



Case Records
dell'Istituto di Fisiologia Clinica del CNR
Fondazione G. Monasterio - Regione Toscana
"Comunicare meglio per curare meglio"



Cardiomiopatia post-chemioterapia: curare oggi pensando al domani

Francesco Sbrana, Patrizia Greco, Daniele Rovai

Riassunto. Descriviamo il caso di un giovane di 32 anni affetto da cardiomiopatia dilatativa con quadro coronarografico normale trattato, all'età di 5 anni, con radioterapia delle meningi e chemioterapia con antracicline ad alte dosi per leucemia linfoblastica acuta. L'effetto a lungo termine della citotossicità di questo trattamento salvavita va considerato nei pazienti guariti da leucemia.

Parole chiave. Cardiomiopatia dilatativa, chemioterapia, leucemia linfoblastica acuta.

Summary. *Dilated cardiomyopathy post-chemotherapy.*

We describe the case of a dilated cardiomyopathy with angiographically normal coronary arteries in a 32-year old man who underwent head and spine radiotherapy and high dose antracycline chemotherapy at the age of 5 year for acute lymphoblastic leukemia. The long-term detrimental cytotoxic effect of remote life-saving chemotherapy should be considered in survivals of leukemia.

Key words. Acute lymphoblastic leukemia, chemotherapy, dilated cardiomyopathy.

Introduzione

Le malattie linfoproliferative colpiscono mediamente (entro il 15° anno di vita) un bambino ogni 500-600. Circa il 50% sono forme ad origine dal sistema ematopoietico e ad oggi, dopo trattamento chemioterapico e radioterapico, hanno una sopravvivenza a 20 anni del 55%. Purtroppo si osserva un aumento annuo di circa l'1% del tasso d'incidenza delle leucemie nel periodo infantile. Negli anni si è visto che la sopravvivenza per queste patologie è incrementata, a parità di periodo di follow-up, e questo è da accreditare al miglioramento dei farmaci chemioterapici a disposizione. Spesso però la qualità della vita di questi soggetti risente degli effetti a lungo termine delle terapie somministrate per la patologia linfoproliferativa di base¹.

Descrizione del caso

Il paziente, di 32 anni, è giunto alla nostra attenzione per la presenza, da circa due mesi, di dispnea da sforzo ed emottisi associata a colpi di tosse. Come fattori di

rischio cardiovascolare si segnalano una familiarità per ipertensione arteriosa, sovrappeso, diabete mellito tipo 2, dislipidemia ed esposizione tabagica (fumatore di circa 10 sigarette/die da 15 anni). Dall'anamnesi si segnalano: all'età di 5 anni (1981) leucemia linfoblastica acuta che è stata sottoposta a chemioterapia con daunorubicina (620 mg/m²), aracytin (11900 mg/m²), ciclofosfamida (9,6 mg/m²), L-asi (120000 U.I./m²), metotrexate 0,3 g/m²), vincristina (30,5 mg/m²), idrossiurea, 6-mercaptopurina e 6 tioguanile, associata a radioterapia delle meningi (esposizione teca cranica: 1800 cGy, esposizione colonna vertebrale: 1000 cGy.) Dalla remissione clinica il paziente ha goduto di apparente buona salute fino all'età di 31 anni, quando a seguito di una trombosi venosa della vena femorale superficiale di destra sviluppava embolia polmonare; veniva intrapresa terapia con anticoagulanti orali. In tale occasione riscontro, ecocardiografico e alla RM cardiaca, di disfunzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione 28%); e riscontro di linfadenopatia ascellare bilaterale che veniva sottoposta a biopsia: linfadenite follicolo-iperplastica con concomitanti aspetti vasculitici. Ad un controllo ecocardiografico del marzo 2008, riscontro di lieve riduzione della funzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione 42%) con ipocinesia di tutti i segmenti del ventricolo sinistro, disfunzione diastolica di grado severo e ipertensione polmonare.

All'ingresso in Reparto erano obiettabili: azione cardiaca ritmica e tachicardica, con presenza di terzo tono a tipo galoppo ventricolare; polsi arteriosi presenti nelle normali sedi, normosfigmici e simmetrici; non soffi vascolari, non turgore giugulare; rumore respiratorio ridotto alle basi; addome trattabile alla palpazione superficiale e profonda, margine inferiore del fegato non debordante dall'arcata costale; non edemi declivi; linfadenopatia inguinale ed ascellare bilateralmente; cianosi del prolabio. L'elettrocardiogramma mostrava una tachicardia sinusale con una probabile ipertrofia ventricolare sinistra e segni di sovraccarico. All'ecocardiogramma: dilatazione delle sezioni sinistre (atrio sinistro 45 mm, ventricolo sinistro 57-51 mm), frazione di eiezione 27%, ipocinesia globale del ventricolo sinistro, disfunzione diastolica di grado III, insufficienza mitralica e tricuspidalica di grado lieve e presenza di versamento pericardico (max 6 mm). Alla radiografia del torace: ombra cardiaca ingrandita con aspetto a fiasca con prominenza del secondo arco di destra e del terzo di sinistra. Ili ingranditi, sfumati. Presenza di manicotti bronchiali con rinforzo della trama nei campi polmonari basali più evidente a destra. Parziale oblitterazione del seno costo-frenico destro e del posteriore. Il paziente veniva sottoposto a studio emodinamico: grave compromissione della funzione sisto-diastolica ventricolare sinistra e destra; insufficienza mitralica moderata; albero coronarico privo di lesioni. Alla luce di tali reperti, e nell'impossibilità (per claustrofobia) di eseguire una RM cardiaca, veniva intrapresa terapia con ACE inibitore, beta bloccante e diuretici, ottenendo un calo ponderale di circa 5 kg, un miglioramento della sintomatologia dispnoica e dell'obiettabilità polmonare. A completamento diagnostico, il paziente è stato sottoposto a studio PET total body che è risultato positivo per linfadenopatie ad atteggiamento ipermetabolico sovra e sotto diaframmatiche, per cui è stata consigliata rivalutazione onco-ematologica presso lo specialista di riferimento.

Tabella 1. Evoluzione del quadro ecocardiografico.

	2003	2007	2008	2009
DTD (mm)	54	56	57	57
DTS (mm)	36	49	47	51
FAC (%)	33	13	18	11
Massa (g)	180	178	226	226
FE (%)	60	42	42	27
E/A	1,33	1,8	2,3	2,58
DT (msec)		160	96	95
E/E'		11	12,3	8,9
Vel. Tricuspidale (cm/sec)		144	310	373

Discussione

In considerazione dei reperti ecocardiografici, il paziente è stato sottoposto ad indagine emodinamica e angiografica, che ha documentato un incremento della pressione polmonare post-capillare, un albero coronarico privo di lesioni emodinamicamente significative, una dilatazione e disfunzione ventricolare sinistra con insufficienza mitralica secondaria di grado moderato; non sono state evidenziate calcificazioni pericardiche né un quadro emodinamico tipico della pericardite costrittiva.

Di fronte ad un quadro di scompenso cardiaco con una depressione della funzione ventricolare sinistra, sono state quindi escluse: valvulopatie di grado severo, ipertensione arteriosa, presenza di shunt, disturbi del ritmo cardiaco e malattia aterosclerotica a livello coronarico (albero coronarico indenne e minimo incremento dello spessore mio intimale carotideo).



Figura 1. Quadro radiografico del torace.

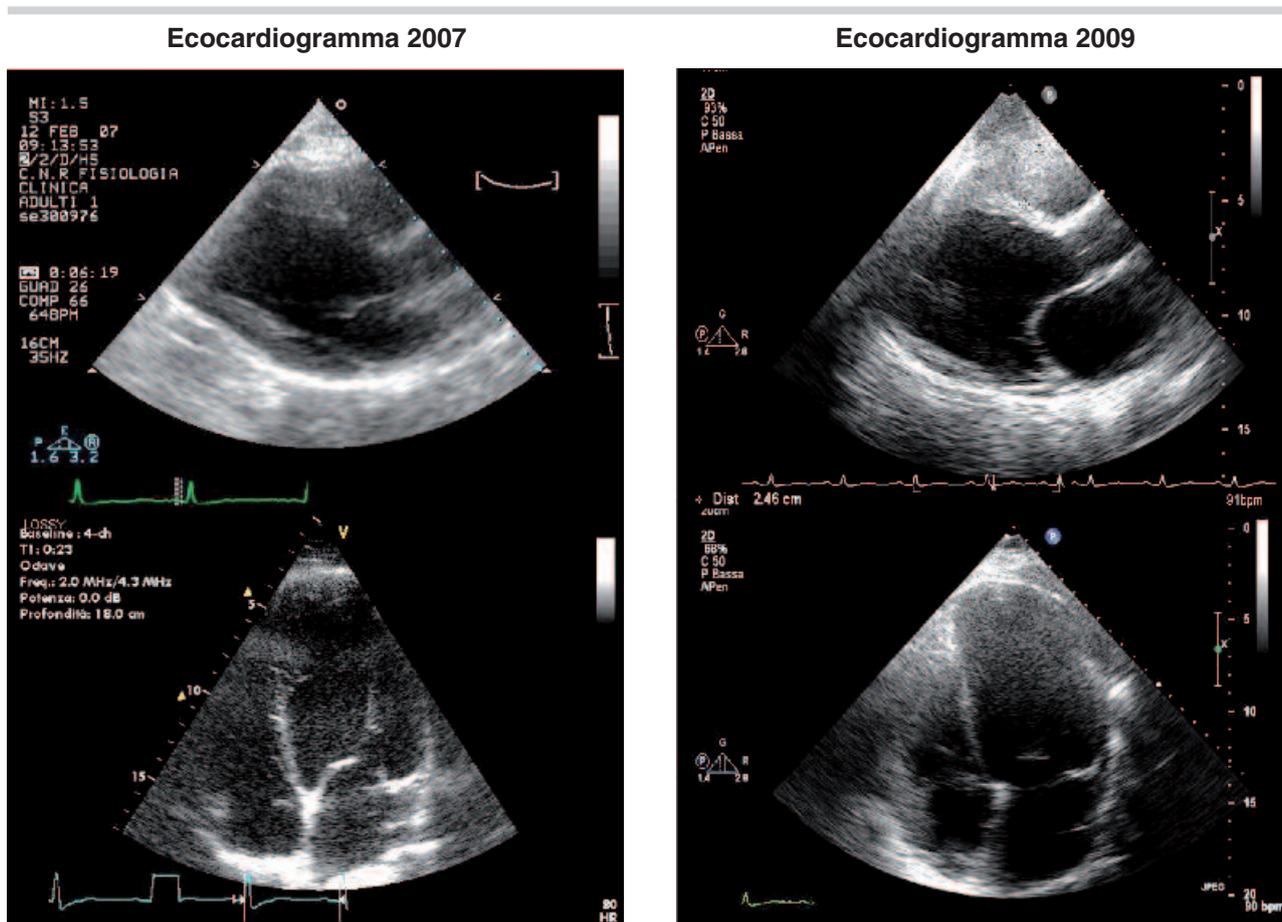


Figura 2. Confronto dell'imaging ecocardiografico.

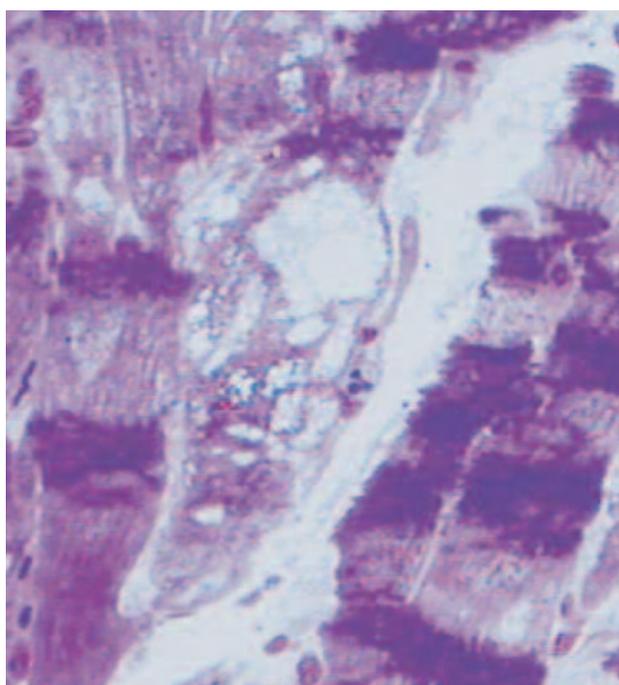


Figura 3. Caratteristiche istologiche della cardiomiopatia indotta da doxorubicina.

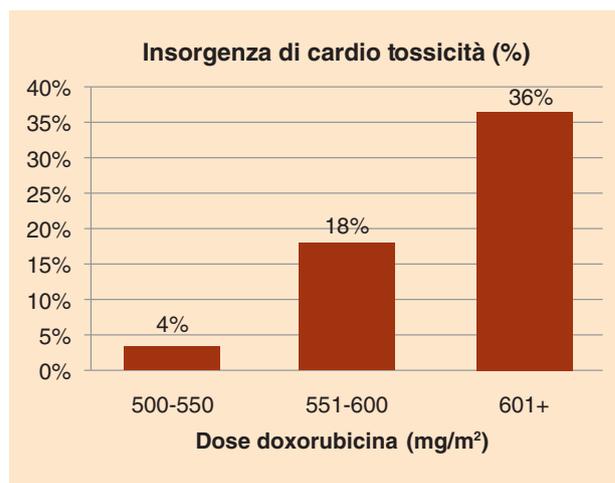


Figura 4. Insorgenza di cardiotoxicità in relazione alla dose di doxorubicina.

La RM cardiaca precedentemente eseguita non aveva evidenziato patologie infiltrative del miocardio e come causa imputabile della severa disfunzione ventricolare sinistra è stato quindi considerato l'effetto tossico a livello del miocardio, secondario al precedente trattamento chemio e radioterapico.



Tra i farmaci chemioterapici utilizzati per il trattamento della leucemia linfoblastica acuta, quelli con più alto indice di cardio tossicità a lungo termine sono le antracicline.

Ad esempio, è stato osservato che la doxorubicina ad un dosaggio cumulativo inferiore a 300 mg/m² porta a cardiotossicità, a venti anni dal trattamento, nel 10% dei casi; e se la dose è superiore a 550 mg/m², tale effetto tossico è atteso nel 26% dei pazienti trattati^{2,3}.

L'effetto cardiotossico delle antracicline è un effetto dose dipendente: il nostro paziente è stato trattato con un dosaggio totale di 620 mg/m² di daunorubicina che per gli schemi terapeutici odierni è ritenuto un dosaggio elevato. Questi farmaci, a livello del miocardio, possono portare a cambiamenti della pressione arteriosa, a trombosi, alterazioni elettrocardiografiche, aritmie, miocarditi, pericarditi, infarto del miocardio, cardiomiopatie con conseguente scompenso cardiaco.

Nel tempo sono state sviluppate nuove formulazioni di antracicline liposomiali che hanno miglior effetto antitumorale e minor rischio di cardiotossicità. L'effetto citotossico può essere in relazione allo stress ossidativo indotto da questi farmaci a livello del miocita cardiaco. È stato ipotizzato, nel modello murino, che una variante aminoacidica del trasportatore di efflusso della doxorubicina a livello cellulare, geneticamente determinato, porti ad un accumulo intralisosomiale del chemioterapico⁴. Questa proteina è stata individuata anche nel miocita umano, ma ulteriori studi sono necessari per capirne il ruolo nell'uomo. Però, ad oggi sono noti fattori di rischio che predispongono il paziente alla cardiotossicità da antracicline: la dose cumulativa somministrata, la dose somministrata per ogni ciclo chemioterapico, l'intervallo tra i cicli chemioterapici, il protocollo di somministrazione, l'età, il sesso del soggetto (il sesso femminile è più predisposto)⁵; oltre alla combinazione con altri chemioterapici, ad una radioterapia del mediastino precedente o concomitante; ad una cardiopatia preesistente, ipertensione arteriosa, patologie del fegato o ipertermia corporea⁶.

Nel nostro paziente, oltre all'effetto cardiotossico da antracicline, va considerato un effetto tossico post-attinico a livello cardiaco, in quanto, nei volumi corporei inclusi per il trattamento radiante delle meningi e della colonna vertebrale, viene interessato anche il mediastino contenente il miocardio.

Come effetti cardiaci da radioterapia è descritto, nel trattamento del linfoma di Hodgkin⁷, lo sviluppo di patologia coronarica (10,4% dei pazienti a 10 anni) che è più strettamente associato alla dose di esposizione; aterosclerosi delle arterie succlavie e delle carotidi (7,4% a 17 anni); disfunzione valvolare (6,2% a 22 anni) tra cui prevale la stenosi aortica e la pericardite costrittiva.

In letteratura è descritto per soggetti sottoposti a trattamento chemio- e radio-terapico un rischio maggiore di sviluppare scompenso cardiaco congestizio rispetto a soggetti sottoposti alla sola radioterapia^{8,9}.

Attualmente non ci sono studi prospettici sugli effetti a lungo termine per lo sviluppo di scompenso cardiaco nei soggetti trattati per leucemia acuta insorta in età infantile; uno studio retrospettivo condotto a sei anni ha mostrato la presenza di scompenso cardiaco ad un anno in 11 soggetti su 115 bambini trattati con doxorubicina¹⁰.

L'unico modo per arrivare ad una diagnosi precoce da tossicità miocardica da chemio- e radio-terapia è quello di intraprendere un follow-up ecocardiografico periodico dopo l'esposizione, per tentare di individuare precocemente gli indici di scompenso diastolico e sistolico nei pazienti trattati, così da poter iniziare precocemente una terapia antiscompenso cardiaco; alcuni autori hanno notato che l'effetto tossico da doxorubicina sulla contrattilità miocardica tende ad insorgere nei primi sei anni successivi al trattamento chemioterapico, contrattilità che diventa significativamente depressa a dodici anni o più dopo la diagnosi della malattia linfoproliferativa¹¹.

Al momento non sono presenti, in letteratura, studi a lungo termine sulla cardiotossicità da chemio- e radio-terapia nella popolazione guarita da patologia onco-ematologica dell'età pediatrica, e soprattutto sul timing dell'insorgenza della patologia disfunzionante cardiaca e della sua relazione con il tipo ed il dosaggio di farmaco utilizzato.



Il nostro paziente può essere preso a modello di una patologia emergente sviluppatasi dopo anni dalla guarigione di un trattamento onco-ematologico eseguito su schemi terapeutici efficaci per la patologia di base, ma non ponderati per gli effetti collaterali a lungo raggio in quanto ancora non conosciuti; effetti insorti dopo 25 anni dal trattamento chemio- e radio-terapico per una leucemia linfoblastica acuta trattata con un elevato dosaggio di antracicline.

Bibliografia

1. Registro dei tumori infantili del Piemonte 1967-2003.
2. van Dalen EC, van der Pal HJ, van den Bos C, Kok WE, Caron HN, Kremer LC. Clinical heart failure in a cohort of children treated with anthracyclines: a long-term follow-up study. *Eur J Cancer* 2006; 42: 3191-98.
3. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patient treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003; 2869-79.
4. Shiwei D, Leszek W. Genotyping the risk of anthracycline-induced cardiotoxicity; *Cardiovasc Toxicol* 2007; 7: 129-34.
5. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf* 2000; 22: 263-302.
6. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998; 339: 900-5.
7. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA* 2003; 290: 2831-37.
8. Lipshultz SE. Exposure to anthracyclines during childhood causes cardiac injury. *Semin Oncol* 2006; 33: S8-14.
9. Hoening MJ, Botma A, Aleman BMP, Baaijens MHA, Bartelink H, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in ten years survivors on breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 365-75.
10. Lipshultz SE. Late cardiac effect of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991; 324: 843-45.
11. Liphultz E. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2629-36.

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Daniele Rovai
Consiglio Nazionale delle Ricerche
Istituto di Fisiologia Clinica
Via Moruzzi, 1
56124 Pisa
E-mail: drovai@ifc.cnr.it