Kasuistika | Case report

„Blue-grey syndrom“ – vzácný nežádoucí účinek amiodaronu

("Blue-grey syndrome" – A rare adverse effect of amiodarone)

Hana Kuncipálová^a, František Toušek^a, Hana Janatová^b, Jana Přádná^c,
Miroslav Řežábek^c^a Kardiologické oddělení, Nemocnice České Budějovice, a.s., České Budějovice, Česká republika^b Dermatologické oddělení, Nemocnice České Budějovice, a.s., České Budějovice, Česká republika^c Patologické oddělení, Nemocnice České Budějovice, a.s., České Budějovice, Česká republika

ARTICLE INFO

Historie článku:

Došel do redakce: 6. 11. 2017

Přepřacován: 2. 3. 2018

Přiját: 7. 3. 2018

Dostupný online: 6. 4. 2018

Klíčová slova:

Amiodaron

Blue-grey syndrom

Nežádoucí účinky

Keywords:

Adverse effects

Amiodarone

Blue-grey syndrome

SOUHRN

Následující kasuistikou bych chtěla připomenout, že amiodaron je vysoce účinný lék, který je někdy nezbytný při léčbě našich pacientů, ale musíme mít vždy na paměti jeho četné nežádoucí účinky, které mohou ovlivnit život pacienta. Popisujeme celkem vzácný nežádoucí účinek amiodaronu u 61letého pacienta s implantabilním kardioverterem-defibrilátorem (ICD). Šedomodré zabarvení kůže nás vedlo k bližšímu dovyšetřování a ke stanovení diagnózy blue-grey syndromu.

© 2018, ČKS. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

ABSTRACT

Amiodarone is a very effective drug for some patients in cardiology, we must always consider its frequent adverse effects, which can significantly affect the quality of patients' lives. We describe a relatively rare adverse effect of amiodarone in our case report of a 61-year-old man, who was electively admitted for implanted cardioverter-defibrillator upgrade. Pronounced grey skin discolouration led us to make a diagnosis of blue-grey syndrome.

Úvod

Amiodaron byl vyvinut v roce 1961 společností Labaz v Belgii chemiky Tondeur a Bino. V první řadě byl využit jako antianginózní od roku 1962. Jako antiarytmikum byl indikován v Evropě od roku 1964 [1]. Při p.o. podávání byl vstřebáván z gastrointestinálního traktu dosti variabilní a pomalé, lék má velmi dlouhý biologický poločas (25–110 dnů). Amiodaron se biotransformuje v játrech na účinné metabolity (N-desethylamiodaron,...) a vylučuje se do žluči, slz a potu. Ledvinami se téměř nevylučuje. Není

dialyzovatelný. Je rozpustný v tucích, ukládá se v řadě tkání, zejména v játrech a plicích. Má přímý toxický účinek na buněčné membrány. Po ukončení terapie přetrvává terapeutický účinek deset dní – jeden měsíc, eliminace pokračuje několik měsíců.

Užívá se k terapii komorových a supraventrikulárních arytmií, fibrilace a flutteru síní. Patří mezi antiarytmika s nejširším spektrem účinků, do III. třídy dle klasifikace Vaughana-Williamse. Snižuje sinusovou automaticitu, která vede k bradykardii nereagující na atropin, zpomaluje sinoatriální i atrioventrikulární převod.

Adresa pro korespondenci: MUDr. Hana Kuncipálová, Kardiologické oddělení, Nemocnice České Budějovice, a.s., B. Němcové 585/54, 370 01 České Budějovice, e-mail: hana.stepnickova@email.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2018.03.003

Obr. 1 – (A) Leden 2009, šedomodré zbarvení obličeje, ušního lalůčku. (B) Hyperpigmentace hřbetu rukou.

Obr. 2 – Duben 2009, přetrvávající hyperpigmentace, fotosenzitivita

Obr. 4 – Únor 2010, vyblednutí

Obr. 3 – Březen 2009, mírné vyblednutí

Amiodaron je kontraindikován u pacientů s alergií na jód (protože amiodaron obsahuje v molekule jód), s poruchami štítné žlázy, u gravidních a kojících žen a u pacientů se závažnými bradykardiemi, pokud nejsou zajištěni kardiostimulátorem, u pacientů se závažnými hypotenzemi nebo se závažnou respirační insuficiencí. Amiodaron nesmí užívat malé děti do tří let. S nasazením amiodaronu musíme být opatrní, pokud pacienti užívají léky, které zvyšují riziko maligních arytmií „torsades de pointes“ (sotalol, některá neuroleptika,...), pokud mají pacienti hypokalemii. Amiodaron má hodně lékových interakcí, může zesílit účinek léků, které jsou metabolizovány přes cytochrom P450 3A4, jako například statiny (při společném užívání je vyšší riziko myalgií), warfarin, teofylin, sildenafil. Grapefruitová šťáva může zvýšit koncentraci amiodaronu v krvi a zesílit jeho nežádoucí účinky.

Nasycovací dávka p.o. je celkem 10 g rozdělená do jednoho až dvou týdnů. Udržovací dávka je v Evropě většinou 200 mg na den. Nežádoucích účinků má amiodaron hodně – jak můžeme vidět v tabulce 1 [2–11].

Obr. 5 – (A) Histologický snímek, z biopsie kůže – březen 2009. (B) Kulatobuněčný zánětlivý infiltrát je č. 2, makrofág s pigmentem je č. 1.

Naše kasuistika se zabývá nežádoucím účinkem amiodaronu u jednoho z našich pacientů, který užíval 200 mg amiodaronu denně po dobu pěti let. Blue-grey syndrom se může vyskytnout u pacientů, kteří užívají amiodarone několik let. Šedomodré zabarvení kůže se vyskytuje převážně na místech kůže, která je vystavena přímému slunečnímu záření. Šedomodré zabarvení není po vysazení léku zcela reverzibilní.

Kasuistika

Jednašedesátiletý obézní hypertonik, vcelku dobře kompenzovaný diabetik 2. typu na dietě, s dyslipidemií, s chronickou ischemickou chorobou srdeční (ICHS), po infarktu myokardu v 54 letech, který byl řešen perkutánní koronární intervencí levé koronární tepny s implantací stentu (1/2002), byl přijat na naše oddělení k plánovému upgrade na dvoudutinový ICD pro ukončení životnosti baterií. Praktický lékař popisoval šedomodré zabarvení kůže pacienta asi nejméně tři roky.

Pacientovi byl nejdříve implantován kardiostimulátor pro syndrom chorého sinu a zástavy sinu v lednu 2002. Časně po dvou týdnech po implantaci kardiostimulátoru byl implantován jeden dutinový kardioverter-defibrilátor pro nově se rozvíjející komorové tachykardie. V roce 2003 měl jeden výboj ICD. Od prosince 2003 začal užívat amiodaron. Od té doby již nebyl zaznamenán žádný výboj ICD.

Následně byl pacient přijat na naše oddělení k plánovanému upgrade na dvoudutinový ICD v lednu 2009. Udával subjektivně dušnost až při větší námaze – asi po vyjití 20 schodů, bez progresu. Neměl žádné námažové bolesti na hrudi, neudával žádné palpitace, žádnou synkopy, cítil se vcelku dobře. Poslední výboj ICD měl v roce 2003. V medicaci užíval pacient metoprolol 200 mg/den, kyselinu acetylsalicylovou 100 mg/den, perindopril 5 mg/den, amiodaron 200 mg/den, atorvastatin 20 mg/den, amlodipin 5 mg/den. Dle echokardiografie srdce popisovány srdeční oddíly bez dilatace, levá komora srdeční bez hypertrofie, bez lokálních poruch kinetiky s EFLK 61 %, s poruchou relaxace. Chlopenní aparát bez hrubých degenerativních změn, bez významnějších chlopenních vad, bez známek klidové plicní hypertenze, bez perikardiálního výpotku, bez patologických nitrosrdečních útvarů. Provedli jsme plánovanou im-

plantaci dvoudutinového ICD, výkon i průběh hospitalizace byly bez komplikací. Pro šedomodré zabarvení obličeje, krku, ušních boltců a hřbetů rukou, které pacient pozoroval asi tři roky, jsme konzultovali dermatology, kteří vyslovili podezření na diagnózu blue-grey syndrom.

V lednu 2009 jsme vysadili pacientovi amiodaron, který byl nasazen v prosinci 2003 po výboji ICD. Pacient obdržel Home Monitoring od firmy Biotronic.

Všechna níže zmíněná provedená dověšetření nás dovedla k diagnóze blue-grey syndrom.

Vyšetření, která jsme provedli v lednu a únoru 2009, abychom zjistili příčinu zabarvení obličeje:

- Laboratorní výsledky z krve a moči:** zjištěna renální insuficience s kreatininem 164 $\mu\text{mol/l}$, ureou 8,9 mmol/l, zvýšená aktivita jaterních enzymů: alaninaminotransferáza 2,82, aspartátaminotransferáza 2,39, gama-glutamyltransferáza 4,94 mmol/l. Ostatní laboratorní náběry byly v normě. (Vyšetření porfyrinů v moči vyšlo negativní – neprokázali jsme tedy porfyrii cutanea, na kterou jsme také pomýšleli.)
 - Spirometrický nález** byl normální.
 - Dle UZ břicha** popisována zvýšená echogenita jater, která nebyla zvětšena, játra bez ložisek, ve žlučníku solitární konkrement o velikosti 16 mm, obě ledviny normální velikosti, slezina nezvětšená.
 - Provedeným CT plic a mediastina** zobrazen plicní emfyzém, v mediastinu jen drobné lymfatické uzliny, bez ložiskových změn v plicním parenchymu, bez pleurálního výpotku. Popisovány dosti výrazné jugulární žíly na krku, jejich ústí a horní dutou žílu nešlo přesně hodnotit pro artefakty četných elektrod.
 - Stenóza horní duté žíly byla poté vyloučena **flebografií obou horních končetin** s podáním kontrastní látky.
 - Při **očním vyšetření** zjištěna na obou očích amiodaronová keratopatie 2. stupně. Pacient subjektivně přiznával asi tři čtvrtě roku zhoršování zraku.
 - Na kožním oddělení** byla pořízena **fotodokumentace** postižených částí těla, v květnu 2009 byla provedena **biopsie z obličeje** pacienta.
- Fotodokumentace z kožního oddělení:** srovnání obr. 1A, 1B, 2–4.

8. **Histologickým vyšetřením vzorků na patologickém oddělení** byly nalezeny makrofágy v horním koriu perivaskulárně, které obsahovaly žluto-hnědo-černý pigment, charakteru lipofuscinu. Pigment nebyl pozitivní ani na železo, ani nešlo o melaninový pigment. Dále byl v horním koriu popisován nepravidelně rozložený velmi mírný kulatobuněčný zánětlivý infiltrát. Epidermis nebyla změněna. Tento typický histologický náleznám potvrdil diagnózu blue-grey syndromu.

Histologické obrazy z patologického oddělení: obr. 5A, 5B.

Tabulka 1 – Nežádoucí účinky amiodaronu

1. Proarytmický účinek (může prodloužit interval QTc, snadněji může vzniknout komorová tachykardie typu „torsade de pointes“).
2. Nejzávažnější bývá postížení plic: alveolitida, pneumonitida, plicní fibróza – většinou při velké kumulativní dávce nad 400/den trvající nad dva měsíce či u starších pacientů s preexistujícím plicním onemocněním. Někdy se může vyvinout i po několika týdnech léčby. Jsou tedy nutné pravidelné kontroly rtg hrudníku a spirometrie jedenkrát za rok, na které se bohužel v ambulantní péči zapomíná.
3. Gastrointestinální potíže: nechutenství, zvracení, zácpa, zvýšení jaterních transamináz (vzácně až hepatitida).
4. Poruchy funkce štítné žlázy (hypo- i hypertyreóza, častěji hypotyreóza): amiodaron je totiž strukturálně podobný jako tyroxin a obsahuje jód.
5. Poruchy vidění: reverzibilní korneální depozita (většinou po užívání amiodaronu déle než šest měsíců, vyskytují se u 90 % pacientů, jsou většinou asymptomatické a nejsou důvodem k vysazení amiodaronu), méně často retrobulbární neuritida, keratopatie.
6. Neurologické potíže: časné (které mohou při udržovací dávce vymizet) a pozdní, patří mezi ně bolesti hlavy, parestezie, třes, ataxie, poruchy spánku, periferní neuropatie.
7. Poruchy krvetvorby: nejčastěji trombocytopenie, neutropenie.
8. Renální postížení
9. Psychiatrické projevy: halucinace, delirium.
10. Genitouretrální postížení: epididymitis, sexuální dysfunkce, impotence.
11. Metabolické změny: zvýšení koncentrace triglyceridů a cholesterolu, zhoršená glukózová tolerance.
12. Muskuloskeletální účinky: svalová slabost, rhabdomyolýza, převážně při interakci s některými léky.
13. Lokální nežádoucí změny – tromboflebitida po parenterálním podání (doporučuje se podávat v infuzi raději s glukózou než s fyziologickým roztokem, na našem pracovišti došlo ke vzniku tromboflebitid častěji při užívání přípravku Sedacoron).
14. Kožní projevy: alergické kožní reakce, fotosenzitivita kůže, modrošedé zbarvení kůže – „blue-grey syndrom“ (hlavně, ale nejenom na sluncem nechráněných místech, je způsobeno akumulací amiodaronu a jeho metabolitu v kůži, většinou není zcela reverzibilní po vysazení amiodaronu), toxická epidermální nekrolýza, padání vlasů, exacerbace psoriázy. Byl zaznamenán i vyšší výskyt bazocelulárního karcinomu.

Kontroly provedené po vysazení amiodaronu:

1. Při kontrolách přístroje v **arytmologické ambulanci v únoru 2009, v červenci 2009 a v únoru 2010** bylo vše v pořádku – výboj ICD pacient neměl, přístroj fungoval správně. Během home monitoringu zachyceny krátké paroxysmy fibrilace síní – zatím zavedená medikace nebyla měněna. **V únoru 2010** byla provedena kontrolní echokardiografie srdce s příznivým nálezem – EFLK 53 %, levostranné oddíly hraniční velikosti, levá komora s lehce hypertrofickým septem, nebyly zaznamenány žádné významnější chlopenní vady, nezachycena významnější plicní hypertenze. Pacient se subjektivně cítil dobře, bez bolestí na hrudi, bez významnější námažové dušnosti, od poslední kontroly přibral na váze 4 kg. V kontrolních laboratorních hodnotách došlo k poklesu kreatininu a urey i jaterních transamináz, koncentrace amiodaronu i desethylamiodaronu v séru již byly negativní, ostatní výsledky včetně hormonů štítné žlázy byly v normě. Pacient užíval tyto léky: warfarin (pro paroxysmální fibrilaci síní), perindopril 10 mg/den, carvedilol 3,125 mg ráno, večer, rilmenidin 1 mg /den, amilorid 2,5 mg/den a hydrochlorothiazid 12,5 mg/den, gliclazid 30 mg/den, allopurinol 100 mg/den.

Poté byl pacient přijat na naše oddělení **k plánované výměně ICD pro expiraci baterie v srpnu 2016** (sedm let po poslední implantaci). Subjektivně se cítil dobře, potíže neudával. Laboratorní hodnoty se ještě vylepšily. Kreatinin a urea byly v normě, jaterní transaminázy poklesly. Užíval tyto léky: warfarin, metoprolol 200 mg/den, perindopril 10 mg/den, amlodipin 5 mg/den, indapamid 2,5 mg/den, levothyroxin 50 µg/den, metformin 1 000 mg/den, gliclazid 30 mg/den, rosuvastatin 10 mg/den. Poslední **ambulantní kontrola na našem oddělení proběhla v lednu 2017**, 69letý pacient se cítil dobře, bez změn.

2. Při kontrolách na dermatologii (v květnu 2009, srpnu 2009, prosinci 2009, únoru 2010) byla provedena **fotodokumentace**. Došlo k příznivému blednutí obličeje, při poslední kontrole v únoru 2010 byla již kůže obličeje růžová, s jen šedavým nádechem, nebylo již patrné šedomodré mramorování, i ložiska na hřbetech rukou vybledla – došlo k dosti významnému zlepšení. Na zlepšení nálezu se také mohlo podílet málo slunečního svitu přes zimu. Pacient se snažil vyhýbat přímému slunci a užíval krémy na doporučení dermatologa.

Diskuse

Tato kasuistika popisuje poměrně vzácný, život neohrožující nežádoucí účinek amiodaronu. Některé nežádoucí účinky neohrožují život, ani nemají vliv na životní prognózu, ale mohou ovlivnit životy našich pacientů.

Náš pacient byl léčen amiodaronem po dobu šesti let, celková dávka amiodaronu byla 438 g. Šedomodré zbarvení vybledlo po 12 měsících po vysazení amiodaronu, vylepšily se renální i jaterní funkce a zlepšila se kvalita života pacienta.

V jiné kasuistice měl závažný blue-grey syndrom 45letý pacient, který užíval amiodaron pro fibrilaci síní.

Hyperpigmentace u něj vymizela po 18 měsících po vysazení amiodaronu [12]. V jiných člancích [13] dva pacienti s blue-grey syndromem (který byl potvrzen histopatologicky) užívali amiodaron přibližně dva roky, celková dávka amiodaronu byla u prvního muže 584 g a u druhého muže 365 g. Oběma pacientům byly doporučeny aplikace opalovacích krémů na místa hyperpigmentace a lokální depigmentační terapie a amiodaron byl nahrazen jiným antiarytmikem. Při kontrole po dvou měsících u obou mužů hyperpigmentace významně vybledly. Nicméně někteří pacienti nemohou amiodaron vysadit jako 55letá žena v jiné kasuistice [14], která užívala amiodaron pro závažné arytmie přibližně deset let. Pacientka měla hyperpigmentace na obličeji, které ji stigmatizovaly. Na hyperpigmentace na místech její kůže vystavené slunci byl použit Q-přepínávací rubínový laser a během čtyř týdnů hyperpigmentace vymizely bez nežádoucích účinků laserové terapie. Laserovou terapii pacientka dobře snášela a pigmentace se neobjevily během sledovaného období jednoho roku. Jiný 48letý pacient užíval amiodaron tři roky (celková dávka byla 330 g), trpěl hyperpigmentací kůže více než jeho srdečním onemocněním, proto mu byl amiodaron vysazen a pacient podstoupil úspěšnou laserovou léčbu Q-switched rubínovým laserem [15,16].

U pacientů mladších 60 let snadněji vzniká fotosenzitivita kůže a šedomodré zabarvení kůže při terapii amiodaronem než u starších pacientů. Fotosenzitivita kůže při léčbě amiodaronem se vyskytuje u více než 50 % pacientů léčených amiodaronem, redukce dávky amiodaronu a opalovací krémy mohou zmírnit tyto příznaky. Nicméně fotosenzitivita se časem snižuje [17]. Šedomodré zabarvení kůže se objevuje u 2–24 % pacientů dlouhodobě léčených amiodaronem. Mezi faktory ovlivňující častější výskyt šedomodrého zabarvení kůže patří nízký věk pacienta, celková dávka amiodaronu, trvání léčby amiodaronem, rychlost metabolismu amiodaronu a závisí i na tom, jak často a v jaké míře jsou pacienti vystaveni slunečnímu záření [16].

Depozita v kůži se objevují od 7 do 60 měsíců po zahájení terapie amiodaronem. Hyperpigmentace většinou vyblednou během jednoho roku po vysazení amiodaronu. Hyperpigmentace nemají vliv na životní prognózu pacienta, ale na kvalitu jeho života. Jediná známá terapie na hyperpigmentaci způsobenou amiodaronem je přerušit léčbu a amiodaron vysadit. I po vysazení ale může hyperpigmentace přetrvávat i déle než dva roky. Jsou známy i případy, že hyperpigmentace přetrvávala stále i po vysazení amiodaronu. Pacientům s blue-grey syndromem je doporučeno aplikovat na kůži vystavenou slunci opalovací krémy a kryt postižená místa oblečením [18]. Přesný mechanismus, kterým amiodaron způsobuje hyperpigmentaci kůže, zůstává kontroverzní, ale zahrnuje lékem indukovanou lipidózu, fotosenzitivní reakci při účinku ultrafialového záření a leukocytoklastickou vaskulitidu [19].

V diferenciální diagnostice hyperpigmentací je třeba vyloučit jiné léky, nedostatečnost nadledvin, poruchy ukládání železa a mědi, těžké kovy, kožní metastázy melanomu, které se mohou prezentovat jako generalizovaná melanóza (fotosenzitivní hyperpigmentace) [17].

Myslím, že můžeme očekávat méně případů blue-grey syndromu díky novým metodám léčby srdečních arytmí, jako jsou radiofrekvenční katérové ablace.

Závěr

Pro nežádoucí účinky amiodaronu musíme vždy pečlivě zvážit přínos užívání amiodaronu. Pokud se nežádoucí účinky u pacienta objeví, měli bychom pacientovi nabídnout jiné možnosti léčby jeho arytmie.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů.

Financování

Žádné.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Autoři prohlašují, že článek byl psán v souladu s etickými standardy.

Informovaný souhlas

Nebyl nutný.

Literatura

- [1] <http://en.wikipedia.org/wiki/Amiodarone>.
- [2] G.B. Jiranská, O. Jiranský, P. Vávra, M. Branny, Nežádoucí účinek amiodaronu, Klinická farmakologie a farmacie 18 (2004) 171–174.
- [3] <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
- [4] B.G. Katzung, Základní & klinická farmakologie, H&H, Praha, 1994.
- [5] L. Greene, L. Graham, A. Werner, et al., Toxic and therapeutic effects of amiodarone in treatment of cardiac arrhythmias, Journal of the American College of Cardiology 2 (1983) 1114–1128.
- [6] M. Jafari-Fesharaki, Adverse effects of amiodarone, Pace 21 (1998) 108–120.
- [7] <http://www.medscape.com/druginfo/>.
- [8] J.S. Wilson, J.P. Podrid, Side effect of amiodarone, American Heart Journal 121 (1991) 158–171.
- [9] A.E. Raeder, J.P. Podrid, B. Lown, Side effects and complications of amiodarone therapy, American Heart Journal 109 (1985) 975–983.
- [10] S.J. Connolly, Evidence based analysis of amiodarone efficacy and safety, Circulation 100 (1999) 2025–2034.
- [11] B.E. Stähli, S. Schwab, Amiodarone-induced skin hyperpigmentation, Quarterly Journal of Medicine 104 (2011) 723–724.
- [12] J.L. Blackshear, H.W. Randle, Reversibility of blue-gray cutaneous discoloration from amiodarone, Mayo Clinic Proceedings 66 (1991) 721–726.
- [13] V. Patrascu, F. Delcea, R. Ciurea, A.-O. Enache, Amiodarone-induced skin pigmentation: two clinical cases, Romanian Journal of Clinical and Experimental Dermatology 3 (2016) 128–134.
- [14] C.B. Zachary, D.N. Slater, D.W. Holt, et al., The pathogenesis of amiodarone-induced pigmentation and photosensitivity, British Journal of Dermatology 110 (1984) 451–456.
- [15] S. Karrer, U. Hohenleutner, R.-M. Szeimies, et al., Amiodarone-induced pigmentation resolves after treatment with the Q-switched ruby laser, Archives of Dermatology 135 (1999) 251.
- [16] A. Wiper, D.H. Roberts, M. Schmitt, Amiodarone-induced skin pigmentation: Q-switched laser therapy, an effective treatment option, Heart 93 (2007) 15.
- [17] <https://www.racgp.org.au/afp/2013/may/facial-discolouration/>.
- [18] U. Jolly, G. Klein, Clinical images: blue man syndrome, Canadian Medical Association Journal 188 (2016) 604.
- [19] A. Ammoury, S. Michaud, C. Paul, et al., Photodistribution of blue-grey hyperpigmentation after amiodarone treatment: molecular characterization of amiodarone in the skin, Journal of the American Medical Association: Dermatology 144 (2008) 92–96.

Z anglického originálu online verze článku přeložila autorka.