

POLMONITE DA AMIODARONE

Rita Le Donne

U.O.C. Pneumologia - Ospedale S.Camillo De Lellis, Rieti

Uno dei farmaci più frequentemente in causa nelle pneumopatie iatogene è l'Amiodarone Cloridrato, derivato iodinato del benzofurano, largamente utilizzato nella pratica clinica come antiaritmico. L'incidenza della tossicità da Amiodarone è variabile, ma è stata stimata in media tra il 4 ed il 6% dei pazienti, con una frequenza più elevata nel sesso maschile. Tra gli anni 1999 e 2004 sono affluiti al Registro RIPID (Registro Italiano Pneumopatie Infiltrativi Diffuse) 3.033 nuovi casi. Il 6,3% di queste erano non idiopatiche (206), di cui 36 (17,5%) iatogene. Nel 94,4% delle forme iatogene la causa documentata o presunta è risultata essere l'assunzione di Amiodarone (1).

Gli effetti collaterali sembrano secondari alla farmacocinetica della molecola anche se non esiste correlazione tra le concentrazioni plasmatiche e gli effetti clinici e tossici. Il farmaco, insieme al suo principale metabolita desetilamiodarone (DEA), è sostanza altamente lipofilica con una lunga emivita di eliminazione ampiamente variabile tra individuo ed individuo (35-100 giorni). Queste caratteristiche sono responsabili dell'accumulo in diversi tessuti dell'organismo (fegato, tiroide, polmone, tessuto adiposo, cute, ecc.), con possibili secondari effetti tossici collaterali (2).

Dal punto di vista istologico le lesioni più frequenti sono rappresentate da: macrofagi alveolari schiumosi con accumulo di fosfolipidi per inibizione della fosfolipasi A1 lisosomiale, pneumociti di tipo II con inclusioni lamellari per aumentata produzione del surfattante polmonare, aumento del contenuto in lipofucsine tipico del danno da radicale superossido.

Pur essendo ancora incerta la patogenesi del danno polmonare da amiodarone, il meccanismo più probabile sembra quindi essere quello di un effetto tossico diretto del farmaco legato ad un alterato turnover dei fosfolipidi intracellulari. Il "primum movens" potrebbe essere l'adesione dell'amiodarone su alcuni fosfolipidi della membrana lisosomiale con secondario accumulo del farmaco in tale sede. A questo accumulo può far seguito l'infiltrazione di polimorfonucleati e linfociti, responsabile dello sviluppo di una polmonite interstiziale (3).

L'effetto tossico da amiodarone si sviluppa più frequentemente con dosaggi giornalieri superiori ai 400 mg ed in effetti in una metanalisi pubblicata nel 1997 su 1.465 pazienti trattati con una dose di amiodarone ≤ 400 mg/die da almeno un anno si è rilevato un trend in aumento delle patologie polmonari nel gruppo trattato con amiodarone rispetto al placebo (OR 2.0, 95% IC 0,9-5,3), ma la differenza non era statisticamente significativa ($p=0.07$) (4).

I "patterns" di coinvolgimento polmonare sono i più variabili e comprendono: polmonite interstiziale cronica con o senza fibrosi, bronchiolite obliterante con o senza organizzazione (BOOP), sindrome da distress respiratorio (ARDS) (5).

Una riduzione isolata della capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO), spia di una lieve compromissione polmonare, è in realtà presente nella maggior parte dei pazienti in terapia cronica con amiodarone e non deve essere considerato segno di tossicità ma di semplice esposizione al farmaco, attribuibile all'aumento del contenuto polmonare in fosfolipidi e del surfattante polmonare. Nello studio CHF-STAT (Congestive Heart Failure-Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy) (6) la DLCO è risultata infatti diminuita, dopo 1 anno di trattamento con amiodarone, del 6% rispetto al valore medio basale in tutti i pazienti (versus nessuna variazione nei pazienti trattati con placebo, $p = 0.02$). Nel sottogruppo dei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva la DLCO era invece ridotta dell'11,4% (versus nessuna variazione nei pazienti trattati con placebo, $p = 0.008$), dimostrando che la tossicità intrinseca del farmaco aumenta nel caso il parenchima polmonare sia già danneggiato da patologie preesistenti.

Il tempo di latenza per la comparsa di tossicità polmonare è variabile; da pochi giorni ad oltre una decade, in genere da pochi mesi ad un anno. In rari casi può svilupparsi da poche settimane a mesi dopo la sospensione della terapia.

ARDS attribuibile a trattamento, talora anche breve, con amiodarone è stata descritta quale complicanza postoperatoria non solo di interventi di cardiochirurgia per aritmie ventricolari maligne, ma anche di interventi di chirurgia generale o toracica. La manifestazione di ARDS può essere evitata utilizzando la dose minima efficace di amiodarone, limitando al minimo indispensabile la durata di impiego della pompa cuore-polmone e controllando i livelli di tensione di ossigeno erogato con la ventilazione meccanica (7).

Fattori scatenanti la tossicità polmonare da amiodarone sono in sunto i seguenti (7):

- Terapia di mantenimento ≥ 400 mg
- Durata del trattamento superiore a due mesi
- Età > 60 anni
- Valori basali di DLCO più bassi
- Pre-esistente pneumopatia diffusa
- Chirurgia (toracica e non)
- Indagini angiografiche

Non avendo caratteristiche cliniche ed istologiche proprie, la diagnosi di pneumopatia da amiodarone è solo di esclusione.

Il quadro clinico nei due terzi dei casi è quello di una pneumopatia interstiziale con esordio insidioso e caratterizzato da tosse non produttiva, dispnea, calo ponderale e, solo occasionalmente, febbre e/o pleurodinia. Nel restante terzo dei casi l'insorgenza è acuta con febbre ed evoluzione rapidamente ingravescente, simile a quello di una polmonite acuta. La mortalità è variabile tra il 5% ed il 10%.

Non esistono indagini diagnostiche specifiche. Possono essere presenti (7):

- leucocitosi
- eosinofilia (rara)
- $>$ VES
- $>$ LDH
- $>$ glicoproteina KL-6 e antigeni sierici associati a cancro (CASA)
- ipossia normo o ipocapnica

Le indagini di funzionalità respiratoria evidenziano una riduzione della capacità polmonare totale e della capacità di diffusione del CO ($> 20\%$ rispetto al valore basale).

La determinazione basale della capacità di diffusione del CO andrebbe eseguita sempre prima dell'inizio della terapia con amiodarone (soprattutto in pazienti con patologia polmonare preesistente) per permettere eventuali valutazioni comparative in caso di successiva sospetta tossicità polmonare. La determinazione periodica della DLCO ai fini della diagnosi precoce di tossicità polmonare da amiodarone non sembra invece giustificata in relazione alla presenza di un'ampia variabilità spontanea. Una riduzione fino al 15-20% della DLCO in paziente asintomatico non è di per sé predittiva di successivo sviluppo di tossicità polmonare da amiodarone, ma come in precedenza illustrato, può essere attribuibile alla semplice fosfolipidosi polmonare. La riduzione della DLCO può inoltre non precedere la comparsa dei sintomi di tossicità polmonare da amiodarone (7).

Alla radiografia standard del torace possono essere rilevati infiltrati alveolari ed interstiziali, consolidamenti periferici, ed ispessimenti pleurici adiacenti alle lesioni consolidative. La successiva Tomografia Assiale Computerizzata HRCT mostra diffusi ispessimenti interstiziali o, infrequentemente, aree nodulari o consolidamenti subpleurici (BOOP). Le opacità polmonari tendono ad avere una densità aumentata per l'alto contenuto di iodio. Questo aspetto è suggestivo, ma non patognomonico di tossicità indotta da amiodarone.

Le indagini invasive possono rilevare sul lavaggio bronchiolo-alveolare (BAL) linfocitosi con inversione del rapporto CD4/CD8, neutrofilia, eosinofilia fino ad un quadro di alveolite mista non diagnostica. La presenza di iperplasia dei pneumociti di tipo II e soprattutto la presenza di macrofagi "schiumosi" nel BAL e nella biopsia transbronchiale non sono anch'esse

patognomoniche, perché presenti anche in soggetti in terapia con amiodarone che non svilupperanno mai tossicità polmonare, ma la loro assenza può permettere di escludere la presenza di una pneumopatia da amiodarone. Macrofagi schiumosi sono stati infatti ritrovati nel BAL prima dello sviluppo del danno polmonare, mentre in circa la metà dei pazienti che assumono amiodarone, e deceduti per cause non polmonari, i macrofagi ed i pneumociti di tipo II contengono una quota significativa di fosfolipidi.

Le alterazioni polmonari regrediscono sovente dopo la sospensione del farmaco senza l'ausilio terapeutico dei corticosteroidi. In alcuni casi questi ultimi sono stati associati con successo all'amiodarone, dopo opportuna riduzione del dosaggio giornaliero.

Nel caso si decida di intraprendere la terapia con corticosteroidi un protocollo terapeutico proposto è il seguente (7):

- Corticosteroidi a dosi equivalenti a 40-60 mg/die di prednisone per un periodo di 2-6 mesi nei casi di media gravità, fino a 6-12 mesi nelle forme più estese con elevato rischio di evoluzione in fibrosi e di insufficienza respiratoria

Sulla scorta delle osservazioni sopra riportate, sono state proposte le seguenti raccomandazioni per ridurre il rischio di tossicità da amiodarone e per attuare un corretto follow-up diagnostico ed una adeguata terapia (7):

- Radiografia standard del torace e prove di funzionalità respiratoria comprendenti la DLCO prima dell'inizio della terapia, da utilizzare come riferimento in caso di successiva comparsa di tossicità polmonare
- Utilizzo di dosi di mantenimento ≤ 400 mg/die
- Prove di funzionalità respiratoria con DLCO e radiografia del torace in caso di sintomatologia clinica sospetta
- Metodiche diagnostiche invasive in caso di persistente dubbio diagnostico dopo espletamento di tutti gli accertamenti non invasivi
- Valutazione clinica periodica ed adeguata informazione del paziente, che deve imparare a riferire prontamente nuovi sintomi sospetti

BIBLIOGRAFIA:

1. Bertorelli G, Pesci A: Pneumopatie iatogene. Editoriale. Rassegna di Patologia dell'App. Resp. 2004; 19:295-297
2. Mugelli A: Amiodarone: farmacologia clinica. Ital Heart J 2001;2(Suppl 5):10S-16S
3. Zipes DP et al: Amiodarone: electrophysiologic actions, pharmacokinetic and clinical effects. J Am Coll Cardiol 1984;3:1059-1071
4. Vorperian VR et al.: Adverse effects of low dose amiodarone: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 1997 Sep;30(3):791-798
5. Martin WJ et al: Amiodarone pulmonary toxicity: recognition and pathogenesis. Chest 1988;93:1067-1075
6. Steven NS et al: Pulmonary effects of Amiodarone in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol 1997;30:514-517
7. Cappiello E. Amiodarone: interazioni farmacologiche e gestione degli effetti collaterali. Ital Heart J 2001; 2 (Suppl 5): 59S-81S