- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.151 Mon, 14 Jul 2025, 21:31:36

Episodi ricorrenti di edema polmonare acuto non cardiogeno indotti dall'assunzione di idroclorotiazide

Antonio d'Aloia, Claudia Fiorina, Enrico Vizzardi, Pompilio Faggiano, Livio Dei Cas

Cattedra di Cardiologia, Università degli Studi, Brescia

Key words:
Acute pulmonary edema; Hydrochlorothiazide.

We describe a case of a patient presenting repeated episodes of sudden-onset pulmonary edema each occurring immediately after the ingestion of hydrochlorothiazide. The close temporal relationship between the ingestion of hydrochlorothiazide and the onset of symptoms together with the rapid and full clinical recovery after the interruption of therapy, allowed the diagnosis of drug-induced pulmonary edema and a possible anaphylactoid hypotension. The initially low white blood cell count, associated with hemoconcentration, and the increase in white blood cells during the following 24 hours, is consistent with the hypothesis of intrapulmonary sequestration of granulocytes causing pulmonary edema. The pathogenesis and the cause of the increased pulmonary sensitivity are reviewed and discussed.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (8): 904-907)

© 2001 CEPI Srl

Ricevuto il 21 febbraio 2001; accettato il 14 marzo 2001.

Per la corrispondenza:
Dr. Antonio d'Aloia
Via Papa Giovanni XXIII, 17/1
43100 Parma

Introduzione

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico usato comunemente nel trattamento dell'ipertensione arteriosa e, meno frequentemente, nel trattamento della ritenzione idrica secondaria allo scompenso cardiaco. L'uso del farmaco, solitamente ben tollerato, può determinare alcuni effetti collaterali minori[1], quali rush cutanei, porpora, fotodermite, cefalea, vomito, astenia, ed alterazioni elettrolitiche (più frequentemente ipokaliemia) e metaboliche (ipertrigliceridemia ed iperuricemia). In una minoranza di casi sono state descritte anche reazioni maggiori, verosimilmente, ma non esclusivamente, di tipo idiosincrasico[1,2], quali febbre e brividi, anemia aplastica, leucopenia (con neutropenia prevalente), piastrinopenia, vasculiti necrotizzanti, epatite immune epatocellulare ma anche ipotensione, insufficienza coronarica transitoria (dall'angina pectoris all'infarto miocardico), aritmie, polmoniti[3] con distress respiratorio fino ad episodi di edema polmonare acuto conclamato[3-13]. Dalla prima descrizione di Steinberg[6] nel 1968 sono stati successivamente segnalati circa 35 casi caratterizzati da dispnea insorta acutamente ed in stretta relazione temporale con l'assunzione di idroclorotiazide. Riteniamo pertanto opportuna la descrizione di un caso recentemente giunto alla nostra osservazione, in considerazione della severità della presentazione clinica, potenzialmente caratterizzata anche da una prognosi sfavorevole, in seguito all'impiego di un farmaco di largo impiego, quale l'idroclorotiazide.

Caso clinico

Donna di 72 anni, pensionata casalinga, con familiarità per ipertensione arteriosa (padre e madre), in buone condizioni generali di salute senza precedenti storie di allergie a farmaci o di asma bronchiale. Riscontro di ipertensione arteriosa essenziale circa 30 anni addietro, trattata per un lungo periodo con ACE-inibitore (enalapril) e diuretico dell'ansa (furosemide), successivamente sostituiti, in considerazione dell'insoddisfacente riduzione dei valori pressori e per la comparsa di episodi di cardiopalmo, da un farmaco betabloccante (nadololo), associato ad un antagonista recettoriale dell'angiotensina II (losartan/irbesartan).

Negli ultimi 3 anni, in concomitanza con valori pressori elevati, la paziente ha assunto in rare occasioni idroclorotiazide alla dose di 12.5-50 mg/die, o in associazione precostituita con amiloride o in associazione precostituita con ACE-inibitore o antagonista dell'angiotensina. In tre occasioni differenti la paziente è stata ricovera-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.151 Mon, 14 Jul 2025, 21:31:36

ta d'urgenza in Unità di Terapia Intensiva Cardiologica per la comparsa, entro 1-2 ore dall'assunzione di idroclorotiazide, di malessere generale con sudorazione profusa, brivido scuotente seguito da iperpiressia, ipotensione marcata, tachicardia e, nei due ultimi ricoveri, di dispnea intensa con reperti obiettivi e radiologici di edema polmonare acuto. Il quadro clinico si è risolto spontaneamente, nell'arco di circa 12 ore la prima volta (maggio 1997), mentre nei ricoveri successivi (luglio e settembre 2000) si è reso necessario un trattamento più intensivo con l'impiego di furosemide in infusione, dopamina a dosaggi inotropi e pressori, cortisone, teofillinici ed ossigenoterapia con completa risoluzione del quadro clinico dopo 4-5 giorni.

Nell'ultima occasione (che qui descriviamo in dettaglio) i sintomi sono comparsi dopo circa 1 ora dall'assunzione di 150 mg di irbesartan e 12.5 mg di idroclorotiazide in associazione precostituita.

Al momento del ricovero la paziente si presentava molto sofferente, diaforetica, cianotica, dispnoica con polipnea (frequenza respiratoria 30-35 atti/min); all'esame obiettivo era presente ipotensione sistemica marcata (80/40 mmHg) ed iperpiressia (38.5°C); all'auscultazione cardiaca non si apprezzavano soffi ma toni tachicardici senza toni aggiunti (frequenza cardiaca 130 b/min), mentre a livello polmonare erano apprezzabili crepitii bilaterali fino ai campi medi con broncospasmo diffuso.

La radiografia polmonare evidenziava segni di edema interstiziale ed alveolare compatibili con i reperti obiettivi di edema polmonare acuto senza segni di cardiomegalia o di versamenti pleurici.

I reperti radiografici si sono lentamente normalizzati dopo diversi giorni dalla risoluzione del quadro clinico (Fig. 1).

L'elettrocardiogramma (all'ingresso) evidenziava lievi alterazioni della ripolarizzazione ventricolare con sottoslivellamento del tratto ST-T e onde T isodifasiche in sede anterolaterale (suggestive di ischemia miocardica o di sovraccarico ventricolare sinistro) che sono completamente regredite il giorno successivo senza evidenza di movimento enzimatico (Fig. 2).

L'ecocardiogramma Doppler (all'ingresso) documentava normali dimensioni delle cavità cardiache, lieve ipertrofia parietale del ventricolo sinistro con normale cinetica regionale e funzione sistolica globale (frazione di eiezione > 50%); all'esame Doppler del flusso transmitralico, sebbene la valutazione fosse limitata dalla tachicardia, non erano presenti segni di aumento della pressione media in atrio sinistro (profilo da anormale rilasciamento). Non segni di disfunzione ventricolare destra, né di ipertensione polmonare (insufficienza tricuspidale lieve con gradiente ventricolo-atrio destro di circa 20 mmHg).

Gli esami ematochimici eseguiti all'ingresso documentavano segni di emoconcentrazione (ematocrito 52%, emoglobina 16.4 g/dl) con leucopenia (1900 × mm^3) e successiva comparsa di leucocitosi con neutrofilia (assente eosinofilia), lieve piastrinopenia (136 000 × mm^3); non era presente all'ingresso e non è stato documentato nei controlli successivi un aumento dei marker di ischemia/necrosi miocardica, in particolare troponine e creatinfosfochinasi con frazione MB. Normali anche i valori di creatininemia e degli elettroliti sierici. Da segnalare aumento in una sola determinazione di D-dimero e dei fattori di degradazione del fibrinogeno. Peraltro la scintigrafia polmonare di perfusione ha escluso la presenza di embolia polmonare.

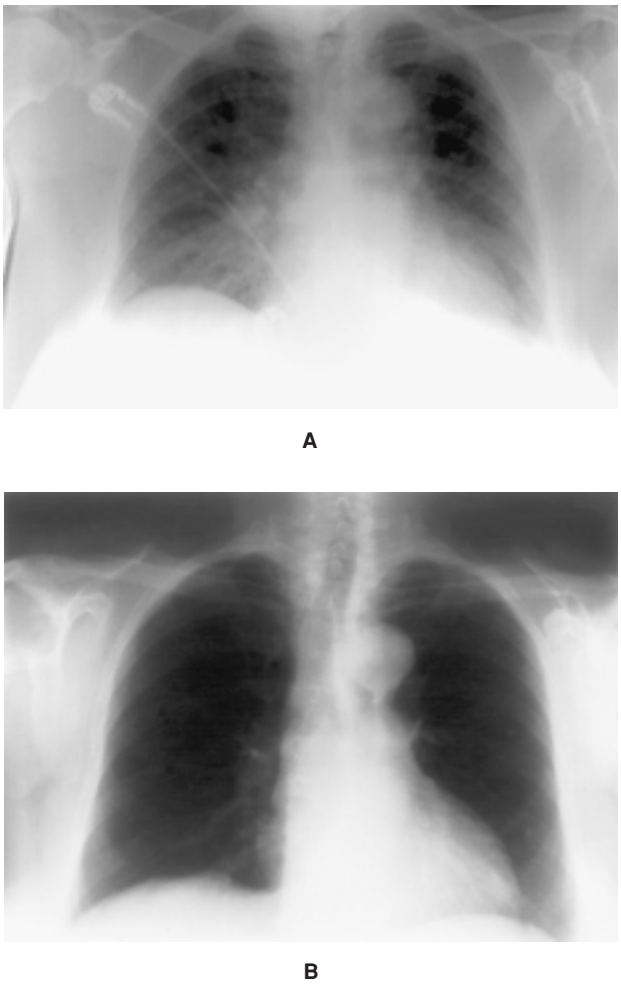

Figura 1. A: *radiografia del torace eseguita 1 ora dopo l'assunzione di idroclorotiazide, che evidenzia segni di edema interstiziale ed alveolare compatibili con reperti di edema polmonare acuto*. B: *radiografia del torace eseguita alcuni giorni dopo l'episodio di edema polmonare che evidenzia la completa risoluzione degli infiltrati alveolari*.

All'emogasanalisi all'ingresso era presente ipossiemia con alcalosi respiratoria, compatibile con il distress respiratorio.

Nella norma gli esami ematochimici effettuati nel corso del ricovero, in particolare indici di flogosi, ormoni tiroidei, cortisolemia, catecolamine plasmatiche/urinarie, aldosterone, renina, acido vanilmandelico, acido 5' idrossi-indolacetico, emocolture e coprocolture, fattore natriuretico atriale, anticorpi anticitoplasma dei neutrofili, anticorpi antinucleo, complementemia, anticorpi antifosfolipidi, glicoproteina β_2, test di Coombs.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.151 Mon, 14 Jul 2025, 21:31:36

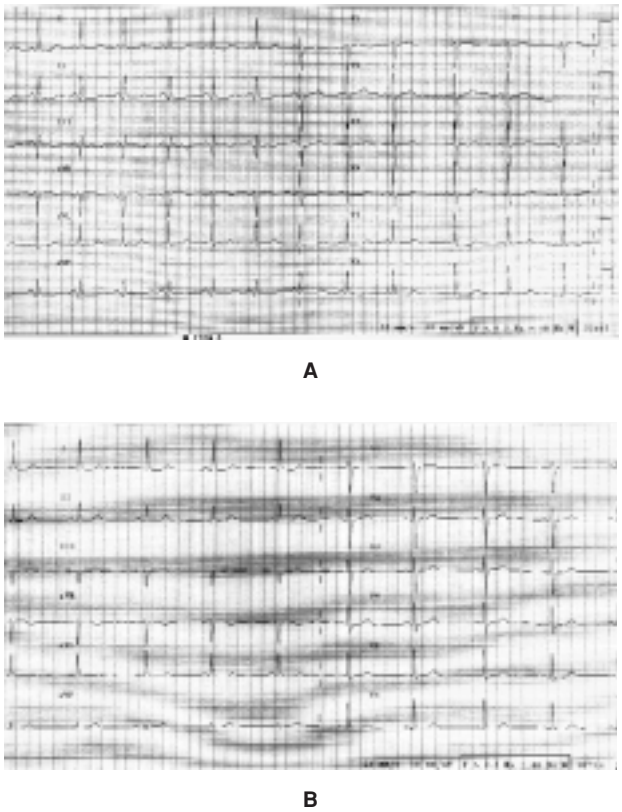

Figura 2. A: *elettrocardiogramma eseguito all'ingresso che evidenziava sottoslivellamento del tratto ST ed onde T isodifasiche*. B: *elettrocardiogramma dopo la risoluzione del quadro acuto documenta la completa normalizzazione delle alterazioni segnalate.*

L'ecografia dell'addome documentava la presenza di cisti renali; normali reperti eco-Doppler a livello delle arterie renali. L'esame spirometrico, eseguito dopo alcuni giorni dall'evento acuto, risultava nella norma.

Discussione

A nostra conoscenza sono riportati in letteratura almeno 35 casi (con una mortalità del 6%, 2 decessi su 35 pazienti) di distress respiratorio in seguito all'assunzione di idroclorotiazide a dosi (da 12.5 a 50 mg) ed a tempi variabili (30 min-2 ore). Più frequentemente l'esordio clinico è stato suggestivo di una polmonite (polmonite acuta allergica interstiziale)[3] mentre meno numerose sono state le segnalazioni di quadri clinici di maggiore gravità, come nella nostra paziente, caratterizzati da edema polmonare acuto e shock, senza evidenza di un chiaro meccanismo fisiopatologico sottostante[6-13] e non sono riportate reazioni analoghe con altri diuretici tiazidici.

La maggior parte dei pazienti che hanno presentato questa reazione all'idroclorotiazide è di sesso femminile (9:1) ed in età postmenopausale. Nei casi riportati in precedenza, come anche nel nostro, la sintomatologia compariva a distanza di circa 30-120 min (media 40-45 min) dall'assunzione del farmaco con la comparsa di toracoalgie, dispnea, cardiopalmo, dispepsia con nausea e vomito, segni di diaforesi, brivido seguito da iperpiressia. In alcune circostanze la contemporanea comparsa di alterazioni elettrocardiografiche ha simulato un infarto miocardico acuto[9,10], in altre occasioni la presentazione clinica, le anormalità emogasanalitiche e biochimiche hanno richiesto indagini più sofisticate per escludere, come è anche avvenuto nella nostra paziente, un'embolia polmonare o uno shock cardiogeno. Le implicazioni terapeutiche di una diagnosi corretta sono in questo caso facilmente comprensibili.

A ciò si aggiunge che l'edema polmonare acuto indotto dall'idroclorotiazide è del tipo non cardiogeno, cioè non secondario ad un aumento delle pressioni di riempimento del ventricolo sinistro, come è stato chiarito dal monitoraggio emodinamico secondo Swan-Ganz eseguito in qualche paziente[8,11] e dai risultati dell'esame ecocardiografico Doppler effettuato nel caso da noi presentato. Il fatto che l'aumento del contenuto liquido del polmone sia invece da attribuire ad un'aumentata permeabilità della barriera alveolo-capillare può orientare verso altre scelte terapeutiche (steroidi, ecc.).

Il quadro clinico si è manifestato generalmente non alla prima assunzione del farmaco, ma in occasione di assunzioni successive deponendo a favore di un possibile stato anafilattico mediato da una reazione antigene-anticorpale. Il fatto che la nostra paziente avesse già assunto lo stesso diuretico potrebbe far sospettare una precedente formazione di anticorpi verso l'idroclorotiazide e la successiva *cross-sensitization reaction* di entità sempre maggiore alle successive esposizioni al farmaco come è avvenuto nei due terzi dei casi descritti in letteratura. Ad ulteriore conferma di questo meccanismo patogenetico, è stato inoltre riportato che un test di reintroduzione del farmaco ha rapidamente determinato la ricomparsa del quadro clinico[8]. Tuttavia sono anche stati segnalati alcuni casi di edema polmonare acuto dopo la prima dose di idroclorotiazide.

Il caso qui riportato di induzione di edema polmonare acuto non cardiogeno dopo assunzione di idroclorotiazide ci porta alle seguenti considerazioni: 1) in presenza di un edema polmonare acuto in un paziente in terapia con idroclorotiazide dovrebbe essere sempre considerata nella diagnosi differenziale la possibilità di una reazione avversa al farmaco; 2) dato che il farmaco è impiegato nel trattamento anche degli stati edematosi e dello scompenso cardiaco la comparsa di un edema polmonare acuto potrebbe far facilmente pensare ad un peggioramento della malattia di base piuttosto che ad un evento da collegare al diuretico come è anche peraltro avvenuto in due episodi (in occasione dei due primi ricoveri) nel nostro caso; 3) l'assunzione del farmaco comporta, seppur raramente, reazioni improvvise e catastrofiche che possono manifestarsi con quadri clinici anche di notevole gravità con le successive assunzioni dello stesso diuretico, anche a basse dosi; 4) la reazione immuno-mediata antigene-anticorpale potrebbe essere responsabile del meccanismo pa-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.151 Mon, 14 Jul 2025, 21:31:36

togenetico della maggior parte dei casi segnalati, compreso il nostro, anche se la descrizione dello stesso fenomeno avvenuta dopo la prima somministrazione del farmaco smentirebbe in parte questa ipotesi e farebbe pensare ad una reazione non immuno-mediata ma legata agli effetti tossici diretti del farmaco[6,7,11] o al rilascio di mediatori tossici dai granulociti (citochine-interleuchina-8); 5) il riscontro di marcata leucopenia nelle prime 24 ore (di breve durata, con successiva comparsa di leucocitosi con neutrofilia e senza eosinofilia, né segni di infezione in atto) suggerirebbe, come già ipotizzato, un possibile iniziale sequestro dei granulociti a livello polmonare e deposizione di materiale infiammatorio (complessi antigene-anticorpi? anticorpi IgM IgG? macroglobuline? tossine?) con successivo danneggiamento ed aumentata permeabilità della membrana alveolo-capillare[5,8,14]; tale infiltrazione di neutrofili e granulociti con edema polmonare è stata infatti descritta anche con altre sostanze quali salicilati, narcotici, nitrofurantoina, punture d'api; 6) sarebbe stato utile ed importante eseguire, in fase sintomatica, il dosaggio dell'istaminemia e della triptasi sierica al fine di definire il quadro descritto come reazione di tipo anafilattico o come danno polmonare acuto a livello interstiziale.

In conclusione, queste nostre osservazioni, in assonanza anche con altre, ci inducono a ritenere che la classe medica dovrebbe essere portata a conoscenza, ed informare adeguatamente i pazienti della potenziale e pericolosa reazione, sebbene molto rara, successiva all'impiego di idroclorotiazide isolatamente od in associazione con altri farmaci.

Riassunto

Il caso clinico da noi descritto riguarda una paziente con episodi ripetuti di edema polmonare acuto immediatamente dopo l'assunzione di idroclorotiazide. La stretta relazione temporale tra l'insorgenza dei sintomi e l'assunzione del farmaco ed il rapido miglioramento clinico alla sua sospensione ha permesso la diagnosi di edema polmonare ed ipotensione da verosimile reazione anafilattica farmaco-indotta.

Il riscontro iniziale di leucopenia, associata ad emoconcentrazione nelle prime 24 ore, porterebbe ad ipotizzare un sequestro di granulociti a livello polmonare con successiva comparsa di edema polmonare acuto. La patogenesi e la causa della sensibilità polmonare, anche se più casi sono stati presentati, tuttavia, è ancora sconosciuta e potrebbe essere interpretata come una reazione idiosincrasica. La rilevanza clinica del fenomeno è facilmente comprensibile.

Parole chiave: Edema polmonare acuto; Idroclorotiazide.

Bibliografia

1. Greenberg A. Diuretic complications. Am J Med Sci 2000; 319: 10-24.
2. Prupas HM, Brown D. Acute idiosyncrasic reaction to hydrochlorothiazide ingestion. West J Med 1983; 138: 101-2.
3. Kaufman A, Montilla E, Helfgott M, Fiorelli R, Mueller H. Pneumonitis and hydrochlorothiazide. Ann Intern Med 1973; 79: 282-3.
4. Hoss DM, Nierenberg DW. Severe shaking chills and fever following hydrochlorothiazide administration. Am J Med 1988; 85: 747.
5. Eisner EV, Crowell EB. Hydrochlorothiazide-dependent thrombocytopenia due to IgM antibody. JAMA 1971; 215: 480-2.
6. Steinberg AD. Pulmonary edema following ingestion of hydrochlorothiazide. JAMA 1968; 204: 825-7.
7. Bell RT, Lippmann M. Hydrochlorothiazide-induced pulmonary edema. Arch Intern Med 1979; 139: 817-9.
8. Anderson TJ, Berthiaume Y, Matheson D, Boiteau P. Hydrochlorothiazide-associated pulmonary edema. Chest 1989; 96: 695-7.
9. Høegholm A, Rasmussen SW, Kristensen KS. Pulmonary oedema with shock induced by hydrochlorothiazide: a rare side effect mimicking myocardial infarction. Br Heart J 1990; 63: 186.
10. Leser C, Bolliger CT, Winnewisser J, Burkart F, Perruchoud AP. Pulmonary oedema and hypotension induced by hydrochlorothiazide. Monaldi Arch Chest Dis 1994; 49: 308-10.
11. Fine SR, Lodha A, Zoneraich S, Mollura JL. Hydrochlorothiazide-induced acute pulmonary edema. Ann Pharmacother 1995; 29: 701-3.
12. Biron P. Thiazide-induced pulmonary edema. Ann Pharmacother 1996; 30: 415-6.
13. Mas A, Jordana R, Vallès J, Cervantes M. Recurrent hydrochlorothiazide-induced pulmonary edema. Intensive Care Med 1998; 24: 363-5.
14. Bernal C, Patarca R. Hydrochlorothiazide-induced pulmonary edema and associated immunologic changes. Ann Pharmacother 1999; 33: 172-4.