

LE MOSTARDE AZOTATE E FENTANYL NELLA ONCOLOGIA PNEUMOLOGICA: LA POSSIBILE “TEMPESTA PERFETTA”

Vincenzo Valenzi, Cosimo Loré
pubblicato in: scienze-forensi.it

Nel paziente oncologico affetto da tumore polmonare la gestione farmacologica è necessariamente complessa. La malattia neoplastica può compromettere gli scambi gassosi, ridurre la riserva respiratoria e determinare una condizione di vulnerabilità dell'apparato cardiopolmonare. A questo quadro possono aggiungersi gli effetti delle terapie antineoplastiche e quelli dei farmaci utilizzati per il controllo del dolore. In tale contesto merita particolare attenzione la possibile convergenza di due meccanismi farmacologici profondamente differenti: da una parte la citotossicità degli agenti alchilanti appartenenti al gruppo delle "mostarde azotate" e dall'altra la depressione del sistema respiratorio indotta dagli oppioidi, quali il fentanyl. Non si tratta di una semplice interazione farmacologica diretta ma di una sommazione di effetti collaterali in un possibile scenario fisiopatologico di "tempesta perfetta" nel quale un danno polmonare indotto dalla terapia e una riduzione della ventilazione possono sommarsi, riducendo ulteriormente la riserva respiratoria del paziente con squilibrio rilevante.

La conseguenza potenziale è una spirale in cui ipossia, alterazioni degli scambi gassosi, depressione ventilatoria e danno cellulare possono alimentarsi reciprocamente.

La tossicità delle mostarde azotate.

Le mostarde azotate comprendono farmaci antineoplastici appartenenti alla classe degli agenti alchilanti. Tra i composti o i farmaci correlati a questo gruppo rientrano mecloretamina, ciclofosfamide e ifosfamide, sebbene i singoli medicinali presentino caratteristiche farmacologiche, indicazioni e profili di tossicità differenti. Il loro principale meccanismo citotossico consiste nella capacità, diretta o attraverso metaboliti attivi, di modificare covalentemente il DNA. L'alchilazione delle basi nucleotidiche può produrre alterazioni strutturali e, in determinate condizioni, legami crociati tra filamenti di DNA. Il risultato è l'interferenza con processi fondamentali quali replicazione e trascrizione. La cellula che non riesce a riparare adeguatamente queste lesioni può andare incontro ad arresto del ciclo cellulare, apoptosi o, in presenza di danno grave, necrosi, il che esprime la drammatica rilevanza della vicenda.

Questo meccanismo spiega anche la particolare vulnerabilità dei tessuti caratterizzati da elevata attività proliferativa. Midollo osseo, mucose e apparati ad alto turnover cellulare possono risentire significativamente dell'esposizione agli agenti citotossici. Il danno non è però necessariamente limitato alle cellule tumorali. Ecco che la selettività della chemioterapia deriva infatti soprattutto dalla maggiore vulnerabilità delle cellule neoplastiche, non da una assoluta specificità nei loro confronti...

Il polmone come organo bersaglio.

La tossicità polmonare rappresenta un problema clinico particolarmente delicato perché il polmone dispone di una riserva funzionale limitata nel paziente già affetto da una neoplasia toracica. La ciclofosfamide, per esempio, può essere associata, seppure non frequentemente, a manifestazioni polmonari che comprendono forme infiammatorie e, in alcuni casi, interstiziali o fibrotiche. Anche l'ifosfamide può determinare tossicità sistemiche e polmonari, mentre il profilo della mecloretamina è differente e deve essere valutato in relazione alla modalità di esposizione. È inoltre importante distinguere la somministrazione terapeutica sistemica dall'esposizione diretta per inalazione: quest'ultima può provocare un danno locale estremamente grave, ma non rappresenta la normale modalità di impiego oncologico di questi farmaci. Quando si verifica un danno polmonare significativo, l'alterazione dell'epitelio alveolare e dell'interstizio può compromettere la diffusione dell'ossigeno. Infiammazione, aumento della permeabilità vascolare ed edema possono ulteriormente modificare il rapporto ventilazione/perfusione. Il risultato può essere la riduzione dell'efficienza degli scambi gassosi e, in quadri severi, un'insufficienza respiratoria.

Il secondo elemento: la depressione respiratoria da fentanyl.

Il fentanyl agisce prevalentemente attraverso i recettori μ -oppioidi. È un analgesico molto potente, ampiamente utilizzato anche in ambito oncologico per il trattamento del dolore intenso. Uno degli effetti avversi più importanti degli oppioidi è la depressione respiratoria. L'attivazione dei recettori μ presenti nel sistema nervoso centrale riduce la risposta dei centri respiratori agli stimoli che normalmente aumentano la ventilazione, in particolare all'incremento della pressione parziale di anidride carbonica. La respirazione può quindi diventare più lenta e superficiale. Nei casi più gravi possono comparire ipoventilazione marcata, apnea, aumento della PaCO_2 e conseguente acidosi respiratoria. Il rischio aumenta in presenza di fattori predisponenti: dosi elevate, incremento rapido della dose, alterazioni della funzione respiratoria, età avanzata e associazione con altri farmaci depressori del sistema nervoso centrale. Nel paziente pneumologico oncologico questo aspetto assume un'importanza particolare. Una persona con una riserva ventilatoria già ridotta può tollerare meno efficacemente una diminuzione della ventilazione alveolare.

Quando i due meccanismi possono convergere.

È proprio in questa possibile convergenza che può essere collocata, metaforicamente, la “tempesta perfetta”. Da un lato, un eventuale danno polmonare correlato alla terapia può ridurre la capacità dell'apparato respiratorio di garantire scambi gassosi efficienti. Dall'altro, la depressione respiratoria provocata dal fentanyl può diminuire la ventilazione alveolare con peggioramento di non poco conto.

I due fenomeni sono fisiopatologicamente differenti, ma possono avere una conseguenza comune: una riduzione della disponibilità di ossigeno tissutale.

Se il polmone è già compromesso, una riduzione della ventilazione può determinare una caduta più significativa della saturazione rispetto a quanto avverrebbe in un soggetto con normale riserva respiratoria. L'ipossiemia, a sua volta, aumenta lo stress metabolico cellulare.

I tessuti maggiormente vulnerabili possono sviluppare una progressiva disfunzione mitocondriale e una riduzione della produzione aerobica di ATP. Nei quadri estremi, la compromissione energetica può contribuire alla perdita dell'integrità cellulare. Il rischio, ovviamente, dipende dai singoli farmaci utilizzati, dalla dose, dalle condizioni cliniche, dalla funzione respiratoria di partenza e dalla presenza di altre terapie concomitanti.

Dall'ipoventilazione all'acidosi.

Uno degli aspetti caratteristici della depressione respiratoria da oppioidi è l'aumento della CO₂. Se la ventilazione alveolare diminuisce in modo significativo, l'organismo non riesce a eliminare adeguatamente l'anidride carbonica. Si sviluppa quindi ipercapnia, accompagnata da una riduzione del pH ematico: è la cosiddetta acidosi respiratoria. L'ipossiemia e l'ipercapnia possono contemporaneamente aggravare la compromissione delle funzioni cardiovascolari e neurologiche.

Nei casi di depressione respiratoria grave e non trattata, la progressione può arrivare all'arresto respiratorio, seguito da arresto cardiocircolatorio. Va specificato che il fentanyl non provoca necessariamente, da solo, un "collasso cardiocircolatorio", nel paziente trattato correttamente: il problema emerge quando la depressione respiratoria diventa significativa o quando esistono condizioni che ne aumentano il rischio.

Il ruolo dell'infiammazione e dell'edema polmonare.

Nel caso di una significativa tossicità polmonare da farmaci citotossici, l'infiammazione può diventare un ulteriore elemento di compromissione. L'alterazione della barriera alveolo-capillare può favorire il passaggio di liquidi e mediatori infiammatori nello spazio interstiziale e alveolare. Nei quadri più severi può instaurarsi un danno polmonare acuto con grave alterazione degli scambi gassosi. In presenza di una simile condizione, qualsiasi ulteriore riduzione della ventilazione rappresenta un fattore potenzialmente sfavorevole.

È quindi possibile immaginare una sequenza fisiopatologica: *danno polmonare → riduzione degli scambi gassosi → riduzione della riserva respiratoria → depressione ventilatoria → ipossiemia/ipercapnia → ulteriore sofferenza sistemica*. Questa rappresentazione rende comprensibile il significato della metafora della "tempesta perfetta": non un'interazione chimica diretta tra i due farmaci, ma la possibile sovrapposizione di due vulnerabilità fisiologiche.

Una questione di particolare rilevanza nel paziente oncologico.

Il paziente con tumore polmonare può presentare contemporaneamente ostruzione bronchiale, alterazioni della ventilazione, versamento pleurico, metastasi, infezioni, anemia, alterazioni cardiovascolari e riduzione della riserva funzionale.

In tale scenario anche una variazione relativamente modesta della ventilazione può avere conseguenze maggiori rispetto a quelle osservabili in un individuo sano. Per questo motivo la valutazione del rischio non dovrebbe limitarsi alla singola molecola, ma considerare l'intero quadro clinico: funzione respiratoria, saturazione, stato neurologico, funzione renale ed epatica, terapia analgesica, eventuale uso di altri depressori del sistema nervoso centrale e caratteristiche della terapia antineoplastica.

Prevenire la “tempesta”.

Il concetto più importante è riconoscere precocemente le condizioni nelle quali la combinazione di fattori può diventare pericolosa. La titolazione individuale dell'oppioide, la rivalutazione della risposta analgesica, il controllo della sedazione e della frequenza respiratoria e, nei pazienti a rischio, il monitoraggio dell'ossigenazione e della ventilazione costituiscono elementi essenziali della sicurezza terapeutica. Allo stesso modo, la comparsa di dispnea nuova o progressiva, tosse, desaturazione o alterazioni radiologiche durante una terapia antineoplastica deve indurre a considerare anche una possibile tossicità farmacologica, dopo avere escluso le numerose altre cause possibili nel paziente oncologico.

Conclusione.

Mostarde azotate e fentanyl agiscono attraverso meccanismi profondamente diversi: le prime esercitano un'azione citotossica attraverso il danno al DNA e possono, in specifiche circostanze, contribuire a un danno polmonare; il secondo agisce sul sistema nervoso centrale e può deprimere la ventilazione. La loro associazione non è automaticamente definibile come una combinazione tossica, tuttavia, quando un polmone già vulnerabile subisce un danno significativo e contemporaneamente la ventilazione viene depressa, le due condizioni possono convergere sul medesimo bersaglio fisiologico: l'ossigenazione dell'organismo. È in questo punto di convergenza che la metafora della “tempesta perfetta” acquista il suo significato clinico: non come effetto obbligato dell'associazione, ma come scenario nel quale citotossicità, danno polmonare, ipoventilazione, ipossiemia e ipercapnia possono sommarsi, riducendo rapidamente la capacità dell'organismo di compensare con effetti potenzialmente letali.

Lecito quindi in un ambito tossicologico affermare che citotossicità e depressione respiratoria posson convergere come verificato e attestato in questo nostro studio.