- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.119.136.235 Sun, 28 Apr 2024, 17:20:04

Ittero colestatico a comparsa ritardata dopo trattamento per un mese con ticlopidina

Angelo Placci, Giovanni Melandri, Laura Cecilioni*, Marco Valgimigli, Luigi Bolondi*, Angelo Branzi

*Istituto di Cardiologia, *Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi, Bologna*

Key words:
Cholestatic hepatitis; Coronary angioplasty; Ticlopidine.

A 65-year-old man was submitted to coronary angioplasty and stent implantation for stable angina. The treatment included a 30-day therapy with ticlopidine (in addition to aspirin, metoprolol, ramipril, amlodipine and nitrates). One month after ticlopidine withdrawal a progressive cholestatic jaundice took place. Viral, immunogenic as well as nutritional causes were ruled out. The abdominal echography disclosed a normal biliary tree and the liver biopsy showed a centrolobular cholestasis pattern. Drug-induced cholestatic reaction was diagnosed and attributed to ticlopidine. There was a progressive improvement in clinical and laboratory findings 4 months after steroid treatment. The clinical picture was normalized after 6 months.

When considering the option ticlopidine, even for a short time after coronary angioplasty, the possibility of drug-induced hepatotoxicity should be kept in mind. Consequently, markers of liver toxicity should be monitored carefully.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (11): 1240-1242)

© 2001 CEPI Srl

Ricevuto l'1 marzo 2001; nuova stesura il 28 giugno 2001; accettato il 20 agosto 2001.

Per la corrispondenza:

Dr. Giovanni Melandri

Istituto di Cardiologia
Università degli Studi
Policlinico S. Orsola-Malpighi
Via Massarenti, 9
40138 Bologna
E-mail:
gmelandri@orsola-malpighi.med.unibo.it

Introduzione

Il trattamento medico che segue l'impianto di stent coronarico si giova della terapia antiaggregante combinata di aspirina associata a ticlopidina, come dimostrato dagli studi FANTASTIC[1], STARS[2] e MATTIS[3]. Questi studi hanno mostrato la capacità della ticlopidina, in associazione all'aspirina, di ridurre significativamente la trombosi subacuta dello stent. Anche se molto ben tollerata, soprattutto rispetto all'associazione di aspirina e warfarin nei cui confronti riduce oltreché la trombosi di stent anche l'incidenza di emorragia maggiore, l'associazione di aspirina e ticlopidina non è totalmente scevra di effetti collaterali clinicamente rilevanti, anche se rari.

Infatti l'uso della ticlopidina può comportare lo sviluppo di diatesi emorragica, turbe gastroenteriche, rash cutanei, alterazioni della crasi ematica, quali leucopenia, piastrinopenia, agranulocitosi, aplasia midollare e la rara ma grave porpora trombotica trombocitopenica, la cui incidenza è dell'ordine di circa 1 caso su 1600-5000[4].

Riportiamo un caso di epatite colestatica tardiva da ticlopidina dopo impianto di stent coronarico.

Descrizione del caso

Uomo di 65 anni, fumatore, non bevitore, iperteso da alcuni anni. Dal luglio del 1999 era comparsa angina da sforzo per cui il paziente era in trattamento con metoprololo 50 mg/die, ramipril 5 mg/die, amlodipina 10 mg/die, nitroderivato 60 mg *per os* e aspirina 150 mg/die. Per il persistere della sintomatologia anginosa, il giorno 08/10/99 veniva eseguito test da sforzo che documentava ischemia miocardica acuta inducibile per carichi di lavoro medio-bassi (doppio prodotto 16 000 mmHg*b/min). Il paziente veniva quindi ricoverato il giorno 19/11/99 per eseguire coronarografia che documentava stenosi subocclusiva del primo ramo marginale ottuso. Si procedeva ad angioplastica coronarica con impianto di stent con buon risultato angiografico finale. Il decorso successivo era privo di complicanze e gli esami di laboratorio mostravano: positività IgG per *Helicobacter pylori* ("enzyme-linked immunoassay"), e per cytomegalovirus ("enzyme-linked immunoassay") con normali indici di funzionalità epatica e negatività dei marker di infezione virale per epatite A, B e C. Il paziente veniva dimesso con metoprololo 50 mg/die, ramipril 10 mg/die, amlodipina 10 mg/die, ni-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.119.136.235 Sun, 28 Apr 2024, 17:20:04

troderivato al bisogno, aspirina 150 mg/die e ticlopidina 500 mg/die per 1 mese.

Il giorno 07/12/99 vennero controllate la crasi ematica e la funzione epatica e tutti i parametri risultarono nella norma.

Il giorno 13/01/00 era necessario nuovo ricovero in ambiente internistico per la comparsa di ittero e prurito, in assenza di epatomegalia, febbre o rush cutanei. Gli esami di laboratorio mostravano un quadro di danno epatico acuto a prevalente impronta colestatica: ALT/AST 310/550 U/l, fosfatasi alcalina 921 U/l, γGT 277 mg/dl, bilirubina totale 11.3 mg/dl (bilirubina diretta 9.46 mg/dl), con negatività dei marker per epatite A, B e C, negatività per anticorpi antinucleo e antimitocondrio ed assenza di eosinofilia. Nella norma sono sempre rimasti gli indici di funzionalità epatica (tempo di Quick, albuminemia, colinesterasi circolanti).

L'ecografia addominale mostrava fegato di normali dimensioni ed ecostruttura lievemente e diffusamente addensata, con assenza di dilatazione delle vie biliari; nella norma erano colecisti, pancreas, milza e reni. La biopsia epatica evidenziava bilirubinostasi epatocitaria in regione centrolobulare associata a focale degenerazione piumosa, alcuni corpi di Councilman e rari elementi infiammatori comprendenti anche polimorfonucleati: tale quadro era compatibile con colestasi centrolobulare di grado moderato, di origine tossico-dismetabolica. Si è sostituito il ramipril con valsartan 80 mg/die e doxasozin 2 mg/die (la ticlopidina era stata sospesa dal 22/12/99), proseguendo l'assunzione di metoprololo, amlodipina e aspirina. Veniva inoltre aggiunto alla terapia il metilprednisolone alla dose di 16 mg/die. Per il miglioramento della sintomatologia e dei parametri di laboratorio, il paziente veniva dimesso. Al controllo del 10/04/00 gli indici di danno epatico erano significativamente migliorati (ALT/AST 42/73 U/l), con indici di colestasi persistentemente alterati: fosfatasi alcalina 1042 U/l, γGT 1054 mg/dl, bilirubina totale 0.74 mg/dl (bilirubina diretta 0.28 mg/dl). La completa normalizzazione si è verificata dopo circa 6 mesi dal contatto iniziale con il farmaco.

Discussione

Il caso di ittero colestatico di origine tossica qui riportato si è verificato in corso di terapia con ramipril, metoprololo, amlodipina aspirina e 4 settimane dopo la sospensione della ticlopidina. Poiché per metoprololo, amlodipina e aspirina non è descritta la possibilità di indurre danno epatico, e dal momento che il paziente era in terapia cronica da 6 mesi con ramipril come prevenzione secondaria[5], sembra ingiustificato ascrivere a tali farmaci l'effetto epatotossico.

Al contrario sono stati riportati alcuni casi di epatite colestatica acuta indotta da ticlopidina. Pertanto riteniamo che la colestasi possa essere attribuita verosimilmente più a tale farmaco che non al ramipril.

L'ittero da colestasi si è sviluppato 1 mese dopo la sospensione della terapia con ticlopidina, ma il dato non permette di escludere il nesso causale perché la possibilità di insorgenza ritardata anche dopo la sospensione è riportata in letteratura[6].

Resta da chiarire ancora il meccanismo attraverso il quale la ticlopidina determina colestasi. L'idiosincrasia e le modificazioni indotte sul sistema delle prostaglandine[7,8] non sembrano sufficienti a giustificare un danno che si mantiene, sia pur molto attenuato, ancora dopo 4 mesi dalla sospensione completa del farmaco. È possibile che, oltre alle ipotesi sinora avanzate, vi sia un meccanismo immunomediato simile a quello responsabile della porpora trombotica trombocitopenica. Il riscontro di autoanticorpi antinucleo circolanti in corso di epatite colestatica da ticlopidina pare a favore dell'origine immunomediata del danno epatocitario[9].

In un caso della letteratura[7] si è verificato l'esordio dei sintomi di colestasi 6 mesi dopo l'inizio della terapia con ticlopidina. Pertanto anche se l'insorgenza di colestasi si verifica mediamente a 1 mese di distanza dall'inizio del farmaco[9,10], è comunque opportuno pensare alla possibile epatotossicità in qualunque paziente che sviluppi ittero/prurito anche dopo mesi di terapia.

La sospensione dell'agente tossico è sempre il primo passo nella gestione di un danno epatico acuto di sospetta origine tossica. In caso di pazienti con prurito ed ittero marcato, numerosi agenti farmacologici tra cui corticosteroidi e acidi biliari sono stati sperimentati. In caso di prurito severo e refrattario può essere considerato l'impiego di naloxone[11].

La recente dimostrazione nello studio CLASSICS[12] che il clopidogrel dimezza le complicanze rispetto a quelle che si verificano con ticlopidina dopo l'impianto di stent coronarico suggerisce l'opportunità che il medico illustri preventivamente al paziente tutte le possibili opzioni terapeutiche. Infatti finora, a nostra conoscenza, non sono stati riportati dati di epatotossicità da clopidogrel. In particolare, recentemente sono stati pubblicati i dati dello studio CURE[13], in cui 12 500 pazienti sono stati trattati con clopidogrel o placebo per circa 9 mesi in media, e non sono stati riferiti problemi di tossicità epatica. Vi è peraltro attualmente un ostacolo pratico all'uso del clopidogrel, rappresentato dalla non rimborsabilità del farmaco.

Non vi sono infine dati certi circa il trattamento antiaggregante ottimale nei pazienti per i quali sarebbe clinicamente necessaria la ticlopidina, ma in cui il farmaco ha provocato ittero colestatico. Di nuovo, può essere utile, al riguardo, cogliere la segnalazione che clopidogrel è stato utilizzato con successo in questo contesto[14].

Riassunto

Descriviamo il caso di un uomo di 65 anni che a seguito del trattamento con ticlopidina ha sviluppato ittero colestatico. Il farmaco era stato somministrato a se-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.119.136.235 Sun, 28 Apr 2024, 17:20:04

guito di angioplastica coronarica percutanea transluminale con impianto di stent. L'ittero colestatico è insorto circa 1 mese dopo la sospensione della ticlopidina. Cause virali, immunologiche e alcoliche di danno epatico sono state escluse. L'ecografia addominale ha dimostrato assenza di dilatazione delle vie biliari e la biopsia epatica evidenziava colestasi centrolobulare, per cui veniva posta diagnosi di epatite colestatica da ticlopidina. È stata instaurata terapia cortisonica ottenendo un graduale miglioramento dei sintomi e degli esami di laboratorio, che tuttavia risultavano ancora alterati dopo circa 4 mesi. La completa normalizzazione è avvenuta dopo circa 6 mesi.

Quando si pone l'indicazione all'uso di ticlopidina, anche per un breve periodo come dopo impianto di stent coronarico, si deve ricordare la possibile epatotossicità legata all'uso del farmaco. Il paziente deve essere pertanto avvertito della necessità di monitoraggio anche in tal senso.

Parole chiave: Angioplastica coronarica; Epatite colestatica; Ticlopidina.

Bibliografia

1. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (FANTASTIC) study. Circulation 1998; 98: 1597-603.
2. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. N Engl J Med 1998; 339: 1665-71.
3. Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, et al, for the MATTIS Investigators. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: the multicenter aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). Circulation 1998; 98: 2126-32.
4. Trontell AE, Honig PK. Clopidogrel and thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2000; 343: 1191-2.
5. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000; 342: 145-53.
6. Kubin CJ, Sherman O, Hussain KB, Feinman L. Delayed onset ticlopidine-induced cholestatic jaundice. Pharmacotherapy 1999; 18: 1006-10.
7. Guzzini F, Banfi L, Gomitoni A, et al. Due casi di colestasi acuta da ticlopidina. Recenti Prog Med 1997; 88: 124-5.
8. Grieco A, Vecchio F, Gasbarrini G, et al. Cholestatic hepatitis due to ticlopidine: clinical and histological recovery after drug withdrawal. Case report and review of the literature. Eur J Gastroenterol Hepatol 1998; 10: 713-5.
9. Tsai MH, Tsai SL, Chen TC, Liaw YF. Ticlopidine-induced cholestatic hepatitis with anti-nuclear antibody in serum. J Formos Med Assoc 2000; 99: 866-9.
10. Grimm I, Litynski JJ. Severe cholestasis associated with ticlopidine. Am J Gastroenterol 1994; 89: 279-80.
11. Bergasa NV, Alling DW, Talbot TL, et al. Effect of naloxone infusions in patients with the pruritus of cholestasis. Ann Intern Med 1995; 123: 161-7.
12. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, for the CLASSICS Investigators. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS). Circulation 2000; 102: 624-9.
13. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001; 345: 494-502.
14. Zeolla MM, Carson JJ. Successful use of clopidogrel for cerebrovascular accident in a patient with suspected ticlopidine-induced hepatotoxicity. Ann Pharmacother 1999; 33: 939-41.