

Μια σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη θεραπεία αδενοκαρκινώματος πνεύμονα

Αντιγόνη Σακελλαροπούλου¹,
Δημήτριος Θεόφιλος¹,
Δανάη Μπισιρτζόγλου¹,
Αθανάσιος Ζέτος¹,
Σταύρος Σταυρινίδης²,
Χαράλαμπος Μαρκέτος¹,
Γεώργιος Πολίτης¹

¹Πνευμονολογικό Τμήμα, Γενικό Αντικαρκινικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Άγιος Σάββας»

²Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Γενικό Αντικαρκινικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Άγιος Σάββας»

Λέξεις κλειδιά:

- Αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα
- Ραβδομύλωση
- Bevacizumab

Αλληλογραφία

Γεώργιος Πολίτης MD, PhD, Δ/ντής Πνευμονολογικής Κλινικής, ΓΑΟΝΑ "Ο Άγιος Σάββας",
Λεωφ. Αλεξάνδρας 171, ΤΚ 115 22 Αθήνα
E-mail: pneymoagsavvas@gmail.com

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η ραβδομύλωση είναι ένα σύνδρομο που οφείλεται σε οξεία νέκρωση των σκελετικών μυών, με αποτέλεσμα τη μαζική απελευθέρωση στην κυκλοφορία συστατικών των μυϊκών κυττάρων. Αν και η παθοφυσιολογία, καθώς και τα κλινικά χαρακτηριστικά της ραβδομύλωσης έχουν ερευνηθεί αρκετά, ο γιατρός θα πρέπει να είναι σε επιφυλακή σε περίπτωση που ένας ασθενής εμφανίσει το σύνδρομο, καθώς αυτό μπορεί να επιπλακεί με οξεία νεφρική βλάβη, η οποία και αυξάνει τη θνητότητα. Επιπλέον, τα αίτια της ραβδομύλωσης είναι πολλαπλά, με τα φάρμακα να είναι υπεύθυνα τις περισσότερες φορές. Στον τομέα της ογκολογίας, η πολυπλοκότητα των συμπτωμάτων των ασθενών και η συνεχής εισαγωγή νέων φαρμάκων καθιστούν προκλητική τη διάγνωση οποιασδήποτε κλινικής οντότητας. Ο ογκολόγος θα πρέπει πάντα να συμπεριλαμβάνει τη ραβδομύλωση στη διαφορική διάγνωση των σχετιζόμενων συμπτωμάτων (η κλασική τριάδα μυαλγίες, μυϊκή αδυναμία και υπέρχρωση ούρων). Η άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση μειώνει τη διάρκεια της ραβδομύλωσης και μπορεί να προλάβει την οξεία νεφρική βλάβη. Το bevacizumab είναι ένας αντι-VEGF παράγοντας που ενδείκνυται στη θεραπεία αρκετών νεοπλασματικών ασθενειών. Η ραβδομύλωση δεν είναι συχνή μετά από χημειοθεραπεία ή χορήγηση μονοκλωνικών αντισωμάτων. Παρατηρήσαμε και παρουσιάζουμε εδώ μία περίπτωση ραβδομύλωσης μετά από θεραπεία με bevacizumab σε ασθενή με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και στη συνέχεια ανασκοπούμε τα χαρακτηριστικά της ραβδομύλωσης. Στόχος μας είναι να επιστήσουμε την προσοχή στους γιατρούς που χειρίζονται ογκολογικούς ασθενείς σε σχέση με τη ραβδομύλωση, σαν μία σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια των αντικαρκινικών φαρμάκων. *Πνεύμων 2015, 28(3):258-261.*

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Ο ασθενής, άνδρας 82 ετών, προσήλθε με μυαλγίες και έντονη αδυνα-

μία κάτω άκρων, μία ημέρα μετά τη λήψη bevacizumab, το οποίο και ελάμβανε ως θεραπεία συντήρησης για αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα. Ο ασθενής δεν ανέφερε έντονη μυϊκή δραστηριότητα πριν από το συμβάν, ούτε χρήση άλλου φαρμάκου πέρα από το bevacizumab. Η φυσική εξέταση δεν ανέδειξε σημεία τραυματισμού. Η μυϊκή ισχύς των κάτω άκρων μετρήθηκε 2/5 άμφω, ενώ δε διαπιστώθηκαν διαταραχές της αισθητικότητας ή των τενόντιων αντανάκλαστικών. Η κινητικότητα και η μυϊκή ισχύς των άνω άκρων παρέμενε φυσιολογική. Τα ζωτικά σημεία ήταν επίσης εντός των φυσιολογικών ορίων.

Διενεργήθηκαν επείγουσες αξονικές τομογραφίες εγκεφάλου και ΟΜΣΣ, οι οποίες ήταν αρνητικές για μεταστάσεις ή οξύ αγγειακό σύμβαμα. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα και το triplex κάτω άκρων δεν παρουσίασαν ενδείξεις οξέος καρδιαγγειακού συμβάματος. Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκε αύξηση της κρετινοφωσφοκινάσης (CPK) στα 3953 U/l και αρχόμενη νεφρική ανεπάρκεια (ουρία 95 mg/dl, κρεατινίνη 1,83 mg/dl, ουρικό οξύ 13,6 mg/dl). Στο stick ούρων ανευρέθησαν (++++) ερυθρά, ενώ το χρώμα των ούρων παρατηρήθηκε καφεοειδές. Στον ασθενή μας ετέθη η διάγνωση της ραβδομυόλυσης. Η άμεση αντιμετώπιση περιλάμβανε τοποθέτηση καθετήρα κύστεως, ενυδάτωση με 3000 cc N/S 0,9% το 24ωρο και allopurinol 300 mg ημερησίως. Ο ασθενής παρουσίασε κλινική και εργαστηριακή βελτίωση σε σύντομο χρόνο. Από τον εργαστηριακό έλεγχο 5 ημέρες μετά την εισαγωγή: κρεατινίνη 1,1 mg/dl, ουρία 44 mg/dl και CPK 149 U/l. Μερικές ημέρες αργότερα ο ασθενής εξήλθε περιπατητικός.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Αιτιολογία και παθοφυσιολογία

Η ραβδομυόλυση είναι ένα σύνδρομο που οφείλεται σε οξεία νέκρωση των σκελετικών μυών. Η παθοφυσιολογία της ραβδομυόλυσης ξεκινά από τον τραυματισμό της κυτταρικής μεμβράνης ή/και τη μειωμένη παραγωγή ενέργειας. Και οι δύο αυτές καταστάσεις οδηγούν σε αύξηση του ενδοκυττάρου ιονισμένου ασβεστίου, γεγονός που έχει σαν αποτέλεσμα την καταστροφή του μυϊκού κυττάρου.² Το τελικό αποτέλεσμα είναι η απελευθέρωση στην κυκλοφορία των ενδοκυττάρων συστατικών: ένζυμα (CPK, γαλακτική δεϋδρογενάση, ασπάρτική τρανσαμινάση, αλδολάση), πρωτεΐνες (μυοσφαιρίνη), παράγωγα πουρίνης (ουρικό οξύ) και ηλεκτρολύτες (κάλιο, ασβέστιο, φώσφορος). Οι σκελετικοί μύες των άκρων είναι περισσότερο ευάλωτοι στον τραυματισμό και στην υποξία λόγω της περιφερικής τους θέσης. Τα αίτια ραβδομυόλυσης

παρουσιάζονται στον πίνακα. Σήμερα, τα περισσότερα περιστατικά ραβδομυόλυσης οφείλονται στη χρήση φαρμάκων ή άλλων ουσιών.¹

Η κυριότερη επιπλοκή της ραβδομυόλυσης είναι η οξεία νεφρική βλάβη. Οι μηχανισμοί που συμβάλλουν στην ανάπτυξη οξείας νεφρικής βλάβης είναι α) η καθίζηση της μυοσφαιρίνης στα νεφρικά σωληνάρια, β) η αγγειοσυσπασση των νεφρικών αρτηριών λόγω μείωσης του εξωκυττάρου όγκου και γ) η παραγωγή ελεύθερων ριζών. Η μυοσφαιρίνη καθιζάνει σε αυξημένες συγκεντρώσεις, ειδικά όταν συνυπάρχει υποογκαιμία. Σε pH <5,6 η μυοσφαιρίνη διασπάται, δίνοντας αιμοσιδηρίνη, με αποτέλεσμα παραγωγή ελεύθερων ριζών που προκαλούν οξειδωτικές βλάβες στο νεφρικό παρέγχυμα. Η νεφρική βλάβη μπορεί να επιδεινωθεί εξαιτίας της καθίζησης κρυστάλλων ουρικού οξέος και των συνυπαρχουσών ηλεκτρολυτικών διαταραχών.

Κλινική εικόνα, διάγνωση και αντιμετώπιση

Κλινικά, η κλασική τριάδα της ραβδομυόλυσης περιλαμβάνει μυαλγίες, μυϊκή αδυναμία και υπέρχρωση ούρων, αν και μπορεί να μην εμφανίζονται πάντα όλα τα παραπάνω συμπτώματα. Οι μύες που συμμετέχουν συνήθως είναι αυτοί των κάτω άκρων και της οσφύς. Ο ασθενής μπορεί να αναφέρει αδυναμία, άλγος, αίσθημα βάρους ή τάσης, ιδιαίτερα στους μύς των κάτω άκρων, αλλά τα συμπτώματα αυτά δεν είναι ειδικά. Η κλινική εικόνα συμπληρώνεται από τα συμπτώματα και σημεία που οφείλονται στο υποκείμενο αίτιο. Η αφυδάτωση, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές και η νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να προκαλούν ναυτία, εμέτους, καρδιακές αρρυθμίες και διαταραχές του επιπέδου εγρήγορσης/συνείδησης.

Αίτια ραβδομυόλυσης

Οι τιμές της CPK ανευρίσκονται αυξημένες 5 ή περισσότερες φορές πάνω από τα φυσιολογικά επίπεδα. Η CPK του ορού αυξάνεται τις πρώτες 12 ώρες από την έναρξη της μυϊκής νέκρωσης, φτάνει τις ανώτερες τιμές της σε 24-72 ώρες και στη συνέχεια μειώνεται με ρυθμό 30-40% ημερησίως (εφόσον η μυϊκή νέκρωση έχει σταματήσει). Υψηλότερα επίπεδα CPK σχετίζονται κατά κανόνα με μεγαλύτερο βαθμού ή παρατεταμένη μυϊκή νέκρωση και φαίνεται ότι έχουν σχέση με τον κίνδυνο ανάπτυξης οξείας νεφρικής βλάβης και τη θνητότητα. Η μυοσφαιρίνη αποβάλλεται στα ούρα και σε συγκέντρωση μεγαλύτερη από 100 mg/dl τα χρωματίζει καφέ. Προκαλεί θετική αντίδραση στο stick ούρων επειδή περιέχει το δακτύλιο της αίμης. Αν το stick ούρων είναι θετικό για αίμα,

Φυσικά	Χημικά	Βιολογικά
Υποξία	Φάρμακα	Οργανικές Τοξίνες
Δηλητηρίαση από CO ή κυανιούχα	Στατίνες & φιμπράτες	Λοιμώξεις
Σύνδρομο διαμερίσματος	Αντιψυχωσικά	Βακτήρια
Παρατεταμένη ακινητοποίηση	SSRIs	Gram +
Θρόμβωση/εμβολή	Αντιβιοτικά	Legionella
Διάχυτη απόφραξη μικροκυκλοφορίας	Αμφοτερικίνη Β	Salmonella
Αγγειίτιδες	Ανθελανοσοιακά	Ιοί
Κρίση μικροδρεπανο-κυτταρικής αναιμίας	Δαπτομυκίνη	Influenza A/B
Σηπτική καταπληξία	Κινολόνες	Εντεροϊοί
	Μακρολίδες	HIV
Τραυματικά	SMX/TMP	Ιοί του έρπητα
Σύνθλιψη μυών:	Αντιρετροϊκά	Coxsackie
Φυσικές καταστροφές	Αναστολείς πρωτεάσης	Παράσιτα
Τροχαία/εργατικά ατυχήματα	Αναισθητικά	Πλασμώδια της ελονοσίας
Κακοποίηση	Προποφόλη σε συνεχή έγχυση	Δηλητήριο φιδιού/αράχνης
Έντονη μυϊκή άσκηση	Αντιεμετικά	Δήγμα εντόμου
Ηλεκτροπληξία	Μετοκλοπραμίδη	
Σπασμοί	Αντιισταμινικά	Νόσοι
Οργανικό ψυχοσύνδρομο	Κολχικίνη	Ενδοκρινοπάθειες
Status asthmaticus	Αμπιρατερόνη	Επιεφριδιακή ανεπάρκεια
Υπερθερμία	Adalimumab	Υποθυρεοειδισμός
Θερμοπληξία	Αλκοόλ	Υπεραλδοστερονισμός
Κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο	Ναρκωτικές ουσίες	Πολυμυοσίτιδα/ δερματομυοσίτιδα
Κακόηθες υπερθερμία	Ηρωΐνη	Κληρονομικές μεταβολικές μωσπάθειες
	Κοκαΐνη	Νόσος McArdle
	Αμφεταμίνες	Ανεπάρκειες ενζύμων της μιτοχονδριακής αναπνευστικής αλυσίδας
	Παραισθησιογόνα	Ανεπάρκεια της παλμιτυλο-τρανσφεράσης της καρνιτίνης
		Ανεπάρκεια φωσφοφρουκτοκινάσης
		Ανεπάρκεια της απαμινάσης της AMP
	Ηλεκτρολύτες	
	Υποκαλιαιμία	
	Υποφωσφαταιμία	
	Υποασβεστιαίμια	
	Υπονατρίαίμια	
	Υπερνατρίαίμια	
	Υπεροσμωτικές καταστάσεις	
	Διαβητική κετοξέωση	

ενώ στη γενική ούρων δεν ανευρίσκονται ερυθρά, τότε τίθεται η υποψία της μυοσφαιρινουρίας. Επειδή όμως η μυοσφαιρίνη απομακρύνεται από το πλάσμα μέσα σε 1-6 ώρες από την μυϊκή βλάβη, ένα αρνητικό αποτέλεσμα δεν αποκλείει τη διάγνωση.

Ο κίνδυνος ανάπτυξης οξείας νεφρικής βλάβης μετά από ραβδομύλυση είναι μεγαλύτερος όταν τα επίπεδα CPK ορού είναι πάνω από 5000 IU/l και η κρεατινίνη πάνω από 1,5 mg/dl. Γενικά τα ποσοστά θνητότητας εμφανίζονται μεγαλύτερα στους ασθενείς με ραβδομύλυση που

επιπλέκεται με νεφρική ανεπάρκεια. Σε κάθε περίπτωση, η άμεση και επαρκής ενυδάτωση του ασθενούς με ραβδομύλωση μπορεί να είναι αρκετή για την πρόληψη της οξείας νεφρικής βλάβης. Η άμεση ενυδάτωση με 3 λίτρα υγρών το 24ωρο μπορεί να είναι αρκετή για την πρόληψη της οξείας νεφρικής βλάβης. Η προσθήκη διττανθρακικών στους χορηγούμενους ορούς μπορεί να βελτιώσει την οξέωση, ενώ συμβάλλει στην αλκαλοποίηση των ούρων, με αποτέλεσμα περιορισμό της καθίζησης μυοσφαιρίνης και ουρικού οξέος στα νεφρικά σωληνάρια. Η χορήγηση μαννιτόλης και διουρητικών της αγκύλης μπορεί να βοηθήσει ορισμένους ασθενείς, δε συνιστάται όμως στην αρχική αντιμετώπιση της ραβδομύλωσης.¹

Ραβδομύλωση και bevacizumab

Αφού αποκλείσθηκαν τα πιθανότερα αίτια πρόκλησης της ραβδομύλωσης στον ασθενή μας, εξετάστηκε το ενδεχόμενο αυτή να οφείλεται στην λήψη του bevacizumab. Το bevacizumab είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο προκαλεί αναστολή της αγγειογένεσης, μέσω της ανασταλτικής σύνδεσής του με τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα – vascular endothelial growth factor (VEGF). Το Bevacizumab χρησιμοποιείται στη θεραπεία αρκετών νεοπλασματικών ασθενειών, συμπεριλαμβανομένου του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα.

Η ραβδομύλωση δεν παρατηρείται συχνά στα πλαίσια χημειοθεραπείας και είναι ακόμα πιο σπάνια μετά από χορήγηση μονοκλωνικών αντισωμάτων. Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες που έχουν συνδεθεί με περιστατικά ραβδομύλωσης είναι η κυταραβίνη, η πακλιταξέλη, η γεμισιταβίνη,

η τραβεκτιδίνη και η πεμετρεξέδη.³⁻⁶ Ραβδομύλωση έχει αναφερθεί μετά από θεραπεία με τα μονοκλωνικά αντισώματα rituximab και adalimumab.⁸ Όσον αφορά σε άλλους αντι-αγγειογενετικούς παράγοντες, έχουν αναφερθεί μεμονωμένα περιστατικά ραβδομύλωσης σε ασθενείς που έλαβαν sunitinib ή erlotinib (αναστολείς τυροσινικής κινάσης).⁹ Η μυϊκή αδυναμία βρίσκεται μεταξύ των ανεπιθύμητων ενεργειών του bevacizumab, αλλά δεν υπάρχει αναφορά σε αύξηση της CPK ή σε ραβδομύλωση.¹⁰

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η ραβδομύλωση δεν είναι συχνή μετά από χημειοθεραπεία ή χορήγηση μονοκλωνικών αντισωμάτων. Κατά τη θεραπεία ογκολογικών ασθενών η πολυπλοκότητα των συμπτωμάτων τους και η συνεχής εισαγωγή νέων φαρμάκων κάνουν πιο προκλητική τη διάγνωση οποιασδήποτε κλινικής οντότητας. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν διάφορα μυοσκελετικά συμπτώματα, είτε εξαιτίας της ίδιας της ασθένειας, είτε λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών που οφείλονται στα χορηγούμενα φάρμακα. Ο γιατρός θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει πάντα τη ραβδομύλωση στη διαφορική διάγνωση των σχετιζόμενων συμπτωμάτων. Η άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση μειώνει τη διάρκεια της ραβδομύλωσης και μπορεί να προλάβει την οξεία νεφρική βλάβη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Βλέπε αγγλικό κείμενο.