

Pneumopatie iatrogene

Drug-induced lung diseases

Lo specialista in malattie respiratorie è particolarmente interessato agli effetti collaterali dei farmaci poiché essi **coinvolgono frequentemente l'apparato respiratorio**. Il 5-10% dei pazienti trattati con amiodarone va incontro a fenomeni di **tossicità polmonare** e circa il 15% dei pazienti che assumono ACE-inibitori sviluppa tosse di tipo irritativo. Il capitolo delle **malattie respiratorie indotte da farmaci annovera più di 200 sostanze potenzialmente nocive e rappresenta, quindi, per il clinico una realtà rilevante e complessa, ancora poco compresa sotto molti aspetti**. L'effettiva consistenza epidemiologica del problema è tuttora sconosciuta e si ritiene che incidenza e prevalenza siano sottostimate. Il medico non sempre considera e verifica l'ipotesi iatrogena per spiegare l'origine di una pneumopatia d'origine incerta. La ricerca clinica al riguardo è limitata e mancano metodi per una raccolta rapida, efficace e standardizzata delle informazioni di carattere epidemiologico. Informazioni bibliografiche ed approfondite, ma non commentate, sono attualmente reperibili in <http://www.pneumotox.com/>, un sito dedicato a "The drug-induced lung diseases".

La possibilità di una reazione avversa a farmaci va sempre presa in considerazione fra le ipotesi diagnostiche perché tali reazioni possono simulare tutte le sindromi polmonari. Possono essere grossolanamente raggruppate in distinti *patterns* di coinvolgimento respiratorio. Tuttavia, è necessario ricordare che alcuni farmaci possono determinare risposte diverse in pazienti diversi o possono determinare più di un effetto collaterale nello stesso paziente.

I ***patterns*** di coinvolgimento respiratorio più frequenti sono: **pneumopatia infiltrativa diffusa con polmonite interstiziale o alveolare acuta, subacuta o cronica associata a quote variabili di fibrosi polmonare**, infiammazione granulomatosa, reazioni eosinofile polmonari, edema polmonare da aumentata permeabilità polmonare, emorragia alveolare, malattie delle vie aeree con broncospasmo con o senza edema laringeo e shock anafilattico, danno alveolare diffuso, bronchiolite obliterante o bronchiolite obliterante con polmonite organizzativa, malattia pleurica, alterazioni vascolari quali malattia tromboembolica e/o ipertensione polmonare ed, infine, alterazioni mediche (Tab. 1).

Molto difficile risulta, poi, la definizione degli aspetti patogenetici alla base di una reazione avversa. Anche nei casi in cui è stata formulata una plausibile ipotesi per spiegare il meccanismo polmonare attribuibile ad un farmaco, gli intimi aspetti molecolari rimangono di solito oscuri poiché le conoscenze farmacocinetiche su molte sostanze sono frammentarie ed è difficile approfondirle. Inoltre, le pneumopatie indotte da farmaci sono raramente riproducibili in modelli di studio su animali. Il lavaggio broncoalveolare in molte situazioni ha evidenziato la risposta cellulare infiammatoria che sottende le alterazioni morfologiche osservate¹ (Tab. 2).

I meccanismi di danno polmonare sono di tipo sia immunologico (in genere con prognosi migliore) che citotossico (**spesso con danni irreversibili e fibrosi**). In alcuni casi la tossicità è dose-dipendente. È probabile che la severità degli effetti collaterali sia modulata dalla suscettibilità individuale. In alcuni casi la somministrazione di più farmaci rende difficile l'individuazione dell'agente responsabile del danno polmonare.

Recentemente, il 21 ottobre 2004, si è svolto a Pavia l'XI Workshop del Registro Italiano Pneumopatie Infiltrative Diffuse (RIPID - <http://www.pneumonet.it/ripid>). In quest'occasione C. Tinelli (membro del CS del RIPID) ha presentato le informazioni provenienti da tutte le regioni italiane di nuovi casi di pneumopatie infiltrative diffuse registrate **dal 1999 al 2004**. In questi anni sono stati iscritti nel Registro **3033** nuovi casi di cui 206 (pari al 6,3%) di pneumopatie infiltrative non idiopatiche. Di queste ultime 36 erano polmoniti iatrogene. In circa la metà delle polmoniti iatrogene, la diagnosi era documentata e nel restante era presunta. L'83% dei soggetti erano maschi con un'età mediana elevata (71 anni). La maggioranza delle femmine era non fumatrice, mentre nel sesso maschile circa il 30% erano fumatori, il 30% ex fumatori ed il 40% non fumatori. Nella maggioranza dei casi era presente un deficit ventilatorio di tipo restrittivo. Il principio attivo riferito alla pneumopatie infiltrative indotte da farmaci era l'amiodarone. Solo in 2 casi è stato riferito al methotrexate ed in 1 caso all'interferone α . Dal questionario esaminato risulta, poi, che in caso di sospetta pneumopatia infiltrativa indotta da farmaci i

Tab 1. Tossicità polmonare da farmaci (principali pattern). *Drug-induced lung disease patterns.***Polmonite Cronica Interstiziale**

Amiodarone, BCNU, busulfan, chinidina, clorambucile, cocaina, **ciclofosfamida**, fenitoina, fluoxetina, melphalan, metotrexate, metil-CCNU, **mostarda azotata**, nilutamide, nitrofurantoina, pindololo, procarbazona, sali d'oro, sulfasalazina, tocinamide, triptofano

Danno Alveolare Diffuso

Amiodarone, amitriptilina, **azatioprina**, BCNU, bleomicina, busulfan, CCNU, cocaina, colchicina, **ciclofosfamida**, citosina-arabinoside, esametonio, melphalan, metotrexate, mitomicina, nitrofurantoina, penicillamina, procarbazona, sali d'oro, streptochinasi, sulfasalazina, sulfatiazolo, teniposide, vinblastina, zinostatina

Bronchiolite Obliterante-Polmonite Organizzativa

Amiodarone, bleomicina, clorozotocina, cocaina, disodiocromoglicato, **ciclofosfamida**, esametonio, interferone, mecamilamina, metotrexate, mitomicina, nilutamide, fenitoina, sali d'oro, sulfasalazina, tocinamide

Bronchiolite Obliterante

CCNU, penicillamina

Polmonite eosinofila

Acetaminofene, ampicillina, bleomicina, carbamazepina, clorpropamide, cocaina, disodiocromoglicato, fenilbutazone, imipramina, mefenesina, nabumetone, naprossene, nitrofurantoina, PAS, procarbazona, prontosil, propanololo, pirimetamina, sulfasalazina, tetraciclina, trazodone

Alveolite Emorragica

Amfotericina B, aloperidolo, anticoagulanti, cocaina, **ciclofosfamida**, idralazina, mitomicina, nitrofurantoina, penicillamina, propiltiouracile, streptochinasi, sulfonamide, urokinasi

Edema Polmonare

Aloperidolo, buprenorfina, clordiazepossido, cocaina, codeina, citosina-arabinoside, epinefrina, eroina, idroclorotiazide, isossisuprina, lidocaina, magnesio solfato, metadone, metotrexate, mitomicina, nalbufina, naloxone, nifedipina, paraldeide, penicillina, propoxifene, propranololo, ritodrina, salbutamolo, salicilati, sulindac, terbutalina

Infiammazione Granulomatosa

Acebutololo, BCG, cocaina, disodiocromoglicato, fluoxetina, metotrexate, nitrofurantoina, procarbazona

medici, quale strumento informativo, si sono avvalsi di banche dati mediche o tossicologiche (<http://www.pneumotox.com/>, <http://www.pubmed.com/>), di libri o riviste scientifiche ed in minor numero di centri tossicologici specializzati. L'amiodarone cloridrato è un derivato benzofuranico iodato. È largamente impiegato come antiaritmico per la sua grande efficacia nel controllo delle tachicardie di origine ventricolare e sopraventricolare. Le reazioni avverse polmonari sono il più temibile effetto collaterale del farmaco ² e si osservano più frequentemente in pazienti che assumono dosi giornaliere di farmaco superiori a 400 mg, specie se da più di due mesi. Sebbene esistano eccezioni, la tossicità

polmonare correla più strettamente con la dose cumulativa del farmaco che con i livelli sierici del farmaco stesso ³. La mancata correlazione degli effetti collaterali polmonari con i livelli sierici rende questi ultimi non affidabili per confermare o predire lo sviluppo di effetti tossici.

Balestriero et al. ⁴ presentano una preziosa rassegna di numerosi casi di tossicità polmonare da amiodarone a basso dosaggio, osservati consecutivamente dal 1997 al 2003. Lo studio è di attualità per il sempre crescente utilizzo clinico del farmaco in questi ultimi anni. In letteratura i casi descritti di tossicità polmonare da amiodarone a basso dosaggio sono ancora limitati. **Sono riportati aneddotici casi di tossicità pol-**

Tab. 2. Il BAL nella diagnostica delle pneumopatie farmaco indotte. *BAL in drug-induced lung disease diagnosis.*

Farmaci	Danno Indotto	Aspetto del BAL
Bleomicina, ciclofosfamide , metotrexate, nitrosourea, busulfan	Reazione citotossica	Atipia cellulare Frammenti lipoproteinacei Aumento eosinofili
Acebutololo, amiodarone, azatioprina , bleomicina, busulfan, ciclofosfamide , metotrexate, nitrofurantoina, sali d'oro, sulfasalazina, propranololo	Alveolite linfocitaria	Linfocitosi > 40% Aumento linfociti T CD8+ Riduzione ratio CD4/CD8
Bleomicina, busulfan	Alveolite neutrofila	Aumento neutrofilia
Ampicillina, bleomicina, nitrofurantoina, penicillina, sulfasalazina, tetraciclina	Alveolite eosinofila	Aumento eosinofili
Amfotericina B, penicillamina	Alveolite emorragica	Emazie e siderofagi
Amiodarone	Tesaurismi	Aumento macrofagi con aspetto schiumoso
Olio minerale	Polmonite lipidica	Macrofagi alveolari con inclusioni citoplasmatiche otticamente vuote (+ colorazione Oil Red)

monare severa che si è sviluppata entro due o tre settimane di terapia con bassa dose cumulativa⁵. Per questo motivo tale segnalazione è di particolare interesse scientifico e sensibilizza il medico, specie di fronte a pneumopatia infiltrativa insorta in soggetto anziano, ad una più attenta sorveglianza dei pazienti trattati con amiodarone anche a dosi basse.

GIUSEPPINA BERTORELLI, ALBERTO PESCI

Dipartimento di Clinica Medica, Nefrologia e Scienze della Prevenzione dell'Università di Parma; Unità Operativa di Pneumologia ed Endoscopia Toracica dell'Azienda Ospedaliera di Parma

Bibliografia

- Costabel U, Uzaslan E, Guzman J. *Bronchoalveolar lavage in drug-induced lung disease.* Clin Chest Med 2004;25:25-35.
- Mason JW. *Amiodarone.* N Engl J Med 1987;316:455-466.
- Martin WJ, Rosenow EC. *Amiodarone pulmonary toxicity. Recognition and pathogenesis (Part I).* Chest 1988;93:1067-1075.
- Balestriero C, Scarmagnan G, Zecchinato F, Zapparoli M, Raisi C. *Tossicità polmonare secondaria a terapia con amiodarone a basse dosi.* Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2004;19:304-309.
- Kharabsheh S, Abendroth CS, Kozak M. *Fatal pulmonary toxicity occurring within two weeks of initiation of amiodarone.* Am J Cardiol 2002;89:896-898.