

NEFROLOGO IN CORSIA

Epatotossicità acuta da amiodarone endovena in una paziente in emodialisi



Silvia Bucco, Marta Arazzi, Federica Giunta, Xhensila Grabocka, Maria Olimpia Longo, Simona Silvestri, Nicola Spetrino, Marco Tondo, Giacinta Vigilante, Mario Bonomini

Scuola di Specializzazione in Nefrologia, Università degli Studi "G. D'Annunzio", Chieti-Pescara, U.O.C. Clinica Nefrologica e Dialisi, Ospedale "SS. Annunziata", Chieti

Corrispondenza a: Dr.ssa Bucco Silvia; Istituto, UOC Clinica Nefrologica e Dialisi, Ospedale Clinicizzato "SS. Annunziata", Via dei Vestini, 66013, Chieti; Mail: silviab24@hotmail.it

Abstract

L'amiodarone è un farmaco antiaritmico di classe III utilizzato nella gestione di aritmie ventricolari e sopraventricolari. Sebbene sia nota la tossicità da impiego prolungato di amiodarone, estremamente rara è la tossicità in acuto. Riportiamo il caso di una paziente emodializzata che ha sviluppato una epatotossicità acuta entro 24 ore dalla somministrazione di amiodarone endovena. Gli enzimi di necrosi epatica si sono progressivamente normalizzati dopo la sospensione dell'infusione di amiodarone e la paziente è rientrata rapidamente in ritmo sinusale, motivo per cui non è stato necessario somministrare ulteriori farmaci. È indicato un attento monitoraggio dei parametri di funzionalità epatica in corso di infusione di amiodarone e, qualora si riscontrassero alterazioni, il farmaco andrebbe prontamente sospeso.

Parole chiave: Amiodarone endovena, dialisi, epatotossicità, fibrillazione atriale, transaminasi

Acute hepatotoxicity from intravenous amiodarone in a patient on hemodialysis

Amiodarone is a class III antiarrhythmic drug used to treat several tachyarrhythmias. Although toxicity by long-term oral therapy is known, it is rare to observe the acute toxicity correlated to intravenous use. We report an unusual case of acute hepatotoxicity after the initiation of intravenous amiodarone for atrial fibrillation in a patient on regular hemodialysis. Liver enzymes progressively decreased and normalized upon discontinuing the drug. As a result, closely monitoring of liver enzyme is suggested when intravenous amiodarone is prescribed.

Key words: acute hepatotoxicity, atrial fibrillation, hemodialysis, Intravenous amiodarone, transaminases

Introduzione

L'amiodarone è un farmaco antiaritmico di classe III impiegato in un ampio spettro di tachiaritmie ventricolari e sopraventricolari. Sebbene l'uso a lungo termine di amiodarone per os si associ fino al 25% dei casi ad un aumento asintomatico delle aminotransferasi sieriche, con sviluppo di una epatite sintomatica in meno del 3% dei casi [1], una epatotossicità acuta da amiodarone endovena (ev) è un'evenienza non frequente, potenzialmente fatale e

da alcuni Autori messa anche in discussione [2] (full text), di cui comunque è stato descritto un certo numero di casi [3] [4] [5] (full text) [6] (full text).

In questo lavoro riportiamo il caso di una paziente in trattamento emodialitico che ha sviluppato una epatotossicità acuta dopo somministrazione ev di amiodarone. A nostra conoscenza questo è il primo caso riportato in tale classe di pazienti. Unico precedente in Letteratura relativamente a pazienti uremici è un caso in dialisi peritoneale [4].

Caso clinico

Paziente di 74 anni, di sesso femminile, in regolare trattamento emodialitico c/o il nostro centro per insufficienza renale cronica terminale da nefroangiosclerosi. In anamnesi ipertensione arteriosa ed intolleranza glucidica di lunga data. La paziente non riferiva assunzione di alcool, abuso di paracetamolo o di altri farmaci epatotossici. Un recente ecocardiogramma eseguito qualche giorno prima documentava ipocinesia del setto; insufficienza aortica e mitralica moderata. La terapia in corso già da tempo era a base di Nebivololo 5 mg, ASA 100 mg, Omeprazolo 20 mg, Nitroglicerina 10 mg.

La paziente ha presentato al termine della regolare seduta emodialitica un quadro di malessere e fibrillazione atriale ad elevata risposta ventricolare con riscontro ECG-grafico di una frequenza cardiaca FC pari a 150 bpm. Su indicazione dei Cardiologi consultati veniva istituita infusione di amiodarone ev (4 fiale in 50 cc di soluzione glucosata al 5% a 2 ml/h). Dopo l'inizio della terapia, esami ematochimici eseguiti entro 24 ore hanno documentato SGOT 1170 U/L, SGPT 1139 U/L, LDH 3079 U/L, gammaGT 61 U/L, CPK 72 U/L, fosfatasi alcalina 120 U/L, bilirubina totale 0.7 mg%, bilirubina diretta 0.6 mg%, bilirubina indiretta 0.1 mg%. In considerazione della potenziale epatotossicità acuta dell'amiodarone ev, ultimo farmaco introdotto nel trattamento della paziente, il riscontro di un marcato e inaspettato incremento degli enzimi epatici in precedenza nel range di normalità, ha suggerito l'immediata sospensione del farmaco. Una valutazione dei markers dell'epatite risultava negativa. Una ecografia epatica eseguita d'urgenza mostrava un fegato solo modificamente più riflettente che di norma. Non è stata eseguita una biopsia epatica. Gli enzimi di funzionalità epatica si sono rapidamente ridotti; già il giorno successivo alla sospensione del farmaco abbiamo osservato valori di SGOT pari a 682 U/L, SGPT 782 U/L, LDH 1747 U/L, gammaGT 56 U/L. Gli stessi parametri sono progressivamente migliorati e rientrati nel range di normalità dopo circa 7 gg. La paziente era ritornata ad un ritmo sinusale, motivo per cui non è stato necessario ricorrere alla somministrazione di ulteriori farmaci antiaritmici.

Discussione

L'amiodarone è un'efficace farmaco antiaritmico, il cui uso può indurre effetti avversi che differiscono a seconda della via e del tempo di somministrazione. In un contesto di acuzie, considerando l'ampio volume di distribuzione del farmaco, l'infusione endovenosa si rende necessaria per raggiungere concentrazioni ematiche terapeutiche in breve tempo.

L'incidenza di epatotossicità acuta da amiodarone ev è piuttosto rara, <0.01% [4].

I meccanismi responsabili del danno epatico non sono ancora del tutto noti. Poiché è stato osservato che somministrando amiodarone per os a pazienti che avevano sviluppato tossicità acuta da amiodarone ev questa non si ripresentava, è stato supposto che l'epatotossicità possa essere indotta non dall'amiodarone in sé quanto piuttosto da eccipienti in cui viene disciolto il farmaco come il solvente polisorbato 80 [2] (full text). Il polisorbato 80 è stato implicato nella sindrome infantile E-ferol [7], così definita in quanto

associata all'uso ev di una preparazione di vitamina E (E-ferol), che contiene polisorbato 80, che presenta aspetti clinici simili a quelli riscontrati in corso di tossicità epatica acuta da amiodarone ev. Tuttavia, il solvente non sembra rappresentare l'unico agente responsabile di epatotossicità acuta dopo somministrazione parenterale di amiodarone [8]. Altri Autori hanno suggerito una ischemia degli epatociti, più che un danno tossico diretto del farmaco [2] (full text). Tuttavia, vi è oggi sufficiente evidenza a supportare l'epatotossicità acuta indotta dall'amiodarone come una entità distinta dall'epatite ischemica [3].

Altre ipotesi patogenetiche sono che l'amiodarone possa indurre un danno mitocondriale [9]. Infine non va trascurato il fattore "dose", in quanto la somministrazione ev di amiodarone contiene molto più principio attivo che la forma per os [4].

La diagnosi di epatite acuta da amiodarone ev può non essere semplice ed è generalmente basata sull'anamnesi farmacologica, la relazione temporale tra somministrazione del farmaco e danno epatico, l'esclusione di altre possibili cause e sul rapido miglioramento del quadro osservato dopo sospensione del trattamento.

L'esame istologico dopo biopsia epatica, laddove eseguibile, mostra modesta infiammazione a livello degli spazi portali con debole reazione duttulare; gli epatociti presentano un rigonfiamento diffuso (degenerazione balloniforme) con necrosi confluyente a ponte nei casi più severi. Tra le zone danneggiate è inoltre presente estesa fibrosi perisinusoidale [6] (full text).

Nel nostro caso, la diagnosi è stata posta escludendo altre possibili cause di epatite ed osservando il rapporto immediato tra somministrazione del farmaco e riscontro il giorno successivo dell'incremento enzimatico. Non erano presenti un severo scompenso cardiaco o una marcata ipotensione tali da indurre una epatopatia congestizia o da shock. La tossicità appariva legata ad un danno epatocellulare più che a colestasi.

Il trattamento dell'epatotossicità acuta da amiodarone non è ancora definito con certezza. In molti dei casi descritti, incluso il nostro, è risultato sufficiente sospendere il farmaco per ottenere una pronta e progressiva riduzione delle transaminasi, anche se sono stati riportati casi ad esito fatale [10]. Recentemente è stato pubblicato un report sull'impiego off-label di N-acetilcisteina (NAC) nel trattamento del danno epatico acuto da amiodarone ev. Il presupposto su cui si basa l'utilizzo di tale molecola è legato a studi sperimentali in cui è stato osservato un blocco indotto dal NAC dello stress ossidativo mitocondriale dovuto al danno da amiodarone [11] (full text). Nella nostra paziente, la progressiva riduzione dei valori delle transaminasi nei giorni immediatamente successivi alla sospensione dell'amiodarone, ci ha indotto ad un atteggiamento attendistico. Il ripristino di un ritmo sinusale inoltre non ha reso necessario l'impiego di antiaritmici.

Conclusioni

La fibrillazione atriale nei pazienti in HD è un'evenienza di una certa frequenza, legata spesso al disequilibrio elettrolitico indotto dalla stessa emodialisi e che nei casi più severi richiede una correzione farmacologica. Da qui il possibile e non raro impiego di amiodarone nei pazienti in HD.

La nostra esperienza suggerisce il monitoraggio della funzionalità epatica dopo l'inizio della terapia parenterale con amiodarone, soprattutto in pazienti con scompenso cardiaco e congestione epatica. In presenza di una epatotossicità acuta l'infusione del farmaco andrebbe prontamente sospesa e non ripresa. Tuttavia, se non vi è la possibilità di utilizzare altri farmaci e l'amiodarone è ancora necessario, può essere utilizzata la formulazione per os a dosaggio minore, monitorando attentamente la funzionalità epatica. Il danno epatico ge-

neralmente non si ripresenta dopo reintroduzione di amiodarone attraverso somministrazione orale.

Bibliografia

- [1] Lewis JH, Ranard RC, Caruso A et al. Amiodarone hepatotoxicity: prevalence and clinicopathologic correlations among 104 patients. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 1989 May;9(5):679-85
- [2] Gluck N, Fried M, Porat R et al. Acute amiodarone liver toxicity likely due to ischemic hepatitis. *The Israel Medical Association journal : IMAJ* 2011 Dec;13(12):748-52 (full text)
- [3] Stratton A, Fenderson J, Kenny P et al. Severe acute hepatitis following intravenous amiodarone : a case report and review of the literature. *Acta gastro-enterologica Belgica* 2015 Jun;78(2):233-9
- [4] Chen CC, Wu CC Acute Hepatotoxicity of Intravenous Amiodarone: Case Report and Review of the Literature. *American journal of therapeutics* 2016 Jan-Feb;23(1):e260-3
- [5] Nasser M, Larsen TR, Waanbah B et al. Hyperacute drug-induced hepatitis with intravenous amiodarone: case report and review of the literature. *Drug, healthcare and patient safety* 2013;5:191-8 (full text)
- [6] Cimic A, Sirintrapun J Amiodarone hepatotoxicity with absent phospholipidosis and steatosis: a case report and review of amiodarone toxicity in various organs. *Case reports in pathology* 2013;2013:201095 (full text)
- [7] Balistreri WF, Farrell MK, Bove KE et al. Lessons from the E-Ferol tragedy. *Pediatrics* 1986 Sep;78(3):503-6
- [8] Giannattasio F, Salvio A, Varriale M et al. Three cases of severe acute hepatitis after parenteral administration of amiodarone: the active ingredient is not the only agent responsible for hepatotoxicity. *Annali italiani di medicina interna : organo ufficiale della Società italiana di medicina interna* 2002 Jul-Sep;17(3):180-4
- [9] Zahno A, Brecht K, Morand R et al. The role of CYP3A4 in amiodarone-associated toxicity on HepG2 cells. *Biochemical pharmacology* 2011 Feb 1;81(3):432-41
- [10] Verhovez A, Elia F, Riva A et al. Acute liver injury after intravenous amiodarone: a case report. *The American journal of emergency medicine* 2011 Sep;29(7):843.e5-6
- [11] Mudalel ML, Dave KP, Hummel JP et al. N-acetylcysteine treats intravenous amiodarone induced liver injury. *World journal of gastroenterology* 2015 Mar 7;21(9):2816-9 (full text)