

## Casi clinici

# Allungamento del QT e torsione di punta in un paziente con immunodeficienza virale acquisita in multiterapia con farmaci utilizzatori del citocromo P450

Enzo Hrovatin, Fabio Zardo, Marco Brieda, Ermanno Dametto, Rita Piazza, Francesco Antonini-Canterin, Matteo Cassin, Nereo Meneguzzo\*, Elda Viel\*, Chiara Lestuzzi\*, Gianpiero Di Gennaro\*\*, Gian Luigi Nicolosi

U.O. di Cardiologia-ARC, A.O. S. Maria degli Angeli, Pordenone, \*Servizio di Cardiologia, \*\*Oncologia Medica A, IRCCS Centro di Riferimento Oncologico, Aviano (PN)

### Key words:

Cytochrome P450; HIV; Torsade de pointes.

In acquired human immunodeficiency virus (HIV) infection, a long depolarization period at ECG may be the consequence of cardiac complications due to viral myocarditis or cardiomyopathy or indirectly due to autonomic neuropathy, or sometimes resulting from pharmacological treatments.

Several drugs administered for direct treatment of HIV disease or its complications, such as anti-retrovirus, fluconazole, and antibiotics, may induce ventricular arrhythmias due to long QT prolonged depolarization period.

Also methadone, frequently associated with HIV therapy to treat patients with opiate addiction, is described in the literature to have cardiac inotropic effects. It has also the potential to increase the QT period and to develop ventricular torsade de pointes, primarily through interference with the rapid component of the delayed rectifier potassium ion current. Moreover, the use of methadone associated with other inhibitors of cytochrome P450 might increase plasma concentrations and contribute to methadone cardiac toxicity.

We report the case of an HIV patient receiving antiretroviral treatment, fluconazole and high-dose methadone, who suddenly complained of vertigo, dizziness, pre-syncope and syncope due to severe ventricular arrhythmias that disappeared after discontinuation of all treatments.

(Ital Heart J Suppl 2004; 5 (9): 735-740)

© 2004 CEPI Srl

Ricevuto il 9 giugno 2004; nuova stesura il 24 agosto 2004; accettato il 3 settembre 2004.

### Per la corrispondenza:

Dr. Enzo Hrovatin

U.O. di Cardiologia-ARC  
A.O. S. Maria degli Angeli  
Via Montereale, 24  
33170 Pordenone  
E-mail: e.hrovatin@tin.it

## Introduzione

Nella sindrome da immunodeficienza virale acquisita (HIV) dell'uomo, il muscolo cardiaco è frequentemente coinvolto o per un danno diretto del virus al miocardio, con aspetti di cardiomiopatia<sup>1-3</sup> o miocardite<sup>4</sup>, oppure indirettamente in conseguenza di neuropatie autonome<sup>5</sup> ed anche per concomitanti terapie farmacologiche.

Diversi farmaci utilizzati nel trattamento della sindrome HIV sono stati descritti avere un'azione proaritmica alterando la ripolarizzazione della miocellula cardiaca<sup>6-10</sup>.

Alcuni farmaci utilizzati nel contrastare le infezioni opportunistiche (ad esempio macrolidi, chinolonici) oppure il metadone nelle situazioni di abitudine agli oppiacei, inibendo le correnti dei canali del potassio, possono causare un allungamento del QT. Altri farmaci come gli antivirali (nelfinavir) oppure gli antifungini (fluconazolo),

per una competizione metabolica con l'enzima CYP3A4 in sede epatica, possono incrementare a livelli tossici le concentrazioni plasmatiche di quelle sostanze che direttamente alterano la fase di ripolarizzazione della miocellula cardiaca.

Raramente l'allungamento del QT è stato anche descritto a seguito di trattamenti con trimetoprin/sulfametazolo e clindamicina.

Il metadone, ampiamente somministrato nel trattamento sostitutivo delle forme di dipendenza da oppiacei, è frequentemente utilizzato nei pazienti HIV-positivi. Studi sperimentali<sup>11</sup> hanno dimostrato un'azione dose-dipendente del metadone sull'inotropismo cardiaco, per il potenziamento della stimolazione simpatica o della noradrenalina esogena, ed un antagonismo agli stimoli parasimpatici. È descritta la possibilità del farmaco di provocare l'allungamento del QT.

Recentemente è stata provata *in vitro* sulla cellula, la capacità del metadone, analogamente ad altre sostanze oppiacee, di interferire, inibendo le correnti dei canali del potassio<sup>12</sup>.

In letteratura frequenti segnalazioni<sup>13-20</sup> descrivono nell'uomo complicazioni aritmiche in seguito ad un allungamento del QT, quando il metadone è stato somministrato ad elevata posologia.

Riportiamo il caso di un paziente HIV-positivo, in trattamento con farmaci antivirali, fluconazolo ed un'elevata dose di metadone, che iniziò a lamentare una sindrome vertiginosa e sincopi recidivanti. L'elemento clinico di maggior rilievo, al momento dell'osservazione, e che complicava un quadro clinico generale già severamente compromesso dall'infezione HIV, fu una marcata bradicardia ed episodi di tachicardia ventricolare anche sostenuti, responsabili della sintomatologia vertiginosa, delle pre-sincopi e delle sincopi. Le aritmie regredirono assieme alla sintomatologia dopo la sospensione dei trattamenti antivirali, antifungini e in seguito alla riduzione della posologia del metadone.

### Caso clinico

Di seguito è riportata la storia di un uomo adulto di 43 anni senza familiarità per morte improvvisa o sincope, con precedenti anamnestici di fumo, ipertensione arteriosa, pregresso abuso di oppiacei in trattamento cronico sostitutivo con metadone, ed una non recente infezione HIV in terapia antivirale. Nel mese precedente l'evento cardiologico, un'emorragia acuta di una varice cardiaca, secondaria a cirrosi epatica, causò un'importante ematemesi e melena. La varice fu efficacemente sclerosata per via gastroscopica. Dopo alcuni giorni, a causa delle scadenti condizioni generali e per lo stato febbrile, il paziente fu ricoverato in reparto medico dove iniziò una copertura antibiotica con ceftriaxone e fluconazolo. Furono corretti ipoal-

buminemia, squilibrio elettrolitico e quadro emocoagulativo.

In seguito iniziarono episodi di perdita di coscienza e sindrome vertiginosa intermittente, che aumentò di frequenza ed intensità tanto da costringere il paziente a richiedere un soccorso medico urgente.

Nel momento in cui il paziente venne all'osservazione cardiologica era in scadenti condizioni generali ma orientato e collaborante.

All'esame obiettivo l'attività cardiaca era bradiaritmica. Non erano presenti soffi all'auscultazione cardiaca. Non segni clinici di congestione polmonare. La pressione arteriosa era 130/80 mmHg.

L'ECG documentava un'attività sinusale con frequenti battiti di tipo extrasistolico ventricolare, con aspetto polimorfo e frequentemente ripetitivi. Il QTc era 608 ms (Fig. 1).

Un esame ecocardiografico era compatibile con cardiopatia ipertensiva con normale funzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione 55%), lieve aortosclerosi, minima insufficienza mitralica, lieve dilatazione atriale sinistra (4.1 cm), lieve volume intrapericardico.

Il trattamento farmacologico, *pro die*, consisteva in: propranololo 20 mg, enalapril 20 mg, furosemide 25 mg, aldactazide 200 mg, omeprazolo 20 mg, allopurinolo 300 mg, fitomenadione 10 mg, lattulosio sciroppo, calcio levofolinato 7.5 mg, fluconazolo 200 mg, ferroso solfato 525 mg, metadone 120 mg, stavudina 80 mg, lamivudina 300 mg, nelfinavir 250 mg. Era inoltre, da circa 10 giorni, in trattamento con paromomicina 1500 mg.

Gli esami ematochimici evidenziavano pancitopenia, ipercreatininemia, iperbilirubinemia, tendenza all'ipomagnesemia ed ipocalcemia, iperuricemia, ipoglicemia, ipocolesterolemia, ipoalbuminemia (Tab. I).

All'ingresso fu iniziata infusione di xylocaina 2 mg/min e sospeso il trattamento con propranololo, diuretici e fluconazolo.

In quarta giornata persisteva bradicardia sinusale. Era ancora frequente extrasistolia ventricolare polimorfa che innescò un'improvvisa tachicardia ventricolare

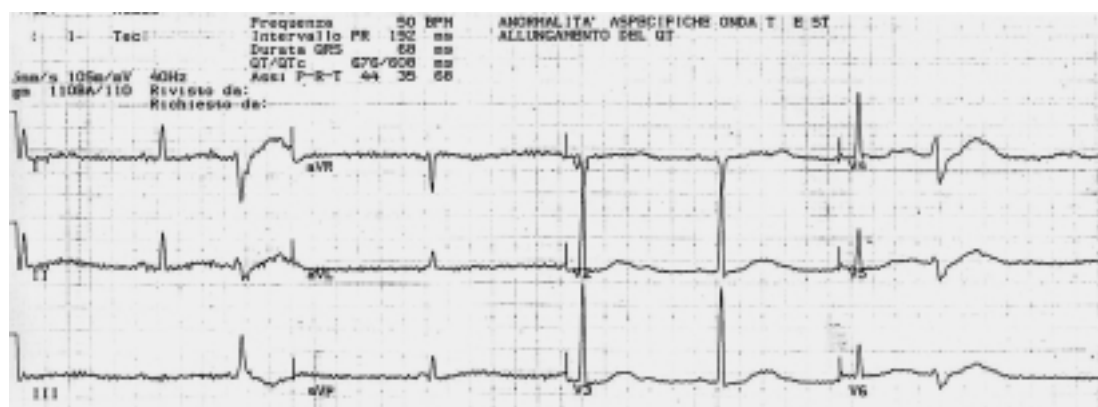


Figure 1. ECG a 12 derivazioni al momento dell'ingresso. Si osserva una bradicardia sinusale con presenza di battiti ventricolari ectopici. È presente un allungamento del QT (QT/QTc = 676/608 ms).

**Tabella I.** Valori degli esami ematochimici eseguiti all'ingresso in cardiologia.

Leucociti (10 <sup>3</sup> /ml)	2.55 (4.00-11.00)
Eritrociti (10 <sup>6</sup> /ml)	2.94 (4.60-6.00)
Emoglobina (g/dl)	9.2 (14.0-18.0)
Ematocrito (%)	27.5 (40.0-54.0)
MCV (fL)	93.6 (82.0-98.0)
Piastrine (10 <sup>3</sup> /ml)	39 (140-440)
Sodio (mmol/l)	142 (135-145)
Potassio (mmol/l)	3.9 (3.5-5.0)
Magnesio (mg/dl)	1.6 (1.5-2.5)
Calcio (mg/dl)	8.4 (8.5-10.5)
Creatinina (mg/dl)	2.8 (0.5-1.4)
Acido urico (mg/dl)	12.3 (3.0-7.0)
Bilirubinemia totale (mg/dl)	1.8 (0.2-1.2)
AST (U/l)	76 (0-40)
ALT (U/l)	35 (0-53)
Colesterolo totale (mg/dl)	158 (150-250)
Colesterolo HDL (mg/dl)	13 (35-85)
Glucosio (mg/dl)	54 (60-110)
Albumina (g/dl)	2.9 (3.5-5.5)
VES (/ora)	117 (1-33)
Esame urine	Aspetto torbido pH = 6.0 PS = 1011 Presenza di albumina (30 mg/dl), emoglobina (> 1.0 mg/dl)

ALT = alanina aminotransferasi; AST = aspartato aminotransferasi; MCV = volume corpuscolare medio; VES = velocità di eritrosedimentazione.

sostenuta, con aspetto a tipo torsione di punta (Fig. 2), che per la sintomaticità e la scarsa tolleranza emodinamica, venne immediatamente risolta elettricamente (DC-shock bifasico, 120 J).

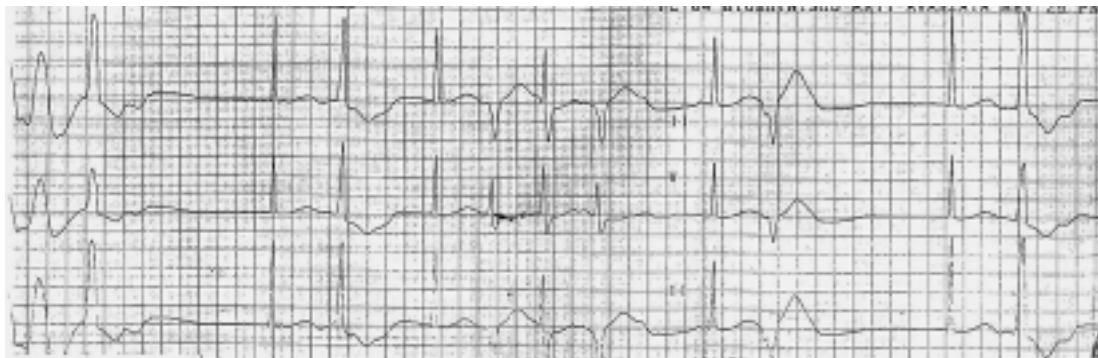
Fu pertanto riavviata l'infusione di xylocaina sospesa già nelle prime 24 ore. Il profilo elettrolitico al momento dell'aritmia ventricolare era normale.

In seguito all'episodio aritmico ventricolare, anche il trattamento antivirale in atto venne sospeso.

Nei giorni successivi migliorò l'extrasistolia ventricolare ma permaneva la bradicardia sinusale e l'allungamento del QT (Fig. 3).

In ottava giornata, in presenza di una concentrazione ematica del metadone di 630 ng/ml, venne decisa la riduzione della posologia del farmaco, tanto quanto tollerata del paziente. Dopo 15 giorni dalla sospensione del fluconazolo, degli antivirali e riduzione del metadone, l'ECG (Fig. 4) presentava il ripristino di ritmo sinusale con frequenza regolare, QT nei limiti di norma e regressione delle aritmie ventricolari al monitoraggio ECG continuo telemetrico.

Il paziente veniva trasferito in sedicesima giornata presso un reparto medico per la prosecuzione delle terapie di supporto, in trattamento con acido folico, ferro e calcio, gastroprotettore, paromomicina 750 mg e metadone alla posologia di 110 mg/die.



A



B

**Figura 2.** A: la registrazione telemetrica continua dell'ECG evidenzia un'attività sinusale bradicardica con frequente extrasistolia a QRS stretto di verosimile origine parahisiana e complessi ventricolari bimorfi. B: tachicardia ventricolare sostenuta innescata da un'extrasistole ventricolare anticipata. La tachicardia ventricolare assume un aspetto a tipo torsione di punta.



Figura 3. ECG a 12 derivazioni a distanza di 7 giorni dall'ingresso, dopo sospensione del fluconazolo e dei farmaci antivirali. Persiste una bradicardia sinusale (42 b/min) e QT lungo (QT/QTc = 640/541 ms).

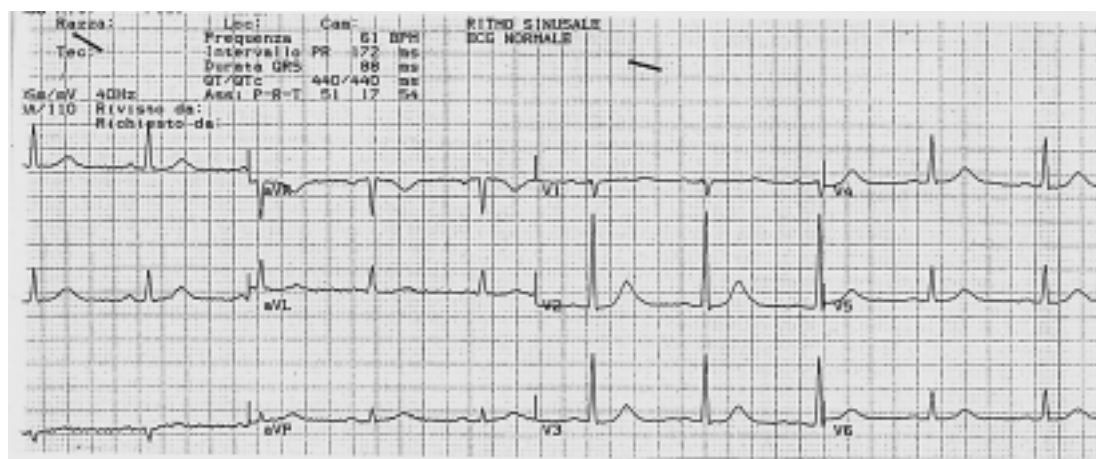


Figura 4. ECG a 12 derivazioni al momento del trasferimento in reparto medico. È presente regolare ritmo sinusale. Normalizzazione della fase di ripolarizzazione (QT/QTc = 440/440 ms).

## Discussione

Numerosi autori<sup>14,18,20</sup> hanno segnalato pazienti che in corso di trattamento con metadone hanno sviluppato episodi aritmici ventricolari con morfologia tipo torsione di punta.

Differenti teorie hanno cercato di spiegare le cause di insorgenza delle aritmie ventricolari. Un meccanismo ipotizzato è in relazione alla bradicardia secondaria al metadone<sup>21</sup> che indurrebbe aritmie pausa-dipendenti<sup>22,23</sup>. Una seconda ipotesi è attribuita al ritardo della fase di ripolarizzazione che favorirebbe la comparsa di potenziali tardivi<sup>24</sup>.

Molti pazienti descritti in letteratura assumevano generalmente una posologia elevata di metadone (> 200 mg/die) secondo una classificazione proposta da Shinderman et al.<sup>25</sup>; tuttavia casi di sindrome del QT lungo sono stati descritti anche in pazienti che assumevano dosi più basse di metadone (110-150 mg/die)<sup>26</sup>.

In alcuni casi è verosimile che gli effetti proaritmici del metadone siano attribuibili ad un aumento della

sua concentrazione plasmatica conseguente all'inibizione del citocromo P450 isoenzima CYP3A4<sup>27</sup> da parte di altri farmaci, substrato dello stesso coenzima, assunti in concomitanza del metadone<sup>18</sup>.

Attualmente è possibile spiegare le alterazioni della ripolarizzazione cardiaca sulla base della documentazione *in vitro* dell'inibizione delle correnti dei canali del potassio attraverso i canali HERG-K<sup>+</sup><sup>12</sup>.

Nella pratica clinica, il rischio di aritmie ventricolari maggiori ha indotto Krantz et al.<sup>15</sup> ad applicare un defibrillatore automatico o un pacemaker a 14/17 pazienti giunti alla loro osservazione.

Nel nostro paziente la posologia di metadone somministrata era "alta" ma non "molto alta". Tuttavia contemporaneamente venivano assunti ulteriori farmaci, come gli antiretrovirus inibitori della transcriptasi inversa ed un antifungino, capaci di una competizione metabolica con il metadone a livello del citocromo P450 in sede epatica. È ipotizzabile che i diversi farmaci in uso possano aver aumentato a livello tossico la concentrazione plasmatica del metadone.

Nell'ipotesi che il nefilnavir ed il fluconazolo avessero la maggior responsabilità nel favorire l'allungamento del QT, furono i primi farmaci ad essere sospesi dalla terapia. Tuttavia a distanza di 4 giorni dalla sospensione del fluconazolo permanevano le alterazioni ECG presenti all'ingresso ed aritmie ventricolari anche minacciose. Il quadro migliorò nelle 72 ore successive alla sospensione dei farmaci antivirali. Soltanto in seguito alla riduzione della posologia del metadone si osservò la regressione delle anomalie ECG della ripolarizzazione e la definitiva scomparsa dell'aritmia ventricolare.

Nel caso in esame l'insufficienza epatica, sia direttamente per una riduzione della clearance epatica e sia mediante l'alterazione del profilo proteico, ha contribuito ad incrementare la biodisponibilità dei diversi farmaci in uso.

Un ulteriore elemento *trigger* per le pericolose aritmie ventricolari sono stati anche i possibili squilibri idroelettrolitici facilitati dalla grave compromissione fisica generale.

Sebbene in questo paziente la sindrome del QT lungo sia stata verosimilmente in relazione ad una multiterapia, la cui via metabolica basata sul citocromo P450 potrebbe avere potenziato l'azione di quei farmaci in grado di alterare l'elettrogenesi cardiaca, non è peraltro possibile escludere la concomitante presenza di mutazioni genetiche, in particolare a carico dei canali del potassio, che possono avere facilitato l'interferenza del metadone sui flussi ionici di corrente manifestandosi clinicamente come una sindrome acquisita di QT lungo<sup>28-30</sup>. Seppure la familiarità è risultata negativa per eventi sincopali o morte improvvisa ed anche anamnesticamente il paziente non ricordava precedenti episodi pre- o sincopali, il limite diagnostico in questo caso è stato il mancato mappaggio genetico al fine di escludere mutazioni dei geni *HERG-K<sup>+</sup>*.

Questo caso induce a ritenere particolarmente rilevante il controllo cardiologico ed in particolare il periodico monitoraggio ECG nei pazienti con infezione HIV, sia per le note complicanze virali dirette a carico del miocardio, ma anche per le complicanze aritmiche, inducibili e/o facilitate spesso dai multipli trattamenti farmacologici utilizzati, sia contro il virus e sia nei confronti delle patologie concomitanti, anche in relazione agli squilibri metabolici e disionici secondari a quadri malnutrizionali.

## Riassunto

Nella sindrome da immunodeficienza virale acquisita (HIV) nell'uomo il riscontro ECG di un'alterata ripolarizzazione cardiaca con aspetto di un QT lungo può essere conseguenza di un'azione diretta del virus sul muscolo cardiaco o secondaria alla neuropatia autonoma o anche alle terapie farmacologiche utilizzate.

Talora l'associazione di farmaci impiegati contro il virus HIV o per contrastare le complicanze da infezio-

ni batteriche e fungine, possono portare a serie interazioni farmacologiche; alcuni farmaci inoltre, modificando le proprietà elettrofisiologiche della miocellula cardiaca e/o favorendo la comparsa di postpotenziali oscillatori, facilitano l'insorgenza di severe aritmie ventricolari.

Il metadone è un farmaco spesso utilizzato in pazienti HIV-positivi tossicodipendenti; per la sua capacità di allungare il QT quando somministrato ad una posologia elevata e per la sua farmacocinetica (è metabolizzato dal citocromo CYP3A) può essere responsabile o contribuire, se in associazione ad altri farmaci inibitori del citocromo P450, ad episodi aritmici ventricolari a tipo torsione di punta.

Presentiamo il caso di un paziente HIV-positivo in trattamento con antivirali, fluconazolo e metadone che improvvisamente ha presentato episodi pre- e sincopali da aritmie ventricolari recidivanti e sostenute, regredite dopo graduale sospensione dei farmaci.

*Parole chiave:* Citocromo P450; HIV; Torsione di punta.

## Bibliografia

1. Levy WS, Simon GL, Rios JC, Ross AM. Prevalence of cardiac abnormalities in human immunodeficiency virus infection. *Am J Cardiol* 1989; 63: 86-9.
2. Corallo S, Mutinelli MR, Moroni M, et al. Echocardiography detects myocardial damage in AIDS: prospective study in 102 patients. *Eur Heart J* 1988; 9: 887-92.
3. Acierno LJ. Cardiac complications in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): a review. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1144-54.
4. Anderson DW, Virmani R, Reilly JM, et al. Prevalent myocarditis at necropsy in the acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 792-9.
5. Villa A, Foresti V, Confalonieri F. Autonomic neuropathy and prolongation of QT interval in human immunodeficiency virus infection. *Clin Auton Res* 1995; 5: 48-52.
6. De Ponti F, Poluzzi E, Vaccheri A, et al. Non-antiarrhythmic drugs prolonging the QT interval: considerable use in seven countries. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54: 171-7.
7. Zeltser D, Justo D, Halkin A, Prokhorov V, Heller K, Viskin S. Torsade de pointes due to noncardiac drugs: most patients have easily identifiable risk factors. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 282-90.
8. Tholakanahalli VN, Potti A, Hanley JF, Merliss AD. Fluconazole-induced torsade de pointes. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 432-4.
9. Albengres E, Le Louet H, Tillement JP. Systemic antifungal agents. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf* 1998; 18: 83-97.
10. Fantoni M, Autore C, Del Borgo C. Drugs and cardiotoxicity in HIV and AIDS. *Ann NY Acad Sci* 2001; 946: 179-99.
11. Mantelli L, Corti V, Vini R, Cerbai E, Ledda F. Effect of dl-methadone on the response to physiological transmitters and on several functional parameters of the isolated guinea-pig heart. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1986; 282: 298-313.
12. Katchman AN, McGroary KA, Kilborn MJ, et al. Influence of opioid agonists on cardiac human ether-a-go-go related gene K<sup>+</sup> currents. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303: 688-94.

13. Lipski J, Stimmel B, Donoso E. The effect of heroin and multiple drug abuse on the electrocardiogram. *Am Heart J* 1973; 86: 663-8.
14. Krantz MJ, Lewkowicz L, Hays H, Wooddroffe MA, Robertson AD, Mehler PS. Torsade de pointes associated with very-high-dose methadone. *Ann Intern Med* 2002; 137: 501-4.
15. Krantz MJ, Kutinsky IB, Robertson AD, Melher PS. Dose-related effects of methadone on QT prolongation in a series of patients with torsade de pointes. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 802-5.
16. De Bels D, Staroukine M, Devriendt J. Torsades de pointes due to methadone. (letter) *Ann Intern Med* 2003; 139: E156.
17. Mokwe EO, Ositadinma O. Torsade de pointes due to methadone. (letter) *Ann Intern Med* 2003; 139: W64.
18. Walker PW, Klein D, Kasza L. High dose methadone and ventricular arrhythmias: a report of three cases. *Pain* 2003; 103: 321-4.
19. Gil M, Sala M, Anguera I, et al. QT prolongation and torsades de pointes in patients infected with human immunodeficiency virus and treated with methadone. *Am J Cardiol* 2003; 92: 995-7.
20. Kocheril AG, Bokhari SA, Batsford WP, Sinusas AJ. Long QTc and torsades de pointes in human immunodeficiency virus disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 2810-6.
21. Rendig SV, Amsterdam EA, Henderson GL, Mason DT. Comparative contractile actions of six narcotic analgesics: morphine, meperidine, pentazocine, fentanyl, methadone, and 1-alpha-acetylmethadol (LAAM). *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 215: 259-65.
22. Kurita T, Ohe T, Shimizu W, Hotta D, Shimomura K. Early afterdepolarization in a patient with complete atrioventricular block and torsades de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993; 16 (Part 1): 33-8.
23. Weskey RC Jr, Turnquest P. Torsades de pointes after intravenous adenosine in the presence of prolonged QT syndrome. *Am Heart J* 1992; 123: 794-6.
24. Vincent GM. Long QT syndrome. *Cardiol Clin* 2000; 18: 309-25.
25. Shinderman M, Maxwell S, Brawand-Amey M, Golay KP, Baumann P, Eap CB. Cytochrome P4503A4 metabolic activity, methadone blood concentrations, and methadone doses. *Drug Alcohol Depend* 2003; 69: 205-11.
26. Martell BA, Arnsten JH, Ray B, Gourevitch MN. The impact of methadone induction on cardiac conduction in opiate users. *Ann Intern Med* 2003; 139: 154-5.
27. Komthong S, Yoovathaworn K, Thithapandha A. Biphasic effect of methadone on hepatic drug metabolism. *Proc Soc Exp Biol Med* 1987; 184: 40-6.
28. Priori SG, Napolitano C. Genetic defects of cardiac ion channels. The hidden substrate for torsades de pointes. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002; 16: 89-92.
29. Priori SG, Napolitano C, Vicentini A. Inherited arrhythmia syndromes: applying the molecular biology and genetic to the clinical management. *J Interv Card Electrophysiol* 2003; 9: 93-101.
30. Zareba W, Moss AJ, Sheu G, et al, for the International LQTS Registry. Location of mutation in the KCNQ1 and phenotypic presentation of long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 1149-53.