

FLASH di farmacoterapia

Flash di farmacoterapia è una rubrica gestita sotto la responsabilità del Centro regionale di farmacovigilanza della Clinica di farmacologia e tossicologia clinica dell'Istituto di Scienze Farmacologiche della Svizzera Italiana (ISFSI), EOC. L'informazione è indipendente dall'industria e mirata a migliorare le conoscenze sull'utilizzo di farmaci nella pratica quotidiana.

Rabdomiolisi indotta da farmaci

L. Müller, R. Bertoli, A. Ceschi

Introduzione

A fine luglio 2016 l'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici Swissmedic ha informato in merito a nuovi dati, derivati dalla sorveglianza post-marketing, concernenti il rischio di rabdomiolisi nei pazienti in trattamento con mirtazapina, che hanno portato alla conseguente modifica dell'informazione professionale del prodotto. Una segnalazione analoga è stata emessa ad inizio maggio 2017 per citalopram ed escitalopram.

Prendiamo spunto da questi *warning*, per esaminare più nel dettaglio la patologia in questione.

La rabdomiolisi è una patologia caratterizzata da un danno del tessuto muscolare scheletrico (necrosi) e dal conseguente rilascio nel sangue del contenuto intracellulare, tra cui elettroliti (es. potassio), enzimi (es. creatin chinasi (CK), ASAT, LDH), mioglobina e altre proteine. L'incidenza è difficile da stabilire vista la mancanza di una definizione clinica formale e non esistono dati sulla prevalenza a livello mondiale.

A livello patofisiologico, la rabdomiolisi è caratterizzata dall'incremento del calcio ionizzato a livello intracellulare dovuto a un danno diretto della membrana cellulare dei miociti e/o all'incapacità della cellula di mantenere il gradiente di calcio attraverso le pompe ioniche ATP-dipendenti (a causa di una perturbazione nella produzione di ATP). L'aumento del calcio all'interno della cellula conduce a una serie di eventi che portano alla distruzione della cellula muscolare (necrosi), con conseguente liberazione del suo contenuto nello spazio extracellulare e nella circolazione sanguigna.

Qualsiasi situazione o fattore che possa provocare un danno muscolare può essere potenzialmente causa di rabdomiolisi. Le principali cause di rabdomiolisi, sia farmacologiche che di altra origine, sono riassunte nella tabella 1.

Rabdomiolisi indotta da farmaci e droghe

L'assunzione di farmaci e droghe d'abuso è tra le cause più frequenti di rabdomiolisi. Molteplici sono le sostanze implicate; le principali sono indicate nella tabella 2. Una delle classi di farmaci maggiormente nota per causare danni muscolari è quella delle statine, che ha comportato nel 2001 il ritiro dal commercio della cerivastatina, a seguito di severi casi di miopatia e rabdomiolisi con esito fatale.

I meccanismi patofisiologici alla base di una rabdomiolisi indotta da farmaci o droghe sono di vario genere e bisogna distinguere tra le sostanze che possiedono una tossicità diretta sul tessuto muscolare, causando una cosiddetta rabdomiolisi primaria (come nel caso delle statine e della colchicina), da quelle che provocano uno stato che predispone il paziente all'insorgenza di una rabdomiolisi, detta secondaria. Quest'ultima può essere dovuta ad esempio a stati di immobilizzazione prolungata e/o di ischemia muscolare (come nel caso di coma indotto da overdose da oppiacei o altri farmaci depressori del sistema nervoso centrale) o a stati che richiedono un apporto energetico aumentato a livello muscolare (come stati di agitazione o crisi epilettiche farmaco-indotte, distonie, ipertermia da farmaci o droghe). Spesso alla base di una rabdomiolisi vi sono più di un fattore eziologico e/o meccanismi implicati.

Vanno anche considerate eventuali interazioni medicamentose, legate all'inibizione dei citocromi epatici e/o delle proteine di trasporto, che interferiscono con il metabolismo e l'eliminazione del farmaco, portando ad un aumento della concentrazione plasmatica dello stesso e di conseguenza ad un aumento del rischio di tossicità muscolare, trattandosi di una reazione avversa in genere dose-dipendente. Il rischio di sviluppare una rabdomiolisi può inoltre aumentare in caso di insufficienza renale o epatica, a dipendenza della via di eliminazione del farmaco.

Oltre ai farmaci e alle droghe d'abuso, una rabdomiolisi può essere causata anche da diverse sostanze contenute in prodotti utilizzati quali integratori alimentari, per esempio per perdere peso o aumentare la performance fisica, oppure in prodotti fitoterapici. Un esempio è quello del lievito di riso rosso, ottenuto dalla fermentazione del comune riso da cucina cotto ad opera di un fungo (*Monascus purpureus* o, più comunemente, lievito rosso) che durante la fermentazione produce varie sostanze tra cui la monacolina K, molecola con la stessa struttura chimica della lovastatina e quindi, quale inibitore della HMG-CoA reduttasi, capace di abbassare il tasso di colesterolo nel sangue. Contenendo una statina a tutti gli effetti, il lievito di riso rosso non è privo delle reazioni avverse tipiche di questa classe di farmaci, tra cui miopatie e rabdomiolisi.

Altri esempi di sostanze per cui sono stati riportati casi di rabdomiolisi sono efedrina, creatina, caffeina in elevati dosaggi e liquirizia (su diselektrolitemie).

Diagnosi

Dal punto di vista clinico, i tre sintomi caratteristici di una rabdomiolisi sono dolori muscolari (tipicamente dei muscoli prossimali, lombari e nei polpacci), debolezza muscolare e urine di colore rosso-marrone (mioglobinuria). L'insieme di questi sintomi si manifesta tuttavia solo in una minima parte dei pazienti (meno del 10%), mentre più della metà dei casi sono inizialmente asintomatici oppure i pazienti manifestano sintomi aspecifici come dolore addominale, nausea, vomito e febbre. Altri sintomi muscolari includono rigidità e crampi.

La diagnosi viene pertanto confermata tramite analisi di laboratorio, principalmente determinando il tasso ematico delle CK ed eventualmente oggettivando un aumento transitorio della mioglobina nel sangue e nelle urine. In confronto a un

danno muscolare acuto, caratterizzato da un rialzo delle CK di breve durata (24 ore), la rabdomiolisi si presenta tipicamente con un rialzo prolungato delle CK su più giorni, con un picco massimo tra le 24-72 ore, che si normalizza poi nell'arco di 1-2 settimane. Non è definito univocamente un valore soglia delle CK per porre la diagnosi di rabdomiolisi; in genere il valore nel sangue è di almeno 5 volte il limite superiore della norma, con un range che può variare da 1'500 a 100'000 U/L.

La mioglobina al contrario è rilevabile solo per breve tempo dopo un danno muscolare, a causa della sua corta emivita (2-3 ore), della sua rapida eliminazione renale e del suo metabolismo in bilirubina. Non è quindi, da sola, un parametro sufficientemente affidabile per la diagnosi di rabdomiolisi.

Conseguenze

A dipendenza della quantità/concentrazione delle sostanze liberate nel sangue dopo la distruzione dei miociti e le condizioni cliniche del paziente, le complicazioni di una rabdomiolisi possono essere più o meno severe. La complicazione più grave e frequente (15-50% dei pazienti) è l'insufficienza renale acuta, determinata da diversi fattori tra cui l'ipoperfusione causata dalla ritenzione di liquidi nei muscoli danneggiati (ipovolemia), la vasocostrizione dovuta all'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e l'accumulo intratubulare di mioglobina comportante un danno tossico diretto (infiammazione, stress ossidativo) e un'ostruzione dei tubuli renali.

Altre possibili complicazioni sono diselettrolitemie (iperpotassiemia, iperfosfatemia, ipocalcemia), disturbi del ritmo cardiaco fino all'arresto cardiaco, epatopatia, acidosi metabolica, sindrome compartimentale e, in rari casi, coagulazione intravascolare disseminata.

Terapie

Il trattamento della rabdomiolisi consiste dapprima nell'eliminazione di un'eventuale causa scatenante (es. interruzione di un trattamento farmacologico).

Indipendentemente dalla causa, l'obiettivo principale è prevenire l'insorgenza di un'insufficienza renale acuta tramite abbondante apporto di liquidi (in genere una soluzione salina isotonica intravenosa). L'effetto alcalinizzante del bicarbonato sulle urine può aiutare nella prevenzione di un danno renale, riducendo la tossicità della mioglobina sui tubuli renali, mentre l'aggiunta di mannitolo potrebbe promuovere la diuresi, oltre a possedere proprietà antiossidanti. L'evidenza clinica di un beneficio di entrambe le terapie è limitata e in particolare la somministrazione di mannitolo non è priva di potenziali rischi.

Oltre alla prevenzione dell'insufficienza renale acuta, è importante la rapida correzione rispettivamente il trattamento di eventuali diselettrolitemie e acidosi metabolica.

Traumatismi e contusioni (es. crush syndrome)
Shock elettrico, folgorazione, colpi di calore
Ustioni (3. grado)
Medicamenti (vedi tabella 2)
Alcool e droghe (vedi tabella 2)
Veleni (es. piante, funghi, ragni, serpenti, insetti)
Stati di attività muscolare eccessiva (es. stato epilettico, sport eccessivo)
Iper-/ipotermia (es. sindrome maligna da neurolettici)
Ischemia muscolare (es. trombosi, embolie, operazioni chirurgiche)
Immobilizzazione prolungata (es. perdita di conoscenza/coma)
Infezioni (es. HIV, HSV, EBV, CMV, influenza, malaria (falciparum), legionella, streptococco, stafilococco, salmonella)
Disturbi elettrolitici (es. ipopotassemia, ipersodiemia)
Disturbi endocrini (es. iper-/ipotiroidismo, chetoacidosi diabetica)
Predisposizione genetica (es. disturbi del metabolismo di glicogeno e lipidi)
Miopatie infiammatorie (dermatomiosite, polimiosite)

Tabella 1: Principali cause di rabdomiolisi

Anestetici e agenti curarizzanti (ketamina, propofolo, succinilcolina)
Antibiotici (levofloxacin, pirazinamide, trimetoprim/sulfametoxazolo, amfotericina B)
Anticolinergici (amantadina)
Antidepressivi tri-/tetraciclici, SSRI
Antistaminici (doxilamina, difenidramina)
Benzodiazepine, barbiturici, altri ipnotici
Chinina
Colchicina
Corticosteroidi
Diuretici (via disturbi elettrolitici es. tiazidici)
Fibrati
Lassativi (via disturbi elettrolitici es. bisacodyl, lattulosio, macrogol)
Neurolettici
Salicilati

Statine
Teofillina
Zidovudin
Alcool
Droghe d'abuso (eroina, metadone, cocaina, amfetamine, LSD)
Integratori alimentari (in particolare quelli contenenti efedrina, creatina, caffeina ad alte dosi e liquirizia)

Tabella 2: Esempi di medicinali e droghe che possono causare una rhabdomiolisi

Ricordiamo infine l'importanza di segnalare casi di sospette reazioni avverse al Centro regionale di farmacovigilanza della Clinica di farmacologia e tossicologia clinica dell'Istituto di Scienze Farmacologiche della Svizzera Italiana (ISFSI), EOC (farmacovigilanza.eoc@eoc.ch, 091/811.67.50 oppure 091/811.65.58).

Autori:

Laura Müller, MSc pharm
Raffaella Bertoli, MSc pharm
PD Dr. med. Alessandro Ceschi, FEAPCCT *

Centro di consulenza sui farmaci e Centro regionale di farmacovigilanza
Clinica di farmacologia e tossicologia clinica
Istituto di Scienze Farmacologiche della Svizzera Italiana (ISFSI)
Ente Ospedaliero Cantonale
Ospedale Regionale di Lugano, Via Tesserete 46, 6900 Lugano

* e
Dipartimento di farmacologia e tossicologia clinica, Ospedale Universitario di Zurigo
Rämistrasse 100, 8091 Zürich

Bibliografia: a disposizione degli autori