

Grave reazione avversa a trattamento farmacologico antitubercolare

■ Natale Vazzana ¹, Lucrezia De Feudis ¹, Giancarlo Di Battista ¹, Giancarlo Traisci ¹

¹ Unità Operativa Complessa di Medicina Interna, P.O. "Spirito Santo" di Pescara

ABSTRACT

Despite intensified global efforts, the number of cases of tuberculosis worldwide is increasing. In patients treated with antimycobacterial agents, major adverse events are generally uncommon. Here we report a case of acute renal failure and immune hemolytic anemia in a patient receiving antitubercular therapy. Rifampicin-related renal toxicity is a well-defined clinical entity, probably with an underestimated incidence. It typically occurs after reintroduction of rifampicin in previously treated patients. Immune hemolytic anemia, liver injury and gastrointestinal symptoms are often associated, and their presence complicates the clinical appearance. If early recognized, renal prognosis is usually favorable. In patients with increased risk, clinical surveillance or alternative treatments may be appropriate.

Keywords: tuberculosis, rifampicin, adverse events

*A severe adverse event to antitubercular therapy
Pratica Medica & Aspetti Legali 2009; 3(4): 175-179*

■ INTRODUZIONE

Nonostante la rinnovata attenzione e la disponibilità di metodi efficaci di prevenzione e terapia, l'infezione tubercolare continua a costituire un importante problema sanitario in tutto il mondo [1]. Il trattamento della malattia in fase attiva prevede, tra le possibili associazioni farmacologiche, l'utilizzo in combinazione di isoniazide, etambutolo e rifampicina [1,2].

Gli eventi avversi associati a tali molecole sono infrequenti e principalmente correlati all'epatotossicità (Tabella I) [1,2].

Le problematiche di diagnostica strumentale e microbiologica in pazienti con quadri clinici sospetti per infezione o riattivazione tubercolare inducono spesso a instaurare un trattamento antimicobatterico sulla sola base del sospetto clinico [2]. Tuttavia il limite di tale approccio è quello di esporre al rischio di potenziali eventi avversi un ampio numero di soggetti.

Tale problematica è resa ancor più rilevante dal progressivo incremento della popolazione a rischio di riattivazione di infezione latente, in relazione all'aumentata diffusione di problematiche come malnutrizione, broncopneumopatia ostruttiva cronica, trattamenti immunosoppressivi e/o chemioterapici, insufficienza renale cronica e tossicodipendenza.

■ DESCRIZIONE DEL CASO

Un uomo di 64 anni giunge alla nostra osservazione per l'insorgenza di febbre preceduta da brivido, malessere generale, dispnea, nausea, vomito e diarrea. Il paziente si presenta pallido con sfumatura itterica, tachicardico e tachipnoico. La pressione arteriosa è di 170/80 mmHg e la temperatura corporea di 39,7 °C. L'obiettività degli organi e

Molecola	Principali eventi avversi	Monitoraggio clinico
Isoniazide	Epatotossicità, neuropatia periferica, effetti sul sistema nervoso centrale, interazioni farmacocinetiche (es. fenitoina, disulfiram)	Monitoraggio dei livelli di transaminasi (se alterati all'avvio del trattamento)
Rifampicina	Epatotossicità, febbre, trombocitopenia, sindrome simil-influenzale, interazioni farmacocinetiche (es. metadone, warfarin, estroprogestinici, teofillina, dapsona, ketoconazolo, inibitori delle proteasi, inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa)	Monitoraggio dei livelli di transaminasi (se alterati all'avvio del trattamento)
Pirazinamide	Disturbi gastrointestinali, epatotossicità, iperuricemia, artralgie, rash cutaneo	Monitoraggio dei livelli di transaminasi (se alterati all'avvio del trattamento)
Etambutolo	Ridotta discriminazione rosso-verde, ridotta acuità visiva, rash cutaneo	Controllo mensile della visione colorimetrica e dell'acuità visiva

Tabella I. Principali eventi avversi correlati ai farmaci antitubercolari di prima linea [1,2]

degli apparati rileva unicamente la diffusa riduzione del murmure vescicolare e la presenza di crepitazioni bibasali all'auscultazione del torace.

Da alcuni giorni l'uomo è in trattamento domiciliare con l'associazione di rifampicina (600 mg/die), isoniazide (375 mg/die), piridossina (150 mg/die) ed etambutolo (1.200 mg/die) su indicazione specialistica infettivologica per un'ipotizzata riattivazione endogena di malattia tubercolare, già in pre-

cedenza trattata secondo uno schema terapeutico comprendente isoniazide e rifampicina.

La valutazione di laboratorio documenta, accanto a un quadro gasemometrico arterioso di ipossiemia con ipocapnia, anemia normocromica e normocitica, leucocitosi neutrofila, deterioramento della funzione renale, iperkaliemia, alterati livelli plasmatici di LDH, ALT e AST, iperbilirubinemia prevalentemente indiretta e marcata emoglobinuria (Tabella II).

La radiografia standard e la tomografia computerizzata del torace mostrano gli esiti di pregresse lesioni flogistiche pleuro-parenchimali specifiche e diffusi segni di enfisema parasettale e centroacinare. L'elettrocardiogramma e l'ecografia addominale forniscono reperti di normalità.

Le indagini preliminari praticate per definire il drammatico quadro di presentazione orientano verso un'anemia da emolisi intravascolare complicata da insufficienza renale acuta.

Vengono sospesi i farmaci antitubercolari e viene adottata una terapia antibiotica ad ampio spettro antibatterico con levofloxacina.

Nei successivi tre giorni si assiste alla remissione della sintomatologia e alla stabilizzazione del patrimonio emoglobinico con riduzione dei livelli di LDH, a testimoniare la tendenza ad autolimitarsi del processo emolitico; contemporaneamente si sviluppa un'ulteriore compromissione della funzionalità renale che richiede il ricorso al trattamento emodialitico (Tabella II).

Prese in esame le possibili cause di emolisi intravascolare, vengono ragionevolmente escluse quelle di natura microangiopatica (connesse a porpora trombotica trombocitopenica, sindrome emolitica-uremica e coagulazione intravascolare disseminata) anche in virtù dell'assenza di schistociti allo striscio periferico e della normalità dell'assetto dell'emostasi; non sussistono, parimenti, elementi di sospetto nei confronti delle più frequenti cause infettive di emolisi.

Variabile	Ricovero	Giorno 3	Giorno 12
Emoglobina (g/dl)	8,7	9,9	10,4
Globuli rossi (per μ l)	3.060.000	3.310.000	3.980.000
Reticolociti (%)	1,63	-	-
Globuli bianchi (per μ l)	21.700	17.500	9.600
Neutrofili (per μ l)	19.700	16.200	7.400
Piastrine (per μ l)	207.000	254.000	322.000
LDH (U/l)	4.816	1.699	353
ALT (U/l)	55	46	26
AST (U/l)	332	34	24
INR	1,29	2,11	0,92
Bilirubina totale (mg/dl)	7,58	2,56	0,82
Bilirubina indiretta (mg/dl)	6,76	1,54	0,43
K ⁺ (mEq/l)	6,3	5,5	5,3
Creatininemia (mg/dl)	4,14	10,1	4,7
Volume urinario (ml/die)	600	70	2000
Emoglobinuria	++++	+++	-

Tabella II. Parametri clinico-laboratoristici del paziente

ALT = alanina aminotransferasi; AST = aspartato aminotransferasi; INR = International Normalized Ratio; LDH = lattato deidrogenasi

Il dato anamnestico della ripetuta assunzione di farmaci antitubercolari, la presentazione clinica e la remissione spontanea osservata dopo la sospensione dei farmaci stessi supportano l'ipotesi di un evento di natura iatrogena che, in letteratura, risulta prevalentemente associato a rifampicina.

La positività del test di Coombs diretto con specificità anticorpale di tipo IgG, in presenza di test di Coombs indiretto negativo, riflette il meccanismo immuno-mediato e farmaco-dipendente dell'emolisi che, inoltre, contribuirebbe al quadro di necrosi tubulare acuta.

Inoltre, l'associato quadro di danno epatico può risultare da un meccanismo di tossicità farmacologica attribuibile sia alla rifampicina che all'isoniazide. In dodicesima giornata di degenza, il paziente mostra tendenza alla normalizzazione del profilo bio-umorale e il trattamento emodialitico viene sospeso, dopo un totale di quattro sedute (Tabella II). Parallelamente, l'esito delle valutazioni clinico-laboratoristiche e strumentali permette di escludere l'ipotesi di riattivazione di infezione tubercolare latente. Al follow-up a 12 mesi, il paziente mantiene condizioni cliniche stabili in assenza di terapia farmacologica specifica.

■ ASPETTI CLINICI E RIFLESSIONI

La rifampicina rappresenta uno dei farmaci di prima linea nel trattamento dell'infezione tubercolare [1,2]. Il dosaggio raccomandato nell'adulto è di 600 mg (10 mg/kg) in regime di somministrazione continuo (giornaliero) o intermittente (2 o 3 volte/settimana) [1,2]. Tale molecola trova inoltre una crescente indicazione nel trattamento dell'infezione da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) [3].

Gli eventi avversi più comuni associati al trattamento con rifampicina sono correlati all'epatotossicità, alla sintomatologia sistemica simil-influenzale e alle numerose interazioni farmacocinetiche (Tabella I) [1,2].

Tuttavia, in relazione al progressivo incremento della popolazione esposta al farmaco, merita sempre maggiore attenzione la possibilità di osservare anche eventi rari o infrequenti.

Nel presente caso clinico viene riportato un quadro di insufficienza renale acuta (ARF) associata a emolisi intravasale in un paziente in trattamento antitubercolare. L'ARF post-rifampicina rappresenta un evento avverso grave che si verifica tipicamente in pazienti precedentemente esposti al farmaco, come, ad esempio, in corso di trattamento per riattivazione di infezione tubercolare latente già trattata in passato, analogamente a quanto descritto nel caso qui presentato [4-6].

Sono stati tuttavia riportati casi di ARF post-rifampicina nel corso della prima esposizione al farmaco, soprattutto in pazienti trattati con regime di somministrazione intermittente [7].

Tale evento avverso viene generalmente considerato infrequente. Tuttavia, alcune casistiche presenti in letteratura mostrano una significativa prevalenza di ARF post-rifampicina nei pazienti in trattamento dialitico, soprattutto nelle regioni a elevata diffusione dell'infezione tubercolare [6]. La sintomatologia risulta alquanto aspecifica essendo prevalentemente caratterizzata da disturbi gastrointestinali, malessere generale e sintomi simil-influenzali (Tabella III).

Il danno renale, prevalentemente ad espressività clinica di ARF con oligo-anuria, sembra manifestarsi precocemente, nel corso dei primi giorni di trattamento [4-6].

Nella casistica riportata da Covic e colleghi, la durata media della fase oligo-anurica è di 12 giorni, con necessità di un numero medio di 5 sedute di emodialisi per paziente [6].

L'istopatologia documenta principalmente un quadro di necrosi tubulare acuta o di nefrite acuta tubulo-interstiziale [4-6]. Sono tuttavia stati descritti quadri di glomerulonefrite rapidamente progressiva e di malattia a lesioni minime, quest'ultima associata a un quadro clinico di sindrome nefrosica [8,9].

Il meccanismo patogenetico alla base del danno renale sembrerebbe essere sostenuto da una reazione immuno-mediata: l'adsorbimento di rifampicina a livello delle molecole di membrana espresse dalle cellule epiteliali tubulari renali determina la formazione e/o l'esposizione di nuovi siti antigenici che vengono riconosciuti da anticorpi circolanti, prevalentemente di tipo IgG (Figura 1) [4].

Un simile meccanismo è inoltre alla base dei processi di anemia da emolisi intravasale che è associata, in forma clinicamente rilevante, al 30-35% dei casi di ARF post-rifampicina (Figura 1) [4].

Sintomo	%
Nausea e vomito	72
Febbre	45
Malessere	43
Dolore addominale	40
Diarrea	26
Ittero	19
Dolore lombare	17
Mialgie	15
Ipertensione arteriosa	6

Tabella III. Caratteristiche cliniche dell'insufficienza renale acuta correlata alla rifampicina [5]

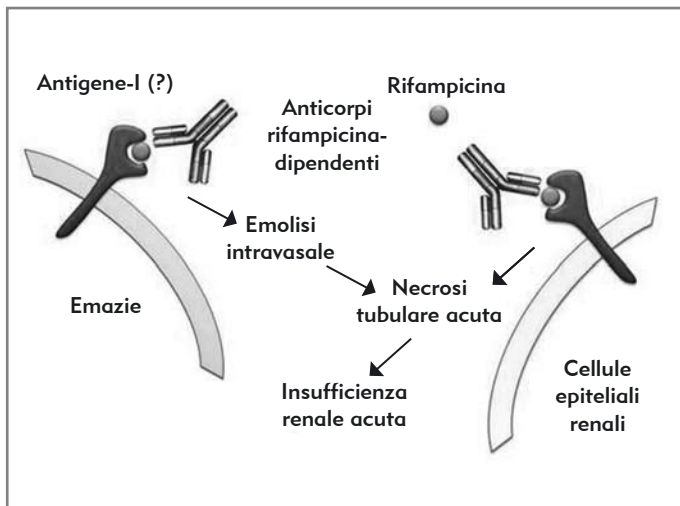


Figura 1. Patogenesi dell'insufficienza renale acuta (ARF) post-rifampicina: l'adsorbimento del farmaco a livello delle molecole di membrana renali ed eritrocitarie espone siti antigenici riconosciuti da anticorpi rifampicina-dipendenti. Il conseguente danno immunomediato a livello dell'epitelio tubulare renale, eventualmente amplificato dal processo di emolisi intravasale, è alla base del quadro clinico di ARF

In questi pazienti, l'emolisi intravasale e la conseguente emoglobinuria contribuiscono all'amplificazione del danno renale, implicando un più lento e parziale recupero della funzionalità renale [6]. La presenza di anticorpi specifici per siti antigenici rifampicina-dipendenti può essere indirettamente documentata, come nel caso descritto, dalla positività del test di Coombs diretto in presenza di test indiretto negativo [4].

Il quadro clinico di ARF post-rifampicina può essere inoltre complicato dalla presenza di trombocitopenia, coagulazione intravasale disseminata e soprattutto da concomitante danno epatico, anch'esso di verosimile patogenesi immunomediata e possibilmente amplificato dalla spesso concomitante assunzione di farmaci epatotossici come isoniazide [4-6].

In termini prognostici, il tasso di mortalità risulta piuttosto basso e il recupero della funzione renale appare complessivamente buono, non necessitando in genere di terapia renale sostitutiva a lungo termine [4-6].

■ SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA A FARMACI

La segnalazione di una sospetta reazione avversa a farmaci rappresenta un importante strumento nell'ambito del sistema di farmacovigilanza. La segnalazione spontanea è una comunicazione relativa all'insorgenza di una reazione avversa che

si sospetta si sia verificata dopo l'assunzione di un farmaco o di un vaccino.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) mette a disposizione sul proprio sito internet (<http://www.agenziafarmaco.it/section970d.html>) la modulistica e le relative istruzioni necessarie per l'effettuazione della procedura di segnalazione.

Una analoga documentazione è disponibile all'interno del periodico dell'AIFA "Bollettino di Informazione sui Farmaci". Alternativamente è possibile richiedere la scheda di segnalazione al responsabile della farmacovigilanza della propria ASL oppure all'informatore scientifico del farmaco in questione.

Le figure deputate alla segnalazione sono rappresentate dal personale medico e dagli altri operatori sanitari, attraverso la compilazione della scheda unica di segnalazione di sospetta reazione avversa. È inoltre disponibile una scheda dedicata alla segnalazione di effetti indesiderati da farmaci da parte dei cittadini.

La scheda unica di segnalazione di sospetta reazione avversa è suddivisa in tre sezioni. Nella prima è necessario inserire le informazioni riguardanti il paziente e le caratteristiche clinico-laboratoristiche della sospetta reazione avversa. La seconda sezione è dedicata alle informazioni relative al farmaco in questione, con particolare attenzione alla posologia del farmaco, alla relazione temporale tra somministrazione ed evento avverso, ai fattori predisponenti e all'uso concomitante di altri farmaci. Infine, nella terza parte vanno riportati i dati generali del segnalatore e della relativa struttura di appartenenza.

La scheda di segnalazione, correttamente compilata e firmata, deve essere trasmessa in breve tempo al responsabile di farmacovigilanza della ASL di appartenenza. Quest'ultimo è tenuto a comunicare al segnalatore, entro sette giorni dal ricevimento, l'avvenuto inserimento in rete, fornendo una copia della scheda inserita, completa del codice numerico rilasciato dal sistema.

Il segnalatore può dunque fare riferimento al codice per verificare la reazione codificate ed eventualmente inviare notizie di aggiornamento.

Per le reazioni gravi, soprattutto se non riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto o per le quali l'esito non è conosciuto al momento della segnalazione stessa, è opportuno far seguire la segnalazione iniziale da un aggiornamento sul caso.

■ CONCLUSIONI

In conclusione, l'ARF associata ad anemia da emolisi intravasale rappresenta un importante evento avverso correlato al trattamento con rifampicina, soprattutto in relazione alla riassunzione del far-

maco in pazienti che siano già stati in precedenza trattati.

In considerazione dell'aumentata diffusione dell'infezione tubercolare e del progressivo incremento della popolazione immunocompromessa, il rischio di presentare una simile tossicità alla rifampicina potrebbe, in prospettiva, risultare clinicamente rilevante.

La progressiva esposizione al farmaco dovrebbe dunque essere un fattore da tenere in considerazione nella scelta del regime terapeutico antitubercolare.

Sono necessari ulteriori studi per stabilire l'eventuale utilità di un monitoraggio clinico-laboratorio della funzione renale in corso di trattamento nei pazienti a rischio.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Small PM, Fujiwara PI. Management of tuberculosis in the United States. *N Engl J Med* 2001; 345: 189-200
2. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 603-62
3. Perloth J, Kuo M, Tan J, Bayer AS, Miller LG. Adjunctive use of rifampin for the treatment of Staphylococcus aureus infections: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2008; 168: 805-19
4. De Vriese AS, Robbrecht DL, Vanholder RC, Vogelaers DP, Lameire NH. Rifampicin-associated acute renal failure: pathophysiologic, immunologic, and clinical features. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 108-15
5. Muthukumar T, Jayakumar M, Fernando EM, Muthusethupathi MA. Acute renal failure due to rifampicin: a study of 25 patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 690-6
6. Covic A, Goldsmith DJ, Segall L, Stoicescu C, Lungu S, Volovat C et al. Rifampicin-induced acute renal failure: a series of 60 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 924-9
7. Kohler LJ, Gohara AF, Hamilton RW, Reeves RS. Crescentic fibrillary glomerulonephritis associated with intermittent rifampin therapy for pulmonary tuberculosis. *Clin Nephrol* 1994; 42: 263-5
8. Yoshioka K, Satake N, Kasamatsu Y, Nakamura Y, Shikata N. Rapidly progressive glomerulonephritis due to rifampicin therapy. *Nephron* 2002; 90: 116-8
9. Kohno K, Mizuta Y, Yoshida T, Watanabe H, Nishida H, Fukami K et al. Minimal change nephrotic syndrome associated with rifampicin treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1056-9

CORRESPONDING AUTHOR

Dott. Natale Vazzana

e-mail: natale.vazzana@gmail.com