierica in $\mu\text{mol/l}$)

Il eGFR deve essere stimato:

- *entro 7 giorni* prima della somministrazione del MdC in pazienti con patologie acute, con deterioramento acuto di patologie croniche, ospedalizzati, malattia renale cronica nota, progressa AKI o chirurgia renale, dialisi, albuminuria, proteinuria, uso di metformina;
- *entro 3 mesi* prima della somministrazione del MdC in tutti gli altri pazienti.

In urgenza, se la stima dell'eGFR non è fattibile prima della somministrazione di MdC, è consigliato seguire il protocollo del paziente con eGFR <30ml/min/1.73 m².

Digiuno

- Il digiuno prima della somministrazione di MdC intravascolare non è necessario, date alcune potenziali conseguenze negative tra cui le difficoltà di programmazione delle indagini, il disagio o l'irrequietezza dei pazienti più piccoli, che possono impedire l'esecuzione di esami TC, e il rischio ipoglicemico, specie nei pazienti con diabete mellito.
- Per i pazienti che necessitano di sedazione devono invece essere seguite le indicazioni date dall'anestesista.

Idratazione

Sebbene non sia stato dimostrato che la disidratazione sia un fattore di rischio per CA-AKI, è bene ricordare che in tale condizione il eGFR diminuisce con una prolungata esposizione tubulare al MdC iodato e potenziale danno. E' pertanto consigliabile che i pazienti mantengano una buona idratazione corporea, continuando ad assumere acqua o liquidi chiari anche nei casi in cui sia richiesto il digiuno.

Deve essere prestata particolare attenzione ad alcuni fattori di rischio che possono causare grave disidratazione e disturbi elettrolitici quali lattanti <6 mesi, patologie gastrointestinali (come sindrome dell'intestino corto, ileo- o colo-stomia, morbo di Hirschsprung), fibrosi cistica o insufficienza renale, uso di diuretici e disturbi metabolici.

Nel neonato - lattante deve essere considerato anche il rischio derivante da una iperidratazione che può comportare anch'essa uno squilibrio idroelettrolitico.

A titolo esemplificativo nella Tabella 2 si riporta il fabbisogno di liquidi di mantenimento in

bambini in buona salute.

Terapie farmacologiche

La somministrazione di MdC iodato non richiede in nessun caso la sospensione preventiva delle terapie farmacologiche in atto.

Prevenzione delle reazioni allergiche

Le linee guida generali per la prevenzione delle reazioni di tipo allergico nei bambini sono simili a quelle utilizzate per i pazienti adulti [30] (*vedere anche la sezione dedicata del presente documento*).

In generale:

- usare un MdC a base di iodio non ionico;
- considerare un test alternativo che non richieda MdC della stessa classe;
- in caso di pregresse reazioni allergiche a un determinato MdC, cambiare la molecola di MdC;
- la premedicazione non è raccomandata, neanche in caso di precedenti reazioni allergiche gravi
- non sono da considerare fattori di rischio le allergie ad altre sostanze (crostacei, altri farmaci), asma o allergie stagionali.

Tabella 2. Fabbisogno di liquidi di mantenimento in bambini essenzialmente in buona salute con stato di idratazione normale dal Royal Children's Hospital di Melbourne [<https://www.rch.org.au/clinicalguide/forms/fluids-calculator/>].

In caso di bambini malati si consiglia di ridurre a $\frac{2}{3}$ questa quantità. 100 ml/ora (2400 ml/giorno) è la quantità massima indicata per qualsiasi paziente di oltre 60 Kg.

Kg	mL/ora	Kg	mL/ora	Kg	mL/ora
1	4	21	61	41	81
2	8	22	62	42	82
3	12	23	63	43	83
4	16	24	64	44	84
5	20	25	65	45	85
6	24	26	66	46	86
7	28	27	67	47	87
8	32	28	68	48	88
9	36	29	69	49	89
10	40	30	70	50	90
11	42	31	71	51	91
12	44	32	72	52	92
13	46	33	73	53	93
14	48	34	74	54	94
15	50	35	75	55	95
16	52	36	76	56	96
17	54	37	77	57	97
18	56	38	78	58	98
19	58	39	79	59	99
20	60	40	80	60	100

2. Consenso informato

Come per ogni esame con MdC per via endovenosa è necessario informare i genitori/tutore legale del minore, per ottenerne il consenso informato (Allegato 1).

3. Quale mezzo di contrasto usare e quale non usare?

Considerazioni generali

Anche nei pazienti pediatrici i MdC ad alta osmolarità sono stati sostituiti da quelli a bassa osmolarità (LOCM), sia per la minore nefrotossicità nei pazienti con insufficienza renale [31], sia per i possibili effetti avversi e collaterali associati al loro utilizzo.

Non esistono evidenze scientifiche che dimostrino un chiaro vantaggio all'uso intravascolare

dell'uso di MdC iso-osmolari rispetto ai MdC LOCM per lo sviluppo di CIN [32-35].

I vari LOCM potrebbero presentare differenze per quanto riguarda l'incidenza degli effetti collaterali minori legati alla somministrazione intravascolare, quali la nausea o il calore nel sito di iniezione [36]. Tali effetti sono trascurabili negli adulti ma nel paziente pediatrico potrebbero indurre il bambino a muoversi o piangere, comportando l'acquisizione di uno studio sub-ottimale o non diagnostico.

Caratteristiche fisiche dei mezzi di contrasto

Nella scelta del MdC da utilizzare per via intravascolare nei pazienti pediatrici è fondamentale conoscere e tenere in considerazione due importanti proprietà fisiche di questi farmaci: l'osmolarità e la viscosità.

● *Osmolarità*

L'osmolarità è correlata, almeno in parte, ad alcuni effetti collaterali quali le reazioni di tipo allergico, lo stravasamento di MdC e lo "spostamento" di fluidi nel compartimento intravasale.

È bene ricordare che esistono diversità tra i vari MdC (Tabella 3), anche a concentrazioni equivalenti di iodio, e che anche i LOCM (bassa osmolarità) hanno osmolarità superiore rispetto al plasma umano (circa 275-295 mOsm/Kg).

L'effetto osmotico dei MdC, ovvero il possibile richiamo intravasale di liquidi dai tessuti molli extravascolari, è di particolare importanza nei neonati e nei lattanti, che, per il minor volume di sangue totale rispetto agli adulti, hanno una maggior suscettibilità a carichi osmotici intravascolari.

Un improvviso incremento del volume ematico circolante può causare insufficienza cardiaca ed edema polmonare, specie nei bambini con gravi disfunzioni cardiache.

Per minimizzare il carico di fluidi in pazienti fragili, può essere utile eliminare la soluzione fisiologica normalmente presente nel raccordo tra iniettore e vena del paziente e riempire manualmente con MdC tale raccordo. Alcuni iniettori sono dotati di una funzionalità ("protocollo di precaricamento"), che automaticamente elimina la soluzione fisiologica dal raccordo sostituendola con mezzo di contrasto (fino ad un massimo di 7 mL per gli iniettori attualmente in commercio) e permette di calcolare la quantità di mezzo di contrasto da iniettare includendo il volume contenuto nel raccordo.

● *Viscosità*

La viscosità è una misura della resistenza del fluido allo stress. Conoscere la viscosità dei MdC è particolarmente importante per i pazienti pediatrici.

All'aumentare della viscosità aumenta infatti la pressione associata all'iniezione intravascolare del MdC, il che può essere un problema nei bambini in cui è frequente l'uso di angio-cateteri di piccolo calibro (22-24G).

I diversi MdC presentano differenti viscosità, non direttamente proporzionali alla concentrazione di iodio ed influenzate dalla temperatura (Tabella 3). All'aumentare della temperatura la viscosità diminuisce, consentendo così di aumentare la velocità di iniezione del MdC, specie nei MdC a elevata concentrazione [37].

Per questo motivo è buona pratica utilizzare MdC riscaldati a temperatura corporea (37°) per l'uso intravascolare nei pazienti pediatrici, utilizzando apposite celle termostatiche (i cosiddetti "fornetti") che garantiscono la conservazione del MdC a temperatura corporea costante, esplicitamente richiesti in caso di certificazioni internazionali come a.e. JCI. Alcune molecole di MdC (ad esempio, Visipaque) non possono essere conservate più di 1 mese a temperatura di 37°. Questo consente non solo di ottenere una maggior velocità di iniezione ma anche di ridurre gli

eventi avversi quali stravasi, rottura dei cateteri o dei vasi periferici [38].

Tabella 3. Caratteristiche chimico-fisiche dei mezzi di contrasto a base di Iodio

SOLUZIONI INIETTABILI								
Nome commerciale	Produttore	Molecola		Iodio [mg/mL]	Viscosità [cp o mPas]			Osmolarità mOsm/Kg H2O
					20°	25°C	37°C	
Omnipaque 140	GE Healthcare	ioexolo	non ionico	140	2,3		1,5	322,0
Conray 30	Covidien	acido iotalamico	ionico	141		2,0	1,5	600,0
Ultravist 150	Bayer HealthCare	lopromide	non ionico	150	2,3		1,5	328,0
Omnipaque 180	GE Healthcare	ioexolo	non ionico	180	3,1		2,0	408,0
Iopamiro 200	Bracco	iopamidolo	non ionico	200	3,3		2,0	413,0
Conray 43	Covidien	acido iotalamico	ionico	202		3,0	2,0	1000,0
omnipaque 240	GE Healthcare	ioexolo	non ionico	240	5,8		3,4	520,0
Optiray 240	Guerbet	loversolo	non ionico	240		4,6	3,0	502,0
Ultravist 240	Bayer HealthCare	lopromide	non ionico	240	4,9		2,8	483,0
Isovue 250	Bracco	iopamidolo	non ionico	250	5,1		3,0	524,0
Visipaque 270	GE Healthcare	Iodixamolo	non ionico	270	12,7		6,3	290,0
Conray	Covidien	acido iotalamico	ionico	282		6,0	4,0	1400,0
Iopamiro 300	Bracco	iopamidolo	non ionico	300	8,8		4,7	616,0
Omnipaque 300	GE Healthcare	ioexolo	non ionico	300	11,8		6,3	672,0
Optiray 300	Guerbet	loversolo	non ionico	300		8,2	5,5	651,0
Ultravist 300	Bayer HealthCare	lopromide	non ionico	300	9,2		4,9	607,0
Hexabrix	Guerbet	Acido iossaglico	ionico	320	15,7		7,5	600,0
Optiray 320	Guerbet	loversolo	non ionico	320		9,9	5,8	702,0
Visipaque 320	GE Healthcare	Iodixamolo	non ionico	320		26,6	11,8	290,0
Optiray 350	Guerbet	loversolo	non ionico	350		14,3	9,0	792,0
Omnipaque 350	GE Healthcare	ioexolo	non ionico	350	20,4		10,4	844,0

Iopamiro 370	Bracco	iopamidolo	non ionico	370	20,9	9,4	796,0
Ultravist 370	Bayer HealthCare	Iopromide	non ionico	370	22,0	10,0	774,0
Iopamiro 150	Bracco	iopamidolo	non ionico	150	2,3	1,5	342,0
Iomeron 150	Bracco	Iomeprolo	non ionico	150	2,0	1,4	301
Iomeron 200	Bracco	Iomeprolo	non ionico	200	3,1	2,0	362
Iomeron 250	Bracco	Iomeprolo	non ionico	250	4,9	2,9	435
Iomeron 300	Bracco	Iomeprolo	non ionico	300	8,1	4,5	521
Iomeron 350	Bracco	Iomeprolo	non ionico	350	14,5	7,5	618
Iomeron 400	Bracco	Iomeprolo	non ionico	400	27,5	12,6	726
Xenetix 300	Guerbet	Iobritidolo	non ionico	300		6,0	695
Xenetix 300	Guerbet	Iobritidolo	non ionico	350		10,0	915
Xenetix 250	Guerbet	Iobritidolo	non ionico	250		4,0	585

Nei pazienti pediatrici vengono solitamente utilizzati per la somministrazione endovenosa MdC non ionici a bassa osmolarità con concentrazioni comprese tra 240 e 400 mgI/mL.

Non esiste uno standard internazionale di riferimento, più frequentemente sono utilizzate le concentrazioni di 300 mgI/mL per pazienti di peso sino a 40 Kg e 350 mgI/mL per pazienti di peso superiore ai 40 Kg. L'uso di MdC ad alta concentrazione (370-400 mgI/mL) nei bambini è limitato alle situazioni di obesità severa o quando la velocità di iniezione è molto bassa (ad esempio in caso di agocannule di ridotto calibro) [39,40].

4. Come eseguire una TC con mezzo di contrasto (diluizione, quantità, flusso, bolo di fisiologica, caratteristiche dell'iniettore)?

Nei diversi gruppi di età esistono importanti differenze, riguardanti il tempo di circolo, il peso, le dimensioni dei vasi, la sede ed il calibro degli accessi vascolari, con conseguente ampia variabilità della quantità di MdC e della velocità di flusso.

Modalità di iniezione

Per la somministrazione endovenosa del MdC l'uso dell'iniettore, con un limite di pressione di 150 psi, è preferibile all'iniezione manuale. Se l'accesso vascolare è difficile (ad esempio, vaso di piccole dimensioni sulla mano o piede), per ridurre al minimo il rischio di stravasamento può essere considerata l'iniezione manuale.

I tassi di stravasamento nei bambini sembrano essere simili a quelli della popolazione adulta (circa 0,3%) e nella maggior parte dei casi si risolvono senza sequele [41].

Dose di mezzo di contrasto

La quantità di MdC da iniettare dipende dal peso del Paziente e dal quesito clinico. Nei Pazienti

pediatriche la dose di MdC ottimale è 2 ml/kg con una concentrazione target ideale di 600 mg I/kg. Per studi TC cranio, collo e torace è sufficiente una dose di 1,5 ml/kg (450 mg I/kg) con concentrazione di 300 mgI/mL [39].

Nel neonato e lattante vengono generalmente somministrati volumi molto piccoli di MdC (tipicamente 1,5-2 ml/kg) con concentrazione di 300 mgI/mL [42].

Velocità di iniezione

Le velocità massime di flusso suggerite per i pazienti pediatriche dipendono dal calibro dell'accesso vascolare: 5,0 ml/s per 16-18G; 4,0 ml/s per 20G; 2,5 ml/s per 22G; 1,0-1,5 ml/s per 24G [40,41]. Nei pazienti pediatriche la velocità di flusso ottimale per l'iniezione del MdC in studio TC non angiografici è di 2,0 ml/s; sono comunque accettabili velocità di flusso comprese nel range di 1-2 ml/s per gli studi TC cranio, collo, torace, addome ed estremità.

E' bene ricordare che una velocità di iniezione lenta consente di ottenere un buon potenziamento post-contrastografico dei parenchimi [43], prolungando inoltre il potenziamento intravascolare periferico.

Per gli studi angio-TC potrebbero essere necessarie velocità di flusso maggiori (2,0-4,0 ml/s), difficilmente raggiungibili in pazienti in età pre-adolescenziale. Nei pazienti molto piccoli (<15 Kg) con accessi vascolari di 24G è accettabile una velocità di 1 ml/s.

La variabilità di quantità e velocità di iniezione del MdC rende difficile una standardizzazione dei tempi di ritardo degli studi TC e in letteratura sono riportate diverse proposte (Tabella 3).

Tempi di ritardo delle scansioni

Un tempo di ritardo fisso determinato empiricamente è di solito sufficiente per la maggior parte delle indicazioni di routine, soprattutto nei pazienti al di sotto dei 12 anni di età.

Nella nostra esperienza ritardi di scansione *da fine iniezione* di 10 sec per il torace e 30 sec per l'addome sono adeguati nei pazienti in età pre-adolescenziale; in età adolescenziale si utilizzano i tempi di ritardo dell'adulto (Tabella 4).

L'uso del *bolus tracking* è fortemente raccomandato nei pazienti pediatriche per esami angio-TC (Tabella 4).

A differenza della popolazione adulta devono essere fatte alcune considerazioni:

- il valore soglia di HU deve essere modificato in base al kV utilizzato (450UH a 80kV; 300UH a 100kV e 150UH a 120kV);
- nei pazienti più piccoli, per l'ampia escursione respiratoria dei grossi vasi, posizionare la ROI in aria ambiente e avviare manualmente la scansione al grado di opacizzazione dei vasi arteriosi considerato ottimale;
- ritardare l'avvio del bolus tracking se l'accesso vascolare è periferico (ad esempio, sul piede);
- i valori di Iodine Delivery Rate (IDR) utilizzati per studi angio-TC nell'adulto non sono applicabili alla popolazione pediatriche [44].

Tabella 4. Protocolli di iniezione del MdC per studi encefalo-torace-addome e angioTC

	Nivelstein (2010) Paediatric Radiology		Frush D (2014) AJR	Sorantin E (2014) ESPR Study	OPBG
	Inizio iniezione	bolus tracking	Fine iniezione	Fine iniezione	Fine iniezione

ENCEFALO	+30 sec	BT100 +15 sec		+20	
TORACE	+30-40 sec	BT100 +15 sec	+20 sec	+5-10 sec	+5-10 sec
ADDOME	+55-60 sec	BT100 +35 sec	+20 sec	+25-30 sec	+30-40 sec
CTA TORACE-ADDOME <15kg	+12-15 sec	BT150 +6 sec		Bolus tracking*	
CTA TORACE-ADDOME >15kg	+15-20 sec	BT150 +6 sec		Bolus tracking*	

*set BT value at 450UH if 80kV; 300UH if 100kV or 150UH if 120kV

Negli studio cardio-TC e angio-TC del torace è consigliabile utilizzare MdC con concentrazione 350 mg/ml e una dose di 2,5-3 ml/Kg se <10 Kg o 1,5-2 ml/Kg se > 10 Kg impostando sull'iniettore meccanico triplo bolo di iniezione (Tabella 5):

- bolo di MdC puro per lo studio delle cavità cardiaca sinistra;
- bolo misto 60% di MdC + 40% di soluzione fisiologica per lo studio delle cavità cardiaca di destra e per ridurre gli artefatti da indurimento;
- bolo di salina puro per spingere e mantenere "compatto" il bolo di MdC.

Tabella 5. Protocolli di MdC in cardioTC o angioTC torace

CARDIO TC o ANGIO TC TORACE	<u>mg/ml</u>	<u>ml/Kg</u>	<u>Bolo 1</u>	<u>Bolo 2</u>	<u>Bolo 3</u>
<u><10 Kg</u>	<u>350</u>	<u>2,5-3</u>	MdC puro [sezioni cardiache sinistra]	60% MdC; 40% salina [sezioni cardiache destra]	<u>Soluzione salina pura</u> <u>[push MdC]</u>
<u>> 10 Kg</u>	<u>350</u>	<u>1,5-2</u>	MdC puro [sezioni cardiache sinistra]	60% MdC; 40% salina [sezioni cardiache destra]	<u>Soluzione salina pura</u> <u>[push MdC]</u>

Iniezione nei CVC e nei PICC

Per il basso tasso di complicanze diverse pubblicazioni considerano sicuro l'uso di CVC per la somministrazione di MdC con iniettori automatici impostando la velocità di flusso di 1-1,2 ml/sec e limiti pressori di 50 psi [45-47].

CVC e PICC possono essere utilizzati per la somministrazione di MdC con iniettori meccanici **solo se certificati per tale uso** ed è pertanto necessario verificare preventivamente la loro approvazione, il limite di flusso fornito e la massima pressione tollerata del catetere.

Qualora non fosse possibile reperire un altro accesso vascolare periferico è possibile utilizzare qualunque CVC, anche non certificato, per l'iniezione manuale del MdC.

5. Eventuali precauzioni nei Pazienti a rischio

Si ritiene che i fattori di rischio per la nefrotossicità indotta dal mezzo di contrasto (CIN) nei bambini siano simili a quelli degli adulti. Al momento della stesura del presente documento non esistono linee guida basate sull'evidenza per la prevenzione della CIN nei bambini con funzionalità renale compromessa (eGFR <30 ml/min/1,73 m²).

Pazienti con disfunzione renale

Nei pazienti pediatrici con disfunzione renale se possibile:

- eseguire un esame in condizioni basali;
- usare modalità alternative (ecografia o RM);
- idratare il paziente con soluzione salina 0.9% per via venosa (1-3 ml/kg/h per 1 ora prima del MdC e 3-12 ore dopo MdC); Cho e coll. [48] hanno proposto un protocollo di idratazione bimodale, che prevede
 - *in elezione*, la somministrazione endovenosa di soluzione isotonica cristalloide (soluzione fisiologica o soluzione di Hartmann) a 1 mL/Kg/h nelle 12 ore precedenti e nelle 12 ore successive all'iniezione del MdC;
 - *in urgenza*, la somministrazione della stessa soluzione a 3 mL/kg/h per un'ora prima dell'esame e a 6-9 mL/Kg per 4-6 ore dopo l'iniezione del MdC;
- scegliere MdC a bassa osmolarità o iso-osmolari (non vi sono evidenze scientifiche che dimostrino un vantaggio in vivo nell'utilizzo intravascolare dell'uso di MdC iso-osmolari rispetto ai MdC ipo-osmolari per lo sviluppo di danno renale da MdC);
- utilizzare il dosaggio adeguato di MdC per ottenere un risultato diagnostico; non è raccomandata la riduzione della dose di MdC per ridurre il rischio di CIN poiché potrebbe comportare immagini sub ottimali o non diagnostiche.

Dopo l'esame con MdC

- proseguire l'idratazione privilegiando, ove possibile, prolungati periodi di infusione che riducono maggiormente il rischio di CIN rispetto a periodi più brevi;
- rivalutare l' eGFR a 48 ore e dopo 7 giorni dalla somministrazione di MdC

Se vi è una diagnosi di PC-AKI, controllare il paziente clinicamente per almeno 30 giorni valutando il eGFR a intervalli regolari.

Pazienti in terapia con metformina

La metformina è autorizzata solo dopo i 10 anni di età e con eGFR >30 ml/min/1.73m². Nei pazienti pediatrici che la utilizzano, la sua assunzione deve essere interrotta dal momento dell'esame con MdC per 48 ore e ripresa solo previa verifica dell'eGFR. Se la funzionalità renale dopo l'indagine è conservata, l'assunzione di metformina può essere ripresa.

Somministrazione di MdC a base di Iodio e Gadolinio nello stesso giorno

Quando è necessaria la somministrazione di MdC per effettuare due indagini TC e/o RM nello stesso giorno, ove possibile per ridurre al minimo il rischio di danno renale si consiglia di seguire il seguente schema (Tabella 6) [49]:

Tabella 6. Tempi di distanza minimi ed ottimali tra due esami con MdC

	eGFR > 60 ml/min/1.73 m ²	eGFR 30-60 ml/min/1.73 m ²	eGFR < 30 ml/min/1.73 m ²

MdC Gadolinio + MdC a base di iodio	minimo 2 ore ottimale 6 ore	minimo 16 ore ottimale 48 ore	minimo 2.5 giorni ottimale 7 giorni
MdC a base di iodio	minimo 4 ore ottimale 12 ore	minimo 16 ore ottimale 48 ore	minimo 2.5 giorni ottimale 7 giorni
MdC Gadolinio	minimo 4 ore ottimale 12 ore	minimo 16 ore ottimale 48 ore	minimo 2.5 giorni ottimale 7 giorni

6. Protocolli per la riduzione della dose (di mezzo di contrasto e radiante)

I moderni scanner TC possono utilizzare potenziali compresi tra 70 kV e 150 kV, a seconda delle dimensioni del paziente, del quesito clinico e dell'eventuale uso del MdC (Tabella 7).

L'uso di bassi kV migliora il contrasto delle immagini e riduce la dose di radiazioni assorbita, ma può determinare un aumento del rumore dell'immagine e degli artefatti.

Per i pazienti di maggiori dimensioni e/o regioni anatomiche altamente attenuanti sono necessari potenziali elevati (120-150 kV), mentre l'uso di basse tensioni (70-100 kV) fornisce un miglior contrasto sia inter-tissutale, specie nei pazienti di minori dimensioni in cui l'incremento del rumore è tollerabile, sia per il MdC (K-edge Iodio 33,2 KeV) con una maggior attenuazione delle strutture "iodate" e quindi una migliore rappresentazione di strutture vascolari e lesioni di organi parenchimali rispetto ai tessuti circostanti [50,51].

L'uso di protocolli a basso kV nei pazienti pediatrici e più in generale nei pazienti di minori dimensioni consente di ridurre significativamente la dose di radiazioni preservando o addirittura migliorando la qualità dell'immagine negli studi TC con MdC [52].

L'uso di kVp di 100 kV o 80 kV aumentano il CNR per il mezzo di contrasto iodato nei tessuti vascolarizzati rispettivamente del 25% o del 65% [53,54].

Tabella 7. Suggerimenti sui kV consigliati per gli esami TC pediatrici più comuni (*)

	<i>0-1 anni</i>	<i>1-6 anni</i>	<i>6-14 anni</i>	<i>>14 anni</i>
Cranio	70-80 kV	100-110 kV	100-120 kV	100-120 kV
Cranio con MdC	70-80 kV	80-100 kV	100-120 kV	100-120 kV
	<i><15 Kg</i>	<i>15-30 Kg</i>	<i>30-50 Kg</i>	<i>50-80 Kg</i>
Torace con MdC	70-80 kV	70-80 kV	80-100 kV	80-100 kV
Addome con MdC	70-80 kV	70-80 V	100	100-120

(*) Per la ampie differenze di modelli di scanner TC in commercio, possono essere non universalmente appropriati [55].

7. Sedazione, Anestesia, mezzi di contenimento

Per eseguire una TC di qualità diagnostica con una dose adeguata di radiazioni ionizzanti nei bambini sono necessari non solo una ottimizzazione della tecnica e un corretto posizionamento

del paziente, ma anche una adeguata preparazione psicologica dei piccoli pazienti e dei genitori. A tal fine una formazione *ad hoc* dello staff radiologico nel rapporto con il bambino e la sua famiglia è uno degli elementi fondamentali per ottenere un esame di buona qualità e senza necessità di ricorrere alla sedazione.

Per creare un'atmosfera positiva, è utile usare un tono di voce calmo e ricorrere ad elementi di distrazione, spiegando al bambino e all'accompagnatore come si svolgerà la procedura e quali saranno i loro compiti. Questi accorgimenti possono servire anche a ridurre la necessità di utilizzo di presidi di contenimento [56].

Contribuiscono anche ambienti a misura di bambino, con sale colorate e decorate, arredate con mobili per bambini e dotate di giocattoli o finte sale TC/RM per presentare in anticipo al piccolo paziente e alla famiglia la procedura cui verranno sottoposti [57].



RM giocattolo



MOCK TC - Ospedale Bambino Gesù IRCCS

Un'ulteriore strategia è l'uso di risorse *on-line* (alcune delle quali disponibili solo in lingua inglese) sulla preparazione del paziente, destinate al medico prescrivente e allo staff radiologico, e le modalità di esecuzione degli esami, destinate ai pazienti e le loro famiglie:

GE Healthcare RM: <https://share.vidyard.com/watch/2ukJU5pGV9NRvKhEIV7hTf>

TC: <https://share.vidyard.com/watch/CucomXpqZuoV8NXdFXChYh>

Bayer Healthcare Radiology Prep for patients <https://www.bayer.com/en/pharma/radiology-prep-for-patients>

IAEA Safe medical Imaging for children <https://youtu.be/Zcs0MFMHkml>

ACR-RSNA RadInfo 4 Kids <https://www.radiologyinfo.org/en/for-kids>

Nel neonato/lattante o nei bambini non collaboranti devono essere utilizzati i dispositivi di immobilizzazione adeguati all'età e alla regione anatomica da studiare.

Nell'uso dei dispositivi di immobilizzazione devono essere sempre fatte alcune considerazioni:

- scegliere il sistema di immobilizzazione più semplice;
- mantenere la posizione anatomica normale;
- verificare lo stato della respirazione e della circolazione sanguigna del bambino e che il dispositivo non causi altre lesioni (ad esempio cutanee);
- se possibile, escludere il dispositivo dalla scansione;

- se il dispositivo è incluso nel campo di vista verificare prima i materiali di cui è costituito (attenuazione, artefatti);
- spiegare al genitore i vantaggi dell'immobilizzazione [58].

In alternativa un genitore o operatore può trattenere il bambino per impedirgli di muoversi, purché il *caregiver* indossi i DPI (camice, para-tiroide) e nessuna parte del suo corpo sia inclusa nella scansione TC.

- 0-1 anno "*feed&wrap*": subito dopo il pasto "avvolgere" il bambino con il dispositivo di immobilizzazione
- 1-5 anni: se l'approccio iniziale fallisce considerare la necessità di sedazione;
- 5-10 anni: solitamente un approccio adeguato e la presenza di un genitore riducono lo stato di ansia del bambino.



Sistema di immobilizzazione in RM



Materassino a depressione per fissaggio



Sistema di fissaggio in TC

Nel posizionare il paziente pediatrico bisogna prestare particolare attenzione alla posizione degli arti superiori che, se possibile, devono essere esclusi dal campo di studio. Nei pazienti non collaboranti o quando non fosse possibile escludere gli arti superiori, è consigliabile cercare di posizzarli non in parallelo tra loro, né ad angolo retto rispetto al complesso tubo-detettori.



In Allegato si riportano alcuni esempi di utilizzo di MdCa base di Iodio nello studio TC del torace, dell'addome e del politrauma (Allegati 2,3,4).

MEZZI DI CONTRASTO IN RISONANZA MAGNETICA (RM)

La RM si differenzia dalle tecniche e metodiche precedentemente considerate per alcuni vantaggi (utilizzo di campi magnetici e non di radiazioni ionizzanti ed acquisizione multiparametrica) che la rendono particolarmente adatta nello studio dei pazienti pediatrici.

Gli svantaggi di questa indagine sono

- la durata sia dei singoli esami che dell'intervallo tra un esame e l'altro, superiori a qualsiasi altra indagine considerata finora,
- la necessità di collaborazione da parte del paziente, sia con l'immobilità durante le scansioni che, in alcuni casi, di brevi fasi di apnea.

Nei Pazienti più piccoli in questi casi sono necessari la sedazione, effettuata da personale con competenze specifiche, ed un attento e continuo monitoraggio del paziente durante l'esame [59].

Le sequenze dopo iniezione endovenosa di MdC rientrano tra gli elementi che compongono la valutazione multiparametrica e sono indicate in molte ma non in tutte le occasioni.

I MdC a base di gadolinio disponibili in commercio si dividono in macrociclici e lineari (epatospecifici), che si differenziano per vari aspetti, tra cui il più importante è la stabilità termodinamica e cinetica (maggiore per i macrociclici ionici): per i pazienti pediatrici i MdC macrociclici sono tutti autorizzati con alcune precauzioni nel primo anno di vita, mentre quelli lineari attualmente in commercio, per le casistiche ancora limitate, in alcune classi di età sono utilizzabili *off-label*, cioè a fronte di una procedura particolare che comprenda una documentata giustificazione clinica e l'acquisizione di un consenso informato dedicato da parte dei genitori o dei tutori del paziente (Allegato 1). Per situazioni particolari (ad esempio angio-RM con mezzo di contrasto, RM whole-body o indicazioni dei MdC ad alta relaxività di più recente introduzione in commercio) si consiglia la consultazione del foglietto illustrativo nel sito AIFA. La dose di mezzo di contrasto va modulata in base al peso del paziente.

1. Precauzioni ambientali prima dell'esame RM

Gli operatori che accompagnano, sedano, posizionano il paziente, acquisiscono l'esame e sono responsabili della scelta dei MdC e delle sequenze devono essere costantemente aggiornati in

tema di sicurezza ed essere a conoscenza dei rischi legati ai campi magnetici utilizzati in ambito diagnostico. A tale proposito esistono corsi specifici che i lavoratori devono seguire con precise scadenze temporali [60].

2. Preparazione del paziente

Funzionalità renale

Gli ultimi documenti societari italiani ed europei [28,29,61], raccomandano di valutare il filtrato glomerulare (eGFR) e la stabilità della funzione renale prima della somministrazione dei MdC a base di gadolinio, suggerendo maggiore cautela quando l'eGFR è <30 ml/min e programmare una seduta emodialitica subito dopo la somministrazione di GdCA nei pazienti già in trattamento dialitico cronico (pur non essendovi evidenze che la seduta emodialitica prevenga in maniera assoluta la deposizione di gadolinio tissutale e quindi riduca il rischio di complicanze).

Date quantità minime di MdC iniettate, alcuni gruppi di lavoro stanno considerando di riservare la valutazione della funzionalità renale solo ad alcune categorie di pazienti, definiti a rischio (insufficienza renale nota, previsione di trapianti, concomitante utilizzo di farmaci nefrotossici).

Digiuno

- Il digiuno prima della somministrazione di MdC intravascolare non è necessario (vedere il paragrafo dedicato nel capitolo sulla TC).
- Per i pazienti che necessitano di sedazione devono invece essere seguite le indicazioni date dall'anestesista.

Idratazione

E' raccomandato continuare la normale idratazione.

Terapie farmacologiche

La somministrazione di MdC a base di gadolinio non richiede la sospensione preventiva delle terapie farmacologiche in atto.

Prevenzione delle reazioni allergiche

Nei bambini le reazioni avverse simil-allergiche e quelle allergiche vere e proprie sono eccezionali e richiedono misure simili a quelle utilizzate per gli adulti.

In caso di pregresse reazioni avverse gravi:

- effettuare la RM senza MdC, avvalendosi della multiparametricità della metodica;
- cambiare tipo di molecola di MdC a base di gadolinio;
- considerare una metodica alternativa (ecografia, CEUS, TC);

Non sono da considerare fattori di rischio le allergie ad altre sostanze (crostacei, altri farmaci), asma o allergie stagionali.

3. Consenso informato

Come per ogni esame con MdC endovenoso è necessario informare i genitori/tutore legale del minore, per ottenere il consenso informato (Allegato 1).

Sarebbe opportuno formulare un modulo di consenso informato dedicato, in cui sia precisato

- che alcuni MdC a base di gadolinio sono *off-label* nel paziente pediatrico,
- le finalità dell'esame,
- i vantaggi generali della RM, in particolare l'assenza di radioesposizione,

- i vantaggi specifici del MdC proposto.

4. Quale mezzo di contrasto usare e quale non usare?

Considerazioni generali

I MdC utilizzati in RM sono molecole a base di gadolinio, atomo tossico in forma libera, che va “ingabbiato” in una struttura molecolare protettiva, macrociclica o lineare, che ne faciliti l’escrezione renale e/o biliare e ne impedisca il più possibile il rilascio tissutale. Oltre che per la farmacocinetica, i diversi MdC a base di gadolinio si differenziano anche per l’efficienza di tale meccanismo protettivo, che per le molecole lineari è meno efficiente che per quelle macrocicliche.

L’iniezione endovenosa di una molecola a struttura macrociclica a base di gadolinio è seguita da due fasi, una intravascolare ed una extracellulare, seguite dall’escrezione renale; tale cinetica è alla base della denominazione di *vasculo-interstiziali* per questi MdC [62-64].

Un secondo gruppo di MdC è costituito da molecole ioniche a struttura lineare con farmacocinetica bimodale, in parte vasculo-interstiziale e in parte epato-biliare, cioè con parziale captazione anche da parte degli epatociti e successiva escrezione nelle vie biliari, da cui la denominazione di *epatospecifici* [65-67]. La fase epato-biliare dipende dall’integrità di alcuni sistemi di trasporto molecolare attraverso le membrane cellulari degli epatociti, per cui l’entità e il momento dell’escrezione biliare di questi MdC possono essere anche considerati indici di funzionalità epatica.

I due MdC epatospecifici attualmente disponibili in commercio, il gadoxetato disodico (Primovist) ed il gadobenato dimeglumina (Multihance), si differenziano per la percentuale di MdC captata dagli epatociti ed escreta nelle vie biliari, rispettivamente del 50% e del 5%, e per il momento in cui il MdC viene escreto nelle vie biliari (20’ dopo l’iniezione endovenosa del gadoxetato e 1-2 ore dopo gadobenato). L’escrezione biliare è inversamente proporzionale al concomitante effetto vasculo-interstiziale.

Le precauzioni d’uso dei MdC in età pediatrica sono simili ma non identiche a quelle adottate negli adulti.

Le raccomandazioni riportate in tutti i fogli illustrativi includono

- il mancato utilizzo in caso di grave disfunzione renale o in previsione di un trapianto di fegato,
- l’iniezione di una sola dose di MdC (calcolata in base al tipo di MdC e al peso del paziente) per ogni esame RM,
- un intervallo minimo di 7 giorni prima di un’eventuale successiva iniezione di MdC.

Autorizzazioni e indicazioni

I MdC macrociclici sono tutti autorizzati in età pediatrica, con alcune precauzioni nel primo anno di vita.

La sicurezza e l’efficacia dei MdC lineari in età pediatrica (<18 anni) non sono state stabilite in casistiche sufficientemente ampie. Non essendoci linee-guida basate su evidenze, il loro uso si basa principalmente sulle linee-guida degli adulti e sull’esperienza clinica.

In Europa l’impiego del Multihance è autorizzato sopra i 2 anni di età nello studio del fegato e quello del Primovist sopra i 18 anni, mentre negli USA la FDA ha approvato l’utilizzo dei MdC epatospecifici in età pediatrica con indicazioni epatiche e biliari [68].

Il loro uso in età pediatrica, che può essere dunque in parte “*off-label*”, è raccomandato “con giudizio”, quando ci si aspetta che la diagnosi cambi sostanzialmente la gestione clinica. Particolare attenzione va posta nello studio dei neonati, in cui la funzione renale è immatura e

può essere sollecitata in modo improprio in caso di insufficienza epatica.

5. Come eseguire una RM con mezzo di contrasto (diluizione, quantità, flusso, bolo di fisiologica, caratteristiche dell'iniettore)?

Nei diversi gruppi di età esistono importanti differenze, riguardanti il tempo di circolo, il peso, le dimensioni dei vasi, la sede ed il calibro degli accessi vascolari, con conseguente ampia variabilità della quantità di MdC e della velocità di flusso.

Molecole e posologia

Nella Tabella 8 sono riportate le dosi con cui i diversi MdC possono essere utilizzati in età pediatrica. Sono incluse alcune precisazioni delle ditte produttrici sul loro utilizzo nelle varie fasce di età.

Tabella 8. Caratteristiche chimico-fisiche dei mezzi di contrasto a base di Gadolinio [69].

SOLUZIONI A BASE DI GADOLINIO										
Nome commerciale e Produttore	Indicazioni pediatriche	Struttura chimica e classe	Anione	Catione	Viscosità [cp o mPas]		Relassività 1.5T	Relassività 3T	Osmolarità mOsm/Kg H2O	Log k Therm (cond 7.4)
					20°	37°C				
Dotarem Guerbet	utilizzabile con precauzioni anche nel 1° anno	Gd-DOTA macrociclico ionico	Gadoterato	Meglumina	3,4	2,4	3,6	3,5	1350,0	25,6 (19,3)
Claricyclic GE	>6 mesi	Gd-DOTA macrociclico ionico	Gadoterato	Meglumina	3,4	2,4	3,6	3,5	1350,0	25,6 (19,3)
Prohance Bracco	utilizzabile con precauzioni anche nel 1° anno	Gd-DOTA macrociclico ionico	Gadoteridolo	Nessuno					630,0	23,8 (17,1)
Dotagraf Bayer	utilizzabile con precauzioni anche nel 1° anno	Gd-DOTA macrociclico ionico	Gadoterato	Meglumina		1,8			1350,0	23,8 (17,2)
Multihance Bracco	>2 anni	Gd-BOPTA lineare ionico	Gadobenato	Dimeglumina	9,2	5,3	6,3	5,5	1970,0	16,8 (15)
Primovist Bayer	>18 anni	Gd-EOB-DTPA lineare ionico	Gadoxetato	Disodico		1,2	6,9	6,2	688,0	23,5 (18,7)
Gadovist Bayer	utilizzabile con precauzioni anche nel 1° anno	Gd-BT-D03A macrociclico non ionico	Gadobutrolo	Nessuno		5,0	5,2	5,0	1603,0	21,8 (14,7)
Pixxoscan GE	utilizzabile con precauzioni anche nel 1° anno	Gd-BT-D03A macrociclico non ionico	Gadobutrolo	Nessuno		4,96			1603,0	18,7
Vueway Bracco	>2 anni	Macrociclico non ionico	Gadopiclenolo	Nessuno	12,6	7,6	12,8	11,6	850,0	18,7
Elucirem Guerbet		Macrociclico non ionico	Gadopiclenolo	Nessuno	12,6	7,6	12,8	11,6	850,0	

Modalità di iniezione

Per la somministrazione endovenosa del MdC l'uso dell'iniettore è in generale preferibile all'iniezione manuale. Se l'accesso vascolare è difficile (ad esempio, vaso di piccole dimensioni sulla mano o piede), per ridurre al minimo il rischio di stravasamento può essere considerata l'iniezione manuale.

Quantità

La dose di MdC da iniettare va calcolata esattamente in base al tipo di MdC utilizzato ed al peso del paziente (Tabella 9). Dopo l'iniezione del MdC è utile un piccolo bolo di spinta di soluzione fisiologica allo 0.9% (9 mg/mL).

Tabella 9. Dosi raccomandate dei principali MdC a base di gadolinio in commercio.

Molecole a struttura lineare	Molecole a struttura macrociclica
------------------------------	-----------------------------------

Gadoxetato disodico (Primovist) 0.25 mmol/mL, <u>0.1 mL/kg</u>	Acido gadoterico (Claricyclic) 0.5 mmol/mL, 0.2 mL/kg
Gadobenato dimeglumina (Multihance), 0.05 mmol/kg (0.1 mL/kg di soluzione 0.5 M)	Acido gadoterico (Dotarem) 0.1.mmol/kg, 0.2 ml/kg
	Acido gadoterico (Dotagraf) 0.1.mmol/kg, 0.2 ml/kg
	Gadobutrolo (Gadovist) 0.1 mmol/kg, 0.1 ml/kg
	Gadobutrolo (Pixxoscan) 0.1 mmol/kg, 0.1 ml/kg
	Gadoteridolo (Prohance) 0.1.mmol/kg, 0.2 mL/kg

Velocità di iniezione

Le velocità massime di flusso suggerite per i pazienti pediatrici dipendono dal calibro dell'accesso vascolare. In generale non viene mai superato il flusso di 2 ml/sec.

Tecnica di acquisizione e timing ottimale nei bambini

Va modulata sull'indicazione (ad esempio epatica o biliare nel caso dei MdC epatospecifici) e sulla molecola utilizzata.

6. Artefatti e precauzioni particolari

Dispnea transitoria

Con l'utilizzo di gadoxetato sodico è da tempo nota possibilità, in una ridotta percentuale di casi, di un artefatto da incoordinazione respiratoria nell'acquisizione in fase arteriosa, responsabile di degradazione della qualità delle immagini e solo in parte correggibile riducendo il flusso di iniezione del mezzo di contrasto e, se possibile, istruendo il paziente prima dell'esame sulle modalità di mantenimento dell'apnea.

Rischio di deposito tissutale

Per quanto riguarda il deposito tissutale, ogni volta che viene usato il MdC in RM, a prescindere dalla struttura molecolare che lo circonda, una minima quota di gadolinio viene rilasciata nell'organismo e si deposita in alcune sedi: ne è prova che il gadolinio è stato ritrovato nel tessuto nervoso (in particolare nei nuclei dentati e nei globi pallidi), nell'osso, nella parete bronchiale, nel parenchima epatico e renale, nella cute, ecc. anche in pazienti con funzionalità renale normale; le alterazioni della funzionalità renale rallentano l'escrezione delle molecole e ne favoriscono la deposizione. In base ai dati finora a disposizione, tale rilascio sembra essere maggiore con i MdC lineari che con i macrociclici (anche se le differenze nella cospicuità dei depositi potrebbero anche essere dovute anche alla diversa rilassività dei MdC). I depositi hanno un tempo di smaltimento molto lento [68].

Benché ad oggi non esistano evidenze anatomo-patologiche di alterazioni (anche solo predisponenti a patologie evolutive) direttamente correlabili a tali accumuli, la deposizione tissutale sembra essere correlata da un lato alla struttura molecolare, alla stabilità e alla

relattività del MdC e dall'altro alla frequenza degli esami e alla quantità complessiva del mezzo di contrasto iniettata nel corso del tempo, aumentando proporzionalmente a queste ultime [68]. Particolare attenzione va posta, di conseguenza, all'utilizzo ripetuto del MdC in popolazioni di giovane età e con patologie croniche (come ad esempio la sclerosi multipla e le malattie infiammatorie intestinali croniche), dove sono prevedibili studi e somministrazioni di mezzo di contrasto ripetuti nel tempo. In questi casi sono consigliati un uso giudizioso del MdC (ed intervallato da studi senza MdC) e comunque l'impiego di MdC a struttura macrociclica [59,70,71].

Questo concetto è alla base della scelta ragionata del MdC da parte del medico radiologo, unico specialista che sa e deve decidere se utilizzare o meno il MdC a base di gadolinio e quale MdC impiegare in base al quesito clinico. Da ciò deriva anche la necessità imprescindibile che il medico radiologo sia presente durante l'esame ed abbia a disposizione tutti i MdC in commercio, tra cui operare la scelta.

7. Nuovi mezzi di contrasto

Negli ultimi anni l'industria ha lavorato intensamente alla ricerca di nuove molecole con struttura diversa da quella macrociclica (attualmente più utilizzate): oltre all'immissione in commercio di molecole a base di gadolinio dotate di relattività altissima e già studiate in piccoli campioni di pazienti pediatrici con buoni risultati [72], a breve saranno presentati MdC senza gadolinio, con indicazioni particolari (ad esempio la valutazione dei linfonodi) [73].

Negli Allegati si riportano due esempi di utilizzo di protocolli abbreviati senza MdC nello studio RM dell'appendicite acuta [74] e nell'entero-RM [68] in pazienti con malattie infiammatorie croniche dell'apparato digerente (MICI, ad esempio il morbo di Crohn (Allegati 5 e 6).

REAZIONI AVVERSE: PREVENZIONE E TRATTAMENTO

La somministrazione intravascolare o intracavitaria di MdC nei pazienti pediatrici fa parte della routine quotidiana di molti centri, ma alcune considerazioni specifiche, così come la gestione delle fasi precoci delle reazioni avverse, dovrebbero essere familiari a tutti i medici radiologi. Nella maggior parte dei casi, l'esame con MdC nei bambini è ben tollerato e non richiede particolari attenzioni [75,76].

1. Reazioni avverse acute

Le reazioni avverse acute dopo l'iniezione di MdC possono essere "fisiologiche" o "da ipersensibilità/simil-allergiche" e il loro rapporto non è noto, benchè le prime sembrino molto più frequenti delle seconde.

- Le *reazioni fisiologiche* sono derivanti da effetti tossici diretti o di osmotossicità del MdC e sono costituite da una categoria eterogenea di eventi avversi (nausea, vomito, aritmia, sensazione di calore, gusto metallico, reazione vaso-vagale), di solito non gravi, che generalmente regrediscono spontaneamente.
- Le *reazioni da ipersensibilità o simil-allergiche* da MdC non necessitano di una pregressa esposizione al MdC, sono indipendenti dalla dose, dalla concentrazione e dalla velocità di infusione e sono divise in immediate e tardive:
 - le reazioni da ipersensibilità *immediate* solitamente si verificano nella prima ora e spesso nei primi minuti dalla somministrazione del MdC ed hanno una presentazione clinica

analoga alle reazioni allergiche: eritema, prurito, orticaria, angioedema, broncospasmo, edema laringeo, ipotensione e raramente shock;

- le reazioni da ipersensibilità *tardive* si manifestano da un'ora a qualche giorno dopo la somministrazione di MdC, sono caratterizzate da eruzioni cutanee lievi e moderate, orticaria/angioedema e sono in genere autolimitantesi.

L'incidenza riportata delle reazioni simil-allergiche nei pazienti pediatrici è molto variabile, per la mancata discriminazione tra reazioni fisiologiche e simil-allergiche in alcuni studi e per l'assenza di studi prospettici sull'argomento in ambito pediatrico.

Si concorda tuttavia sul dato che l'incidenza delle reazioni simil-allergiche nei pazienti pediatrici sia più bassa che negli adulti. Nella popolazione pediatrica l'incidenza di reazioni da ipersensibilità moderate-severe dopo l'iniezione endovenosa di MdC a base di iodio ed a base di gadolinio è molto bassa, rispettivamente del 0.04-0.1% e 0.02-0.03%, con un'incidenza più bassa nei pazienti inferiori ai 7 anni [77, 78]. Fattori di rischio allo sviluppo di una reazione simil-allergica da MdC sono: una pregressa reazione allergica moderata-severa alla stessa classe di MdC, una condizione asmatica instabile, orticaria ed angioedema ricorrenti, anafilassi idiopatica e mastocitosi.

Eventuale preparazione in casi particolari

- Nei pazienti ad aumentato rischio di reazione avversa, è indicato considerare un esame alternativo che non richieda l'uso di MdC della stessa classe.
- Per pazienti con precedente reazione al MdC, bisogna usare un MdC differente.
- Come da linee guida ESUR 10.0 [29] ed il documento intersocietario SIRM-SIAARTI 2019 [30], non è raccomandata la premedicazione.
- E' buona norma essere pronti alla gestione di un'eventuale reazione avversa acuta e trattenere sempre il paziente per 30 minuti dopo la somministrazione del MdC.

Gestione e trattamento delle reazioni avverse simil-allergiche [29,77,79]

Per una corretta gestione clinico-farmacologica, i principali segni e sintomi da valutare sono:

- il coinvolgimento di cute e mucose (orticaria, prurito, eritema, edema di labbra o lingua)
- la compromissione respiratoria (stridore, broncospasmo, ipossia)
- la compromissione cardiovascolare (ipotensione, collasso, sincope)
- sintomi gastrointestinali persistenti (nausea, vomito)

Nei neonati e bambini, si considera **ipotensione** se la pressione sistolica è ridotta di almeno il 30% della pressione sistolica baseline oppure

- <70 mmHg da 1 mese a 1 anno,
- <70 mmHg + (età x2) da 1 a 10 anni,
- <90 mmHg da 11 a 17 anni.

In caso di **broncospasmo**, somministrare ossigeno ad alto flusso e β_2 agonisti per via inalatoria.

- se pressione arteriosa nella norma: adrenalina intramuscolare (1:1000):
 - 6-12 anni: 0.05-0.15 ml (0.05-0.15 mg)
 - < 6 anni: 0.025-0.075 ml (0.025-0.075mg)
- se pressione arteriosa ridotta: adrenalina intramuscolare (1:1000):
 - 6-12 anni: 0.3 ml (0.3 mg)
 - < 6 anni: 0.15 ml (0.15 mg) oppure
- adrenalina intramuscolare in base al peso
 - > 25 kg : 0.3 mg
 - 15-25 kg : 0.15 mg.

- 7.5-15 kg : 0.1 mg

In caso di **edema laringeo**, somministrare ossigeno ad alto flusso e Adrenalina im (1:1000):

- 6-12 anni: 0.3 ml (0.3 mg)
- < 6 anni: 0.15 ml (0.15 mg)

Se **reazione anafilattica generalizzata**,

- chiamare l'equipe di rianimazione,
- sollevare gli arti inferiori e somministrare ossigeno ad alto flusso
- somministrare adrenalina intramuscolare (1:1000):
 - 6-12 anni: 0.3 ml (0.3 mg)
 - < 6 anni: 0.15 ml (0.15 mg)
- somministrazione di liquidi per via endovenosa.

La somministrazione intramuscolare di adrenalina è l'unica terapia di prima linea in caso di shock anafilattico. Non c'è alcuna controindicazione assoluta al trattamento con adrenalina in un paziente che sta manifestando anafilassi. L'adrenalina può essere somministrata con iniezione intramuscolare nel terzo medio della regione antero-laterale della coscia.

Gestione delle reazioni avverse non allergiche

Se **ipotesione isolata**

- sollevare gli arti inferiori, somministrare ossigeno ad alto flusso e liquidi per via endovenosa
- se il Paziente non è responsivo, adrenalina intramuscolare (1:1000):
 - 6-12 anni: 0.3 ml (0.3 mg)
 - < 6 anni: 0.15 ml (0.15 mg)

Se **reazione vaso-vagale** (ipotensione e bradicardia),

- sollevare gli arti inferiori e somministrare ossigeno ad alto flusso e liquidi per via endovenosa.
- somministrare atropina endovenosa 0.02 mg/kg (massimo 0.6 mg per dose) – ripetere se necessario, fino a un totale di 2 mg.

2. Disfunzioni tiroidee

La somministrazione di MdC a base di iodio è associata ad un aumentato rischio di insorgenza nei bambini di disfunzioni tiroidee, soprattutto di ipotiroidismo.

Un singolo bolo di MdC a base di iodio contiene circa 1000 volte la quantità raccomandata quotidiana di iodio nei bambini tra 1 e 8 anni. Nei neonati è stato descritto un ipotiroidismo iatrogeno a seguito di esposizione topica, parenterale, enterale o linfatica allo iodio. Un eccesso di iodio causa un blocco paradossale della sintesi dell'ormone tiroideo per un fenomeno noto come effetto Wolff-Chaikoff. Nella tiroide post-natale sana e matura è possibile che questa inibizione non abbia esiti, mentre nella tiroide immatura questo meccanismo "di fuga" non è ben sviluppato, esponendo i neonati (soprattutto se prematuri) al rischio di ipotiroidismo [80].

L'ipotiroidismo non trattato nel neonato, soprattutto se prematuro, può portare a una compromissione dello sviluppo neurologico poiché l'ormone tiroideo è essenziale per la migrazione/differenziazione neurale, la mielinizzazione, la sinaptogenesi e la neurotrasmissione.

Mentre l'evidenza dimostra che anche l'ipotiroidismo transitorio e non trattato nel neonato mette a rischio lo sviluppo cerebrale, il rischio associato all'uso di mezzo di contrasto sembra essere stato meno studiato. L'ipotiroidismo era più comune nei neonati, in particolare nei prematuri o in quelli che necessitavano di terapia intensiva neonatale. I neonati con anomalie cardiache erano a maggior rischio (probabilmente per le dosi ripetute di mezzo di contrasto intravascolare per procedure di cateterismo cardiaco). Al di fuori della sottopopolazione di neonati con malattia cardiaca, la maggior parte dell'ipotiroidismo rilevato dopo la somministrazione di MdC era transitoria e non richiedeva la supplementazione di ormone tiroideo.

Il 30 marzo 2022, l'FDA ha emesso una comunicazione sulla sicurezza dei farmaci [81] in cui raccomandava che i neonati e i bambini fino a 3 anni di età fossero sottoposti a monitoraggio della funzionalità tiroidea nelle tre settimane successive alla somministrazione intravascolare di MdC a base di iodio. Il 13 luglio 2022 l'ACR ha affermato che "non esistono prove scientifiche convincenti a sostegno dei test di funzionalità tiroidea di routine nei bambini di età superiore ai tre mesi" [82]. La Società Pediatrica di Endocrinologia ha suggerito che il monitoraggio della tiroide dopo MdC a base di iodio sia effettuato sulla base dei fattori di rischio del paziente e non a tutti i bambini di età inferiore a 3 anni [83]. I pazienti a più alto rischio sono i neonati prematuri, i neonati a termine con malattie acute di età inferiore a 3 mesi e i bambini con malattie cardiache, esposizione ripetuta o aggiuntiva allo iodio o insufficienza renale.

Per questi motivi i medici radiologi dovrebbero valutare la funzionalità tiroidea nei pazienti pediatrici a più alto rischio e contattare il medico richiedente prima dello studio per discutere i rischi associati [84].

Per i pazienti pediatrici con tumore della tiroide o morbo di Graves che devono essere sottoposti ad esami o trattamenti con radioisotopi a base di iodio è raccomandato attendere almeno 2-3 mesi di *wash-out* dalla somministrazione di MdC a base di iodio.

3. Stravasamento

Il tasso di stravasamento nei tessuti molli sottocutanei a seguito di un'iniezione di MdC nella popolazione pediatrica è simile a quello negli adulti, con un'incidenza di circa 0.3% [85], senza differenze significative tra l'iniezione manuale e con l'utilizzo di iniettori.

La palpazione diretta del sito di puntura durante i primi secondi dell'iniezione è particolarmente efficace per rilevare un eventuale stravasamento; in questi casi l'iniezione può essere interrotta immediatamente per limitare il volume stravasato.

I bambini potrebbero essere asintomatici o sviluppare gonfiore, senso di oppressione, dolore pungente/bruciore, edema, eritema o dolorabilità nel sito di iniezione. Il trattamento iniziale prevede il sollevamento dell'estremità interessata e l'applicazione di impacchi freddi. Nella maggior parte dei casi lo stravasamento è di lieve gravità e si risolve dopo un trattamento conservativo, con effetti avversi minimi o assenti [85]. La consultazione chirurgica è riservata a rari casi con dolore progressivo o gonfiore, vescicole cutanee o ulcerazioni, alterazioni della sensibilità (ad esempio parestesie), che potrebbero indicare una sindrome compartimentale [86].

4. Danno renale acuto dopo mezzo di contrasto

Non essendo stati condotti studi prospettici di ampia portata sui possibili effetti nefrotossici dei MdC iodati intravascolari a bassa osmolalità nei bambini, si ritiene che gli effetti sui reni siano simili tra bambini e adulti [87].

Fattori di rischio per l'insorgenza di un danno renale acuto da MdC sono:

- la disfunzione renale,
- la prematurità,
- condizioni ipovolemiche,
- l'esposizione ad agenti nefrotossici,
- le sepsi,
- la chirurgia maggiore,
- la ventilazione meccanica.

Il danno renale acuto associato all'uso di MdC è definito seguendo i criteri KDIGO modificati per la popolazione pediatrica e neonatale [48,88]:

- incremento della creatininemia
 - ≥ 0.3 mg/dl entro 48 ore dalla somministrazione del MdC
 - ≥ 1.5 volte rispetto al valore basale della creatininemia entro 7 giorni;
- diuresi
 - <0.5 ml/kg/h per 6-12 ore nel paziente pediatrico
 - >0.5 ml/kg/h e ≤ 1 ml/kg/h per 24 ore nel neonato;

Se vi è una diagnosi di danno renale acuto associato all'uso di MdC, bisogna controllare il paziente clinicamente per almeno 30 giorni, valutando il eGFR a intervalli regolari. Lo stato volmico dovrebbe essere ottimale (evitando sia l'ipovolemia che il sovraccarico di fluidi), monitorando quotidianamente il peso, i segni vitali, l'assunzione di liquidi, la diuresi e l'emissione di feci. La somministrazione ottimale di fluidi è cruciale, in quanto un sovraccarico di fluidi del 10-20% è una soglia critica, oltre la quale vi può essere un outcome negativo [89].

I cristalloidi dovrebbero essere preferiti alle soluzioni colloidali; alcuni studi hanno riportato che una soluzione bilanciata, come il Ringer lattato, è superiore nell'idratazione rispetto alla soluzione fisiologica [90].

5. Fibrosi nefrogenica sistemica

La fibrosi nefrogenica sistemica (NSF) è una malattia sistemica rara ed invalidante, caratterizzata da un esordio cutaneo e dal successivo coinvolgimento sistemico. Descritta per la prima volta all'inizio degli anni 2000 prevalentemente in pazienti con grave disfunzione renale o con gravi alterazioni metaboliche, è stata associata all'iniezione di MdC a base di gadolinio. La malattia si manifesta con la comparsa di chiazze o papule cutanee con indurimento ed ispessimento della cute associati alla sensazione di bruciore o prurito nelle zone colpite. Il successivo interessamento sistemico determina un coinvolgimento fibrotico dei muscoli (diaframma, psoas, muscoli scheletrici), con conseguente contrattura in flessione ed immobilità, fibrosi polmonare e degli organi viscerali.

Pochi sono i casi segnalati di fibrosi nefrogenica sistemica (NSF) nei bambini.

Nel 2012 si sono verificati 23 casi pediatrici (da 6 anni in su) di NSF, dei quali 17 successivi ad un'iniezione di MdC a base di gadolinio, 13 con disfunzione renale (danno renale acuto e/o malattia renale cronica) e 10 in emodialisi, dialisi peritoneale o entrambe. In 10 bambini le condizioni della funzionalità renale erano sconosciute.

Dopo la pubblicazione delle linee guida del 2007 che limitavano l'uso dei MdC a base di gadolinio nei bambini con funzionalità renale compromessa, non sono stati segnalati nuovi casi dopo MdC nella popolazione pediatrica [91,92].

Come negli adulti, i MdC a base di gadolinio dovrebbero essere evitati nel contesto di danno renale acuto o malattia renale cronica con un eGFR <30 mL/min/1,73 m² ed usati con cautela nei

neonati pretermine a causa dell'imaturità renale e della potenziale velocità di filtrazione glomerulare inferiore a 30 ml/min/1,73 m² [87].

ALLEGATI

Allegato 1. Consenso informato uso MdC off-label

Allegato 2. Protocollo TC torace

Allegato 3. Protocollo TC addome

Allegato 4. Protocollo TC politrauma

Allegato 5. Protocollo RM abbreviato nei pazienti pediatrici con sospetta appendicite acuta

Allegato 6. Protocollo RM abbreviato nei pazienti pediatrici con morbo di Crohn

Allegato 1. Consenso informato all'uso del MdC

DICHIARAZIONE DI AVVENUTA INFORMAZIONE E ACQUISIZIONE DI CONSENSO INFORMATO

RACCOLTA DEI DATI ANAGRAFICI

Io/noi sottoscritto/a/i, in qualità di:

assistito/a

genitori (entrambi)

madre

padre

tutore

altro responsabile legale

responsabile/i della compilazione dei dati sottoindicati:

DATI IDENTIFICATIVI DELL'ASSISTITO/A:

Cognome Nome

DA COMPILARE SE L'ASSISTITO/A È MINORENNE (<18 ANNI) E NON EMANCIPATO/A

Dati dei genitori o del titolare della responsabilità genitoriale:

in caso di minore vi è la necessità di ottenere il consenso da entrambi i genitori, o da chi, giuridicamente, ne faccia le veci. Tale assunto non si modifica anche qualora il minore sia affidato ad uno solo dei genitori, i quali risultino separati o divorziati, come dagli stessi dichiarato. L'opinione del minore, nella misura in cui lo consente la sua età e il suo grado di maturità, è sempre presa in considerazione.

In caso di presenza di uno solo dei due genitori, quest'ultimo, sotto la propria responsabilità, dovrà dichiarare l'assenso del genitore assente attraverso autocertificazione.

In caso di presenza del legale rappresentante non genitore, deve essere allegata la documentazione che attesta i poteri conferiti

Dati dei genitori:

Nome e cognome dei genitori

Primo Genitore Cognome Nome

Secondo Genitore Cognome Nome

Altro titolare di responsabilità genitoriale

Cognome.....Nome.....

INFORMATIVA SUGLI ESAMI RADIOLOGICI IN PAZIENTI PEDIATRICI

Qui di seguito riportiamo alcune informazioni sull'esame radiologico che le è stato consigliato e sulle possibili alternative a seguito di diagnosi di.....

ESAME DI

.....
(es.: ECOGRAFIA CON MEZZO DI CONTRASTO o CEUS, TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA o TC, RISONANZA MAGNETICA o RM, ecc.)

.....
(integrare con sintetiche informazioni sulle diverse indagini radiologiche).

INFORMATIVA SULLA SOMMINISTRAZIONE DI MEZZO DI CONTRASTO

I MdC sono farmaci diagnostici, utilizzati per via endovascolare o endocavitaria che servono per aumentare l'accuratezza diagnostica di alcune indagini radiologiche.

Si definisce uso "off-label" l'impiego nella pratica clinica di medicinali già registrati, ma usati per un'indicazione terapeutica e/o posologia e/o via di somministrazione e/o altro (es. età) non conforme a quanto previsto dall'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) rilasciata dalle Autorità Regolatorie e riportato nella scheda tecnica del prodotto (foglio illustrativo).

I MdC sono regolarmente autorizzati dalle agenzie nazionali ed internazionali (EMA ed AIFA) per la maggior parte dei pazienti, ma utilizzabili "off-label" per particolari patologie o gruppi di pazienti. Nel caso dei pazienti pediatrici tale utilizzo deriva dall'assenza di casistiche sufficientemente numerose.

La legislazione italiana ammette, in specifiche condizioni (da valutare caso per caso) e sulla base di evidenze scientifiche che ne supportano l'impiego, che un medicinale possa essere impiegato per indicazioni diverse da quelle ricomprese nella AIC, per

patologie che non dispongono di valida alternativa terapeutica.

DESCRIZIONE DELL'UTILIZZO DEL MEZZO DI CONTRASTO

La maggior parte dei MdC (a base di iodio e di gadolinio) è approvata anche in età pediatrica, mentre quelli ecografici sono approvati solo nella popolazione adulta.

Alcuni dei MdC a base di gadolinio, a parziale metabolismo epatico e successiva escrezione biliare, possono essere utili nella valutazione delle malattie del fegato e delle vie biliari. Per l'impiego "off-label" di queste molecole esistono dati di efficacia nella popolazione adulta, ma non sono disponibili dati su campioni sufficientemente numerosi in età pediatrica. La prescrizione è conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale.

MEZZO DI CONTRASTO

Nome del mezzo di contrasto.....

Ditta produttrice.....

Principio attivo.....

Forma farmaceutica.....

BENEFICI PREVISTI

Migliore visualizzazione e caratterizzazione di

Sarà cura del dr.....informarLa di eventuali nuovi dati relativi al mezzo di contrasto proposto.

RISCHI, COMPLICANZE, EFFETTI COLLATERALI

Premesso che i dati relativi al rapporto-rischio beneficio dell'uso off-label del mezzo di contrasto per l'indicazione corrispondente alla Sua patologia sono incompleti sotto il profilo di tollerabilità, dal momento che la valutazione regolatoria sul rapporto rischio-beneficio deve inevitabilmente reputarsi ancora incompleta ed inidonea ad accertarne l'incidenza statistica, la sua effettiva rilevanza a fronte del beneficio diagnostico atteso, che gli effetti collaterali conosciuti e correlati al trattamento proposto

sono:.....
.....
.....

DICHIARO/DICHIARIAMO

- di essere in pieno possesso delle mie/nostre facoltà mentali

- di aver ricevuto dal Medico che mi ha esposto i contenuti di questo consenso, esaurienti e chiare informazioni sugli scopi dell'atto sanitario proposto e sulle modalità con cui esso verrà eseguito;
- di aver compreso quali potrebbero essere i potenziali rischi/inconvenienti dell'indagine;
- di essere a conoscenza del fatto che il risultato sperato possa non essere raggiunto, anche in assenza di errori da parte dell'equipe sanitaria e di aver compreso che sono possibili eventuali modifiche in caso di necessità clinica, in presenza di riscontri clinici non prima valutabili
- di essere a conoscenza della possibilità di revocare il consenso in qualsiasi momento, senza conseguenze.

Pertanto, liberamente, spontaneamente ed in piena coscienza:

ACCONSENTO/ACCONSENTIAMO

NON ACCONSENTO/NON ACCONSENTIAMO

ALLO STUDIO (es.: CEUS, TC, RM, ecc.)

ALL'USO OFF-LABEL DEL MEDICINALE/MEZZO DI CONTRASTO.....

Firma dell'assistito/a

Firma del primo genitore

Firma del secondo genitore

Firma del/la rappresentante legale

Firma del Medico Radiologo che ha effettuato il colloquio.....

Firma del Mediatore culturale.....

Data

REVOCA CONSENSO

Io sottoscritto/a alle ore

del giorno revoco il consenso all'esecuzione dell'esame sopra indicato, consapevole delle conseguenze derivanti dalla mia scelta.

Firma del paziente (o di chi esercita la potestà genitoriale e/o tutoriale): Timbro e firma del Medico Radiologo..... Data
--

Allegato 2. Protocollo TC torace

TC Torace Pediatrico	Strutture mediastiniche, patologia infettiva polmonare, TBC, malformazioni polmonari CCAM/CPAM	
Preparazione	Non indicata	
Posizione del paziente	Supina	
Fase Respiratoria	Fine inspirazione	
Acquisizione	Volumetrica dopo MdC	
Estensione su asse Z	Dagli apici polmonari ai seni costofrenici. Nello studio delle malformazioni polmonari tipo CCAM/CPAM estendere all'addome superiore includendo l'emergenza del tripode celiaco	
Scan direzione	Cranio-caudale	
Parametri di acquisizione	kVp	mAs [se possibile usare ATCM]
<5kg	≤80	70
5-<15 Kg	≤80	90
15-<30 Kg	<80	100
30-<50 Kg	≤100	110
50-<80 Kg	≤100	120
Spessore di strato	≤1 mm	
Rotation time	<0,5s	
Concentrazione MdC	<40 Kg 300 mgI/mL >40 Kg 350 mgI/mL	
Quantità contrasto	<5Kg 2.5 mL/Kg + 10 mL fisiologica 5-15Kg 2 mL/Kg + 10 mL fisiologica 15-<30 Kg 1.5 mL/Kg + 15 mL fisiologica >30 Kg 1 mL/Kg + 20 mL fisiologica	

Velocità infusione	1-2 mL/s
Ritardo di scansione	+5-10 secondi da fine iniezione del bolo di MdC
gl/Kg	Compreso tra 1,5 e 2 (\leq)
Algoritmo di ricostruzione	Alta frequenza spaziale

Allegato 3. Protocollo TC addome

TC Addome Pediatrico	patologia infettiva organi ipocondriaci, malformazioni congenite addominali, masse e follow-up oncologici	
Preparazione	Non indicata	
Posizione del paziente	Supina	
Fase Respiratoria	Fine inspirazione	
Acquisizione	Volumetrica dopo MdC	
Estensione su asse Z	Dalle cupole diaframmatiche alla sinfisi pubica	
Scan direzione	Cranio-caudale	
Parametri di acquisizione	kVp	mAs [se possibile usare ATCM]
<5kg	≤ 80	90
5-<15 Kg	≤ 80	100
15-<30 Kg	≤ 100	120
30-<50 Kg	≤ 100	150
50-<80 Kg	≤ 120	150
Spessore di strato	≤ 1 mm	
Rotation time	<0,5s	
Concentrazione MdC	<40 Kg 300 mgI/mL >40 Kg 350 mgI/mL	
Quantità contrasto	<5Kg 2.5 mL/Kg + 10 mL fisiologica 5-15Kg 2 mL/Kg + 10 mL fisiologica >15 Kg 1.5 mL/Kg + 15-20 mL fisiologica	
Velocità infusione	1-2 mL/s	

Ritardo di scansione	+30-40 secondi da fine iniezione del bolo di MdC
gl/Kg	Compreso tra 1,5 e 2 (\leq)

Allegato 4. Protocollo TC politrauma

TC Total Body Pediatrico	politrauma
Preparazione	Non indicata
Posizione del paziente	Supina
Fase Respiratoria	Fine inspirazione
Acquisizione	Senza MdC (basale) solo encefalo Volumetrica dopo MdC in fase arteriosa e portale; acquisire fase pielografica solo per lesioni vie escrettrici urinarie
Estensione su asse Z	ARTERIOSA: Dal poligono del Willis alla cresta iliaca se <10 anni o alla sinfisi pubica se >10 anni PORTALE: Dalle cupole diaframmatiche alla sinfisi pubica PIELOGRAFICA: dal polo superiore dei reni al pavimento vescicale
Scan direzione	Cranio-caudale
Parametri di acquisizione	Vedi indicazioni TC torace e TC addome
Spessore di strato	≤ 1 mm
Rotation time	<0,5s
Concentrazione MdC	350 mgI/mL
Quantità contrasto	<5Kg 2.5 mL/Kg + 10 mL fisiologica 5-15Kg 2 mL/Kg + 10 mL fisiologica >15 Kg 1.5 mL/Kg + 15-20 mL fisiologica
Velocità infusione	1.5-3 mL/s
Ritardo di scansione	ARTERIOSA: +20-25 secondi da inizio iniezione del bolo di MdC PORTALE: +30-40 secondi da fine iniezione del bolo di MdC
gl/Kg	Compreso tra 1,5 e 2 (\leq)

Allegato 5. Protocollo RM abbreviato nei pazienti pediatrici con sospetta appendicite acuta

In caso di appendicite acuta l'esame può essere eseguito in meno di 5 minuti senza MdC e, nella grande maggioranza dei casi, senza sedazione. Un ovvio vantaggio è l'assenza di radiazioni ionizzanti. La sensibilità riportata della RM è 93-97%, la specificità del 96-98%, il valore predittivo

positivo (PPV) del 92-97% e quello negativo (NPV) del 96-98%. La sensibilità e la specificità sono comparabili con quelle della TC. La RM è utile se l'ecografia non è conclusiva ed è superiore nel documentare appendicoliti ed ascessi e nella diagnosi differenziale con ascessi tubo-ovarici. La RM serve anche nell'identificazione di vie di drenaggio sicure di eventuali raccolte.

Protocollo di studio

- scansioni assiali T2 Single Shot con trigger respiratorio o in respiro libero (queste ultime con le apparecchiature RM più recenti che consentono il sampling radiale del k-spazio);
- scansioni assiali T2 Single Shot con saturazione del segnale del tessuto adiposo con trigger respiratorio o in respiro libero;
- scansioni coronali T2 Single Shot con trigger respiratorio o in respiro libero;
- scansioni coronali T2 Single Shot con saturazione del segnale del tessuto adiposo con trigger respiratorio o in respiro libero;
- se possibili, sequenze assiali DWI con ricostruzione di mappe ADC (necessarie in caso di studi basali, senza somministrazione di MdC);
- scansioni assiali T2 NON FAST con saturazione del segnale del tessuto adiposo.

Pitfalls senza MdC

- linfomi o sarcomi mieloidi, che hanno particolare restrizione del segnale in DWI/ADC.

Allegato 6. Protocollo RM abbreviato nei pazienti pediatrici con morbo di Crohn

Il morbo di Crohn può interessare qualsiasi tratto intestinale (benchè preferenzialmente l'ileo distale), colpisce spesso i bambini e potrebbe esporre i pazienti ad un'elevata dose radiante cumulativa per studiare un tratto intestinale, come il tenue, difficilmente raggiungibile endoscopicamente. La RM è diventata l'indagine diagnostica di prima istanza nei pazienti giovani con morbo di Crohn, sia per l'assenza di radiazioni ionizzanti che per la valutazione non invasiva di attività di malattia. Tradizionalmente il gadolinio faceva parte del protocollo perché la diagnosi si basava anche sull'iperenhancement murale e sull'impregnazione post-contrastografica delle pareti delle raccolte. In realtà molti aspetti del Crohn non richiedono l'utilizzo del MdC: l'ispessimento parietale, l'edema e la stasi venosa nei vasa recta sono visibili anche nelle scansioni dirette e la diffusività ristretta è molto utile come guida nella ricerca di sedi multiple o lontane da quella principale. Le sequenze senza MdC individuano anche le sequele delle forme penetranti (ulcere, fistole) e le manifestazioni extra-intestinali come la colangite sclerosante primitiva e la sacro-ileite. La RM è particolarmente utile se i Pazienti devono sottoporsi a controlli seriati. In studi di confronto non sono emerse differenze significative tra gli esami effettuati senza MdC e quelli con MdC nella valutazione dell'attività di malattia, ma è documentato un aumento della sensibilità della RM eseguita anche con MdC nelle complicanze, soprattutto penetranti.

Protocollo di studio: bSSFP, thick slab bSSFP e DWI

- scansioni assiali T2 Single Shot con trigger respiratorio o in respiro libero (queste ultime con le apparecchiature RM più recenti che consentono il sampling radiale del k-spazio);
- scansioni assiali T2 Single Shot con saturazione del segnale del tessuto adiposo con trigger respiratorio o in respiro libero;
- scansioni coronali T2 Single Shot con trigger respiratorio o in respiro libero;
- scansioni coronali T2 Single Shot con saturazione del segnale del tessuto adiposo con

- trigger respiratorio o in respiro libero;
- scansioni assiali GRE (bSSFP o thick slab bSSFP);
- scansioni coronali GRE (bSSFP o thick slab bSSFP);
- se possibili, sequenze assiali DWI con ricostruzione di mappe ADC (necessarie se non si utilizza MDC);
- scansioni assiali T2 NON FAST con saturazione del segnale del tessuto adiposo (necessaria per edema parete, micro-ulcere e fistole).

BIBLIOGRAFIA

Generale

1. Documento intersocietario SIRM-SIMLA: La scelta del mezzo di contrasto, 18.12.2023
2. DDL 478 "DISEGNO DI LEGGE d'iniziativa dei senatori BOLDRINI, PITTELLA, GIACOBBE, FERRAZZI, VALENTE, CUCCA, IORI e ALFIERI COMUNICATO ALLA PRESIDENZA IL 7 GIUGNO 2018 Disposizioni in materia di definizione di età pediatrica e ampliamento della competenza assistenziale dei medici pediatri di libera scelta fino al compimento del diciottesimo anno d'età"
[<https://www.senato.it/service/PDF/PDFServer/DF/339076.pdf>]

Mezzi di contrasto per indagini radiologiche convenzionali

3. Leder SB, Suiter DM, Green BG. Silent aspiration risk is volume-dependent. *Dysphagia*. 2011 Sep;26(3):304-9. doi: 10.1007/s00455-010-9312-2. Epub 2010 Nov 10. Erratum in: *Dysphagia*. 2011 Sep;26(3):310. PMID: 21063732.
4. Velayutham P, Irace AL, Kawai K, Dodrill P, Perez J, Londahl M, Mundy L, Dombrowski ND, Rahbar R. Silent aspiration: Who is at risk? *Laryngoscope*. 2018 Aug;128(8):1952-1957. doi: 10.1002/lary.27070. Epub 2017 Dec 27. PMID: 29280496.
5. Jackson M, Kapur N, Goyal V, Choo K, Sarikwal A, Masters IB, Isles AF. Barium aspiration in an infant: a case report and review of management. *Front Pediatr*. 2014 May 1;2:37. doi: 10.3389/fped.2014.00037. PMID: 24818122; PMCID: PMC4013468.
6. Reich SB. Production of pulmonary edema by aspiration of water-soluble nonabsorbable contrast media. *Radiology*. 1969 Feb;92(2):367-70. doi: 10.1148/92.2.367. PMID: 5765945.
7. McAlister WH, Siegel MJ. Fatal aspirations in infancy during gastrointestinal series. *Pediatr Radiol*. 1984;14(2):81-3. doi: 10.1007/BF01625811. PMID: 6728539.
8. Tucci FM, Roma R, Bianchi A, De Vincentiis GC, Bianchi PM. Juvenile recurrent parotitis: Diagnostic and therapeutic effectiveness of sialography. Retrospective study on 110 children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019 Sep;124:179-184. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.06.007. Epub 2019 Jun 7. PMID: 31202035.
9. Stein-Wexler R, O'Connor R, Daldrup-Link H, Wootton-Gorges SL. Current methods for reducing intussusception: survey results. *Pediatr Radiol*. 2015 Apr;45(5):667-74. doi: 10.1007/s00247-014-3214-7. Epub 2014 Nov 29. PMID: 25432441.
10. Snyder EJ, Pruthi S, Hernanz-Schulman M. Making intussusception reductions easier: use of medical air in lieu of manual pump. *Pediatr Radiol*. 2023 Feb;53(2):217-222. doi: 10.1007/s00247-022-05461-0. Epub 2022 Aug 17. PMID: 35974202.

Mezzi di contrasto ecografici

11. Barbera V, Federici M, Di Lullo L, Otranto G, Gorini A, Santoboni A. Current and future perspectives of contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) in nephrology. *G Clin Nefrol*

- Dial [Internet]. 2015 Jul. 3 [cited 2024 May 13];27(3):155-63. Available from: <https://journals.aboutscience.eu/index.php/gcnd/article/view/817>
12. Sidhu PS, Cantisani V, Dietrich CF, Gilja OH, Saftoiu A, Bartels E, Bertolotto M, Calliada F, Clevert DA, Cosgrove D, Deganello A, D'Onofrio M, Drudi FM, Freeman S, Harvey C, Jenssen C, Jung EM, Klauser AS, Lassau N, Meloni MF, Leen E, Nicolau C, Nolsoe C, Piscaglia F, Prada F, Prosch H, Radzina M, Savelli L, Weskott HP, Wijkstra H. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Non-Hepatic Applications: Update 2017 (Long Version). *Ultraschall Med.* 2018 Apr;39(2):e2-e44. English. doi: 10.1055/a-0586-1107. Epub 2018 Mar 6. PMID: 29510439.
 13. Morin CE, Kolbe AB, Alazraki A, Chavhan GB, Gill A, Infante J, Khanna G, Nguyen HN, O'Neill AF, Rees MA, Sharma A, Squires JE, Squires JH, Syed AB, Tang ER, Towbin AJ, Schooler GR. Cancer Therapy-related Hepatic Injury in Children: Imaging Review from the Pediatric LI-RADS Working Group. *Radiographics.* 2023 Sep;43(9):e230007. doi: 10.1148/rg.230007. PMID: 37616168.
 14. Dong Y, Cekuolis A, Schreiber-Dietrich D, Augustiniene R, Schwarz S, Möller K, Nourkami-Tutdibi N, Chen S, Cao JY, Huang YL, Wang Y, Taut H, Grevelding L, Dietrich CF. Review on Pediatric Malignant Focal Liver Lesions with Imaging Evaluation: Part II. *Diagnostics (Basel).* 2023 Dec 14;13(24):3659. doi: 10.3390/diagnostics13243659. PMID: 38132242; PMCID: PMC10743166.
 15. Ma Y, Zhao X, Chen X. Contrast-enhanced ultrasound combined with elastic imaging for predicting the efficacy of concurrent chemoradiotherapy in cervical cancer: a feasibility study. *Front Oncol.* 2024 Apr 3;14:1301900. doi: 10.3389/fonc.2024.1301900. PMID: 38634056; PMCID: PMC11021703.
 16. Pepin EW, Nordeck SM, Fetzer DT. Nontraditional Uses of US Contrast Agents in Abdominal Imaging and Intervention. *Radiographics.* 2022 Oct;42(6):1724-1741. doi: 10.1148/rg.220016. PMID: 36190849.
 17. Ferracioli SF, Gee MS. Invited Commentary: Cancer-related Hepatic Injury in Children: Review of Imaging Features Guiding Clinical Management. *Radiographics.* 2023 Sep;43(9):e230195. doi: 10.1148/rg.230195. PMID: 37616169.
 18. Matheney T, Shore B, Miller P, Barnewolt C, Kim YJ, Paltiel H. Comparison of Contrast-enhanced Ultrasound and Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging in the Assessment of Infant Hip Perfusion and Prediction of Proximal Femoral Growth Disturbance Following Closed and Open Reduction for Developmental Dysplasia of the Hip: A Preliminary Study. *J Pediatr Orthop.* 2024 Apr 1;44(4):e335-e343. doi: 10.1097/BPO.0000000000002614. Epub 2024 Jan 8. PMID: 38193395.
 19. Park HJ, Winant AJ, Lee EY, Kim WG, Shashi K, Stamoulis C, Paltiel HJ. Contrast-Enhanced Ultrasound of the Chest in Children and Adolescents: A Pilot Study for Assessment of Added Diagnostic Value. *J Ultrasound Med.* 2024 Apr;43(4):697-711. doi: 10.1002/jum.16395. Epub 2024 Jan 8. PMID: 38189176.
 20. Dietrich CF, Augustiniene R, Batko T, Cantisani V, Cekuolis A, Deganello A, Dong Y, Franke D, Harkanyi Z, Humphries PD, Jędrzejczyk M, Jüngert J, Kinkel H, Koller O, Kosiak W, Kunze C, Ljutikov A, Madzik J, Mentzel HJ, Piskunowicz M, Rafailidis V, Schreiber-Dietrich D, Sellars ME, Stenzel M, Taut H, Yusuf GT, Sidhu PS. European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB): An Update on the Pediatric CEUS Registry on Behalf of the "EFSUMB Pediatric CEUS Registry Working Group". *Ultraschall Med.* 2021 Jun;42(3):270-277. English. doi: 10.1055/a-1345-3626. Epub 2021 Mar 9. PMID: 33690876.
 21. Sidhu PS, Cantisani V, Deganello A, Dietrich CF, Duran C, Franke D, Harkanyi Z, Kosiak W,

- Miele V, Ntoulia A, Piskunowicz M, Sellars ME, Gilja OH. Role of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Paediatric Practice: An EFSUMB Position Statement. *Ultraschall Med.* 2017 Jan;38(1):33-43. doi: 10.1055/s-0042-110394. Epub 2016 Jul 14. PMID: 27414980.
22. Trinci M, Piccolo CL, Ferrari R, Galluzzo M, Ianniello S, Miele V. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in pediatric blunt abdominal trauma. *J Ultrasound.* 2019 Mar;22(1):27-40. doi: 10.1007/s40477-018-0346-x. Epub 2018 Dec 8. PMID: 30536214; PMCID: PMC6430291.
23. Deftereos SP, Foutzitzis S, Skarentzos K, Aggelidou M, Oikonomou P, Kambouri K. Role of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Paediatric Population with Blunt Abdominal Trauma: A Prospective Study from a Single Center Experience for Paediatric Blunt Abdominal Trauma. *Maedica (Bucur).* 2022 Mar;17(1):44-51. doi: 10.26574/maedica.2022.17.1.44. PMID: 35733753; PMCID: PMC9168570.
24. Chavhan GB, Schooler GR, Tang ER, Squires JH, Rees MA, Nguyen HN, Morin CE, Kolbe AB, Khanna G, Infante JC, Alazraki AL, Towbin AJ. Optimizing Imaging of Pediatric Liver Lesions: Guidelines from the Pediatric LI-RADS Working Group. *Radiographics.* 2023 Jan;43(1):e220043. doi: 10.1148/rg.220043. Epub 2022 Oct 28. PMID: 36306219.
25. Granata A, Floccari F, Logias F, Insalaco M, Di Lullo L, Andrulli S, Zamboli P, Ricciardi B, Fiorini F. L'imaging ecocontrastografico nella patologia renale [Contrast enhanced ultrasound in renal diseases]. *G Ital Nefrol.* 2012 Nov-Dec;29 Suppl 57:S25-35. Italian. PMID: 23229527
26. Migaleddu V, Quaia E, Scanu D, Carla S, Bertolotto M, Campisi G, Sirigu D, Virgilio G. Inflammatory activity in Crohn's disease: CE-US. *Abdom Imaging.* 2011 Apr;36(2):142-8. doi: 10.1007/s00261-010-9622-8. PMID: 20464392.
27. Gokli A, Acord MR, Hwang M, Medellin-Kowalewski A, Rubesova E, Anupindi SA. Contrast-enhanced US in Pediatric Patients: Overview of Bowel Applications. *Radiographics.* 2020 Oct;40(6):1743-1762. doi: 10.1148/rg.2020200019. PMID: 33001781.

Mezzi di contrasto in Tomografia Computerizzata

28. Orlacchio A, Guastoni C, Beretta GD, Cosmai L, Galluzzo M, Gori S, Grassedonio E, Incorvaia L, Marcantoni C, Netti GS, Passamonti M, Porta C, Procopio G, Rizzo M, Roma S, Romanini L, Stacul F, Casinelli A. SIRM-SIN-AIOM: appropriateness criteria for evaluation and prevention of renal damage in the patient undergoing contrast medium examinations-consensus statements from Italian College of Radiology (SIRM), Italian College of Nephrology (SIN) and Italian Association of Medical Oncology (AIOM). *Radiol Med.* 2022 May;127(5):534-542. doi: 10.1007/s11547-022-01483-8. Epub 2022 Mar 18. PMID: 35303246; PMCID: PMC9098565.
29. European Society of Urogenital Radiology Contrast Media Safety Committee. ESUR Guidelines on contrast safety, v10, 2018. Available at: <https://www.esur.org/esur-guidelines-on-contrast-agents/>.
30. Orlacchio A, Galluzzo M, Grassedonio E, Passamonti M, Roma S, Romanini L, Stacul F, Cingolani E, Pellegrini C, Corcione A, Petrini F. Raccomandazioni SIRM-SIAARTI. Gestione della reazione avversa acuta non renale (allergica/simil-allergica) alla somministrazione di mezzo di contrasto. 2019 <https://sirm.org/wp-content/uploads/2021/04/312-Documento-intersocietario-SIRM-SIAARTI-2019-gestione-reazione-avversa-allergica-a-mdc.pdf>
31. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology.* 1993 Jul;188(1):171-8. doi: 10.1148/radiology.188.1.8511292. PMID: 8511292.

32. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Lundkvist J. Cost-effectiveness of iodixanol in patients at high risk of contrast-induced nephropathy. *Am Heart J.* 2005 Feb;149(2):298-303. doi: 10.1016/j.ahj.2004.07.020. PMID: 15846268.
33. Barrett BJ, Katzberg RW, Thomsen HS, Chen N, Sahani D, Soulez G, Heiken JP, Lepanto L, Ni ZH, Ni ZH, Nelson R. Contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease undergoing computed tomography: a double-blind comparison of iodixanol and iopamidol. *Invest Radiol.* 2006 Nov;41(11):815-21. doi: 10.1097/01.rli.0000242807.01818.24. Erratum in: *Invest Radiol.* 2007 Feb;42(2):94. Ni, Zhao-hui [added]. PMID: 17035872.
34. Feldkamp T, Baumgart D, Elsner M, Herget-Rosenthal S, Pietruck F, Erbel R, Philipp T, Kribben A. Nephrotoxicity of iso-osmolar versus low-osmolar contrast media is equal in low risk patients. *Clin Nephrol.* 2006 Nov;66(5):322-30. doi: 10.5414/cnp66322. PMID: 17140161.
35. Liss P, Persson PB, Hansell P, Lagerqvist B. Renal failure in 57 925 patients undergoing coronary procedures using iso-osmolar or low-osmolar contrast media. *Kidney Int.* 2006 Nov;70(10):1811-7. doi: 10.1038/sj.ki.5001887. Epub 2006 Sep 27. PMID: 17003814.
36. Cohen MD, Herman E, Herron D, White SJ, Smith JA. Comparison of intravenous contrast agents for CT studies in children. *Acta Radiol.* 1992 Nov;33(6):592-5. PMID: 1449887.
37. Davenport MS, Wang CL, Bashir MR, Neville AM, Paulson EK. Rate of contrast material extravasations and allergic-like reactions: effect of extrinsic warming of low-osmolality iodinated CT contrast material to 37 degrees C. *Radiology.* 2012 Feb;262(2):475-84. doi: 10.1148/radiol.11111282. Epub 2011 Nov 21. PMID: 22106356; PMCID: PMC3267082.
38. Vergara M, Seguel S. Adverse reactions to contrast media in CT: effects of temperature and ionic property. *Radiology.* 1996 May;199(2):363-6. doi: 10.1148/radiology.199.2.8668779. PMID: 8668779.
39. Nievelstein RA, van Dam IM, van der Molen AJ. Multidetector CT in children: current concepts and dose reduction strategies. *Pediatr Radiol.* 2010 Aug;40(8):1324-44. doi: 10.1007/s00247-010-1714-7. Epub 2010 Jun 10. PMID: 20535463; PMCID: PMC2895901.
40. Callahan MJ, Servaes S, Lee EY, Towbin AJ, Westra SJ, Frush DP. Practice patterns for the use of iodinated i.v. contrast media for pediatric CT studies: a survey of the Society for Pediatric Radiology. *AJR Am J Roentgenol.* 2014 Apr;202(4):872-9. doi: 10.2214/AJR.13.11106. PMID: 24660719.
41. Amaral JG, Traubici J, BenDavid G, Reintamm G, Daneman A. Safety of power injector use in children as measured by incidence of extravasation. *AJR Am J Roentgenol.* 2006 Aug;187(2):580-3. doi: 10.2214/AJR.05.0667. PMID: 16861567.
42. Trout AT, Dillman JR, Ellis JH, Cohan RH, Strouse PJ. Patterns of intravenous contrast material use and corticosteroid premedication in children--a survey of Society of Chairs of Radiology in Children's Hospitals (SCORCH) member institutions. *Pediatr Radiol.* 2011 Oct;41(10):1272-83. doi: 10.1007/s00247-011-2112-5. Epub 2011 May 19. PMID: 21594547.
43. Bae KT. Intravenous contrast medium administration and scan timing at CT: considerations and approaches. *Radiology.* 2010 Jul;256(1):32-61. doi: 10.1148/radiol.10090908. PMID: 20574084.
44. Nagy E, Tschauner S, Schramek C, Sorantin E. Paediatric CT made easy. *Pediatr Radiol.* 2023 Apr;53(4):581-588. doi: 10.1007/s00247-022-05526-0. Epub 2022 Nov 5. PMID: 36333494; PMCID: PMC10027642.
45. Herts BR, O'Malley CM, Wirth SL, Lieber ML, Pohlman B. Power injection of contrast media using central venous catheters: feasibility, safety, and efficacy. *AJR Am J Roentgenol.* 2001

- Feb;176(2):447-53. doi: 10.2214/ajr.176.2.1760447. PMID: 11159092.
46. Gebauer B, Teichgräber UK, Hothan T, Felix R, Wagner HJ. Kontrastmitteldruckinjektion in Portkathetersysteme -- Ergebnisse einer In-vitro-Studie [Contrast media pressure injection using a portal catheter system--results of an in vitro study]. *Rofo*. 2005 Oct;177(10):1417-1423. German. doi: 10.1055/s-2005-858480. PMID: 16170712
 47. Rigsby CK, Gasber E, Seshadri R, Sullivan C, Wyers M, Ben-Ami T. Safety and efficacy of pressure-limited power injection of iodinated contrast medium through central lines in children. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 Mar;188(3):726-32. doi: 10.2214/AJR.06.0104. PMID: 17312060.
 48. Cho MH. Pediatric Acute Kidney Injury: Focusing on Diagnosis and Management. *Child Kidney Dis*. 2020; 24(1):19-26. DOI: <https://doi.org/10.3339/jkspn.2020.24.1.19>
 49. van der Molen AJ, Dekkers IA, Geenen RWF, Bellin MF, Bertolotto M, Brismar TB, Correas JM, Heinz-Peer G, Mahnken AH, Quattrocchi CC, Radbruch A, Reimer P, Roditi G, Romanini L, Sebastià C, Stacul F, Clement O. Waiting times between examinations with intravascularly administered contrast media: a review of contrast media pharmacokinetics and updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol*. 2024 Apr;34(4):2512-2523. doi: 10.1007/s00330-023-10085-5. Epub 2023 Oct 12. PMID: 37823923; PMCID: PMC10957598.
 50. Rampado O, Marchisio F, Izzo A, Garelli E, Bianchi CC, Gandini G, Ropolo R. Effective dose and image quality evaluations of an automatic CT tube current modulation system with an anthropomorphic phantom. *Eur J Radiol*. 2009 Oct;72(1):181-7. doi: 10.1016/j.ejrad.2008.06.027. Epub 2008 Aug 9. PMID: 18692337.
 51. Nagayama Y, Oda S, Nakaura T, Tsuji A, Urata J, Furusawa M, Utsunomiya D, Funama Y, Kidoh M, Yamashita Y. Radiation Dose Reduction at Pediatric CT: Use of Low Tube Voltage and Iterative Reconstruction-Erratum. *Radiographics*. 2019 May-Jun;39(3):912. doi: 10.1148/rg.2019194005. Erratum for: *Radiographics*. 2018 Sep-Oct;38(5):1421-1440. PMID: 31059408.
 52. Talei Franzesi CR, Ippolito D, Riva L, Fior D, Cangiotti C, Sironi S. Diagnostic value of iterative reconstruction algorithm in low kV CT angiography (CTA) with low contrast medium volume for transcatheter aortic valve implantation (TAVI) planning: image quality and radiation dose exposure. *Br J Radiol*. 2018 Dec;91(1092):20170802. doi: 10.1259/bjr.20170802. Epub 2018 Aug 13. PMID: 30074831; PMCID: PMC6319841.
 53. Itatani R, Oda S, Utsunomiya D, Funama Y, Honda K, Katahira K, Morishita S, Yamamura S, Namimoto T, Yamashita Y. Reduction in radiation and contrast medium dose via optimization of low-kilovoltage CT protocols using a hybrid iterative reconstruction algorithm at 256-slice body CT: phantom study and clinical correlation. *Clin Radiol*. 2013 Mar;68(3):e128-35. doi: 10.1016/j.crad.2012.10.014. Epub 2012 Dec 11. PMID: 23245269.
 54. Taguchi N, Oda S, Nakaura T, Utsunomiya D, Funama Y, Imuta M, Yuki H, Nagayama Y, Kidoh M, Hirata K, Iyama Y, Namimoto T, Kai N, Hatemura M, Yamashita Y. Contrast enhancement in abdominal computed tomography: influence of photon energy of different scanners. *Br J Radiol*. 2018 Jan;91(1081):20170285. doi: 10.1259/bjr.20170285. Epub 2017 Nov 6. PMID: 29076752; PMCID: PMC5966206.
 55. AAPM, 2022. The alliance for quality computed tomography. Reference CT Protocols. American Association of Physicists in Medicine, New York. Available at: <https://www.aapm.org/pubs/CTProtocols/default.asp>
 56. Bray L, Carter B, Ford K, Dickinson A, Water T, Blake L. Holding children for procedures: An international survey of health professionals. *J Child Health Care*. 2018 Jun;22(2):205-

215. doi: 10.1177/1367493517752499. Epub 2018 Jan 21. PMID: 29355025.
57. Suzuki A, Yamaguchi R, Kim L, Kawahara T, Ishii-Takahashi A. Effectiveness of mock scanners and preparation programs for successful magnetic resonance imaging: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Radiol*. 2023 Jan;53(1):142-158. doi: 10.1007/s00247-022-05394-8. Epub 2022 Jun 14. PMID: 35699762.
58. Ask EuroSafe Imaging Tips & Tricks. Paediatric Imaging Working Group. Immobilisation of the paediatric patient. Granata C et al http://www.eurosafeimaging.org/wp/wp-content/uploads/2016/06/Paediatric-imaging-WG_TipsTricks4.pdf

Mezzi di contrasto in Risonanza Magnetica

59. Hayatghaibi SE, Kandil AI, Zhang B, Alves VV, Ayyala RS, Dillman JR, Trout AT. Trends in Anesthesia/Sedation for Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging Encounters in Pediatric Emergency Departments, 2012-2022. *JAMA Pediatr*. 2023 Oct 1;177(10):1105-1107. doi: 10.1001/jamapediatrics.2023.2832. PMID: 37578776; PMCID: PMC10425861.
60. Indicazioni operative dell'INAIL per la gestione della sicurezza e della qualità in Risonanza Magnetica, 2015
61. Schieda N, Blauchman JI, Costa AF, Glikstein R, Hurrell C, James M, Jabejdar Maralani P, Shabana W, Tang A, Tsampalieros A, van der Pol C, Hiremath S. Gadolinium-Based Contrast Agents in Kidney Disease: Comprehensive Review and Clinical Practice Guideline Issued by the Canadian Association of Radiologists. *Can Assoc Radiol J*. 2018 May;69(2):136-150. doi: 10.1016/j.carj.2017.11.002. PMID: 29706252.
62. Kunze C, Mentzel HJ, Krishnamurthy R, Fleck R, Stenzel M, Bhargava R, Burrowes D, Sutter G, Schultze-Mosgau M, Santiuste M, Hahn G. Pharmacokinetics and Safety of Macrocyclic Gadobutrol in Children Aged Younger Than 2 Years Including Term Newborns in Comparison to Older Populations. *Invest Radiol*. 2016 Jan;51(1):50-7. doi: 10.1097/RLI.000000000000204. PMID: 26340504.
63. Glutig K, Hahn G, Kuvvetli P, Endrikat J. Safety of gadobutrol: results of a non-interventional study of 3710 patients, including 404 children. *Acta Radiol*. 2019 Jul;60(7):873-879. doi: 10.1177/0284185118801151. Epub 2018 Sep 25. Erratum in: *Acta Radiol*. 2019 Feb;60(2):NP1. PMID: 30253660; PMCID: PMC6604256.
64. Scala M, Koob M, de Buttet S, Bourrinet P, Felices M, Jurkiewicz E. A Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety Study of Gadoterate Meglumine in Pediatric Subjects Aged Younger Than 2 Years. *Invest Radiol*. 2018 Feb;53(2):70-79. doi: 10.1097/RLI.0000000000000412. PMID: 28906338; PMCID: PMC5768226.
65. Geller J, Kasahara M, Martinez M, Soresina A, Kashanian F, Endrikat J. Safety and Efficacy of Gadoxetate Disodium-Enhanced Liver MRI in Pediatric Patients Aged >2 Months to <18 Years-Results of a Retrospective, Multicenter Study. *Magn Reson Insights*. 2016 Jul 21;9:21-8. doi: 10.4137/MRI.S39091. PMID: 27478381; PMCID: PMC4957604.
66. Shah R, D'Arco F, Soares B, Cooper J, Brierley J. Use of gadolinium contrast agents in paediatric population: Donald Rumsfeld meets Hippocrates! *Br J Radiol*. 2019 Feb;92(1094):20180746. doi: 10.1259/bjr.20180746. Epub 2018 Nov 14. PMID: 30412428; PMCID: PMC6404820.
67. Trout AT, Towbin AJ, Smith EA, Gupta A, Dillman JR. Hepatocyte-specific contrast media: not so simple. *Pediatr Radiol*. 2018 Aug;48(9):1245-1255. doi: 10.1007/s00247-018-4108-x. Epub 2018 Aug 4. PMID: 30078050.
68. Schooler GR, Hull NC, Lee EY. Hepatobiliary MRI Contrast Agents: Pattern Recognition Approach to Pediatric Focal Hepatic Lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 2020 May;214(5):976-986. doi: 10.2214/AJR.19.22239. Epub 2020 Mar 17. PMID: 32182093.

69. Rozenfeld MN, Podberesky DJ. Gadolinium-based contrast agents in children. *Pediatr Radiol.* 2018 Aug;48(9):1188-1196. doi: 10.1007/s00247-018-4165-1. Epub 2018 Aug 4. PMID: 30078039.
70. Ayyala RS, Anupindi SA, Gee MS, Trout AT, Callahan MJ. Intravenous gadolinium-based hepatocyte-specific contrast agents (HSCAs) for contrast-enhanced liver magnetic resonance imaging in pediatric patients: what the radiologist should know. *Pediatr Radiol.* 2019 Sep;49(10):1256-1268. doi: 10.1007/s00247-019-04476-4. Epub 2019 Jul 26. PMID: 31350632.
71. Jurkiewicz E, Tsvetkova S, Grinberg A, Pasquiers B. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Gadopiclenol in Pediatric Patients Aged 2 to 17 Years. *Invest Radiol.* 2022 Aug 1;57(8):510-516. doi: 10.1097/RLI.0000000000000865. Epub 2022 Mar 2. PMID: 35318970; PMCID: PMC9390233.
72. Runge VM, Heverhagen JT. A New Era in Magnetic Resonance Contrast Media. *Invest Radiol.* 2024 Feb 1;59(2):105-107. doi: 10.1097/RLI.0000000000001037. Epub 2023 Oct 20. PMID: 37862104.
73. Ata NA, Trout AT, Dillman JR, Tkach JA, Ayyala RS. Technical and Diagnostic Performance of Rapid MRI for Evaluation of Appendicitis in a Pediatric Emergency Department. *Acad Radiol.* 2024 Mar;31(3):1102-1110. doi: 10.1016/j.acra.2023.09.040. Epub 2023 Oct 19. PMID: 37863782.
74. Anderson MA, Harrington SG, Kozak BM, Gee MS. Strategies to Reduce the Use of Gadolinium-Based Contrast Agents for Abdominal MRI in Children. *AJR Am J Roentgenol.* 2020 May;214(5):1054-1064. doi: 10.2214/AJR.19.22232. Epub 2020 Feb 25. PMID: 32097030.

Reazioni avverse: prevenzione e trattamento

75. Cheeney SHE, Maloney E, Iyer RS. Safety considerations related to intravenous contrast agents in pediatric imaging. *Pediatr Radiol.* 2023 Jun;53(7):1352-1363. doi: 10.1007/s00247-022-05470-z. Epub 2022 Aug 9. PMID: 35941280.
76. Noh MR, El-Shazly MA. Radiographic and magnetic resonances contrast agents: Essentials and tips for safe practices. *World J Radiol.* 2017 Sep 28;9(9):339-349. doi: 10.4329/wjr.v9.i9.339. PMID: 29098067; PMCID: PMC5658629.
77. Maloney E, Iyer RS, Phillips GS, Menon S, Lee JJ, Callahan MJ. Practical administration of intravenous contrast media in children: screening, prophylaxis, administration and treatment of adverse reactions. *Pediatr Radiol.* 2019 Apr;49(4):433-447. doi: 10.1007/s00247-018-4306-6. Epub 2019 Mar 29. PMID: 30923875.
78. Callahan MJ, Poznauskis L, Zurakowski D, Taylor GA. Nonionic iodinated intravenous contrast material-related reactions: incidence in large urban children's hospital-retrospective analysis of data in 12,494 patients. *Radiology.* 2009 Mar;250(3):674-81. doi: 10.1148/radiol.2503071577. PMID: 19244041.
79. Dillman JR, Trout AT, Davenport MS. Allergic-like contrast media reaction management in children. *Pediatr Radiol.* 2018 Nov;48(12):1688-1694. doi: 10.1007/s00247-018-4241-6. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30242426.
80. Putnins R, Ahmet A, Rigby C, Miller E. Risk of Hypothyroidism After Administration of Iodinated Contrast Material in Neonates: Are You Aware? *Can Assoc Radiol J.* 2021 May;72(2):192-193. doi: 10.1177/0846537120921095. Epub 2020 May 1. PMID: 32356673.
81. U.S. Food and Drug Administration website. FDA recommends thyroid monitoring in babies and young children who receive injections of iodine-containing contrast media for medical imaging. www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-recommends-

[thyroid-monitoring-babies-and-young-children-who-receive-injections-iodine-containing](#). Published March 30, 2022.

82. Dillman JR, Forbes-Amrhein MM, Wang CL, Asch D, Cavallo J, Ellis JH, Gilligan LA, Krishnan P, McDonald RJ, McDonald JS, Murphy BL, Mervak BM, Newhouse JH, Pahade JK, Sumkin A, Weinreb JC, Weinstein S, Davenport MS. ACR Statement on Use of Iodinated Contrast Material for Medical Imaging in Young Children and Need for Thyroid Monitoring. *J Am Coll Radiol*. 2022 Jul;19(7):849-853. doi: 10.1016/j.jacr.2022.05.014. Epub 2022 Jun 7. PMID: 35679956.
83. Callahan MJ, Iyer RS, Wassner AJ. Is Thyroid Monitoring Warranted in Infants and Young Children After Intravascular Administration of Iodine-Based Contrast Media? *AJR Am J Roentgenol*. 2023 Jan;220(1):144-145. doi: 10.2214/AJR.22.28007. Epub 2022 Jun 22. PMID: 35731099.
84. Bednarczuk T, Brix TH, Schima W, Zettinig G, Kahaly GJ. 2021 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Iodine-Based Contrast Media-Induced Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J*. 2021 Jul;10(4):269-284. doi: 10.1159/000517175. Epub 2021 Jun 16. PMID: 34395299; PMCID: PMC8314764.
85. Barrera CA, White AM, Shepherd AM, Mecca P, Biko DM, Saul D, Otero HJ. Contrast Extravasation using Power Injectors for Contrast-Enhanced Computed Tomography in Children: Frequency and Injury Severity. *Acad Radiol*. 2019 Dec;26(12):1668-1674. doi: 10.1016/j.acra.2019.04.008. Epub 2019 May 25. PMID: 31138458.
86. Dien Esquivel MF, Miller E, Bijelić V, Barrowman N, Putnins R. CT contrast extravasation in children: a single-center experience and systematic review. *Pediatr Radiol*. 2024 Jan;54(1):34-42. doi: 10.1007/s00247-023-05811-6. Epub 2023 Nov 22. PMID: 37991500.
87. ACR Manual on Contrast Media, 2023. Available at: https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf
88. Kellum JA, Lameire N; KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care*. 2013 Feb 4;17(1):204. doi: 10.1186/cc11454. PMID: 23394211; PMCID: PMC4057151.
89. Selewski DT, Goldstein SL. The role of fluid overload in the prediction of outcome in acute kidney injury. *Pediatr Nephrol*. 2018 Jan;33(1):13-24. doi: 10.1007/s00467-016-3539-6. Epub 2016 Nov 30. PMID: 27900473.
90. Krajewski ML, Raghunathan K, Paluszkiwicz SM, Schermer CR, Shaw AD. Meta-analysis of high- versus low-chloride content in perioperative and critical care fluid resuscitation. *Br J Surg*. 2015 Jan;102(1):24-36. doi: 10.1002/bjs.9651. Epub 2014 Oct 30. PMID: 25357011; PMCID: PMC4282059.
91. Weller A, Barber JL, Olsen OE. Gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis: an update. *Pediatr Nephrol*. 2014 Oct;29(10):1927-37. doi: 10.1007/s00467-013-2636-z. Epub 2013 Oct 22. PMID: 24146299.
92. Nardone B, Saddleton E, Laumann AE, Edwards BJ, Raisch DW, McKoy JM, Belknap SM, Bull C, Haryani A, Cowper SE, Abu-Alfa AK, Miller FH, Godinez-Puig V, Dharnidharka VR, West DP. Pediatric nephrogenic systemic fibrosis is rarely reported: a RADAR report. *Pediatr Radiol*. 2014 Feb;44(2):173-80. doi: 10.1007/s00247-013-2795-x. Epub 2013 Sep 21. PMID: 24057195; PMCID: PMC3946726.

