

EVANGELISTI L.(\*), GUERRINI T.(\*)

## **Implicazioni Medico-Legali in un Caso di Infarto Miocardico Acuto dopo Iniezione Retrobulbare di Desmopressina in Paziente con Neuropatia Ottica Anteriore Ischemica non Arteritica: Eccezionale Coincidenza o Correlazione Causale?**

Lavoro presentato al XII Congresso Nazionale COMLAS. Bologna, 24,25 e 26 Ottobre 2013.  
Paper presented at the XII National Meeting of COMLAS. Bologna, Italy, Oct. 24,25,26 2013.

Terzo Classificato al Premio Stefano Jourdan 2013.

*\*Medico Specializzando, Scuola di Specializzazione in Medicina Legale, Dipartimento di Patologia chirurgica, medica, molecolare e dell'area critica, Università di Pisa*

**Abstract: Fatal Acute Myocardial Infarction after Desmopressin and Steroids Retrobulbar Injection.** Anterior ischemic optic neuropathy is a multifactorial disease caused by insufficient blood supply of the optic nerve's head. Non arteritic ischemic optic neuropathy (NA-AION) is one of the most common causes of sudden visual loss in population over 55 years. Management of NA-AION is still subject matter of discussion. So far, no treatment has shown really effectiveness on visual loss in adequate clinical trial, although benefits of steroid therapy are widely studied in the literature.

We report on a 60-years old man, affected by NA-AION, who developed fatal acute myocardial infarction after retrobulbar injection of steroids and desmopressin. Forensic autopsy showed severe atherosclerosis of coronary arteries and a narrowing atherosclerotic plaque with a fresh thrombus in the left anterior descending artery. We suggest some possible pathogenetic mechanisms explaining the cardiovascular event. Firstly, vagal reaction to retrobulbar injection was excluded because of the symptoms and signs presented; then we discuss a possible role of desmopressin in triggering the fatal event, since the pro-thrombotic role of desmopressin is reported in literature; the third hypothesis concerns stress-related acute myocardial infarction, due to invasive procedure of drug administration. Issues about medical liability and off-label use of drugs are also analyzed.

**Riassunto:** La neuropatia ottica anteriore ischemica è un patologia di origine multifattoriale, che determina ischemia del tratto più anteriore (testa) del nervo ottico. La forma non-arteritica, definita dall'acronimo NA-AION (Non Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy) rappresenta una delle principali cause di perdita del visus nella popolazione con più di 55 anni. Sebbene vi siano numerose evidenze circa l'utilità della somministrazione di corticosteroidi, il trattamento della NA-AION non risulta ad oggi precisamente definito e rimane oggetto di discussione tra gli specialisti del settore. Nel presente lavoro riportiamo il caso di un uomo di 60 anni con diagnosi di NA-AION, trattato con iniezione retrobulbare di corticosteroidi e desmopressina, che ha sviluppato, dopo un breve lasso di tempo dalla somministrazione della terapia, un infarto miocardico acuto ad esito fatale. L'esame autoptico ha mostrato un cuore di normale peso e volume, con albero coronarico interessato da numerose placche aterosclerotiche e notevole restringimento dei lumi vasali. Gli esami istologici hanno confermato la presenza di una placca aterosclerotica stenosante complicata da trombosi, situata

a livello del ramo discendente anteriore della coronaria sinistra. Data la “cronologia perfetta” tra iniezione, sviluppo della trombosi coronarica, sintomatologia acuta e morte è quanto mai difficile escludere una dipendenza causale tra procedura e decesso, per cui sono state proposte alcune possibili ipotesi patogenetiche: la prima relativa ad una eventuale reazione vagale data da uno stimolo su una zona altamente riflessogena come il bulbo oculare; la seconda incentrata su un possibile ruolo scatenante della desmopressina nell’insorgenza della trombosi coronarica; è stata infine studiata la possibilità di un evento cardiovascolare determinato da un fattore stressogeno quale una via di somministrazione decisamente inusuale e invasiva. Oltre alle ipotesi patogenetiche prospettate a nostro avviso la vicenda presenti ulteriori aspetti di grande rilievo medico-legale, in tema di liceità di un trattamento farmacologico off-label.

## **Introduzione**

La neuropatia ottica anteriore ischemica è un patologia di origine multifattoriale, che determina ischemia del tratto più anteriore (testa) del nervo ottico. E’ distinta in una forma non-arteritica (NA - AION, Non-Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy), più comune, su base aterosclerotica, ed una forma meno frequente, associata all’arterite di Horton, che riconosce un’eziologia infiammatoria<sup>1</sup>.

La forma non-arteritica rappresenta una delle principali cause di perdita del visus nella popolazione con più di 55 anni. La sintomatologia è caratterizzata da perdita improvvisa del visus, spesso al risveglio mattutino, non associata a dolore, talvolta con relativo risparmio della visione centrale. I fattori di rischio comprendono l’aterosclerosi, il diabete, l’ipercolesterolemia e l’ipertensione arteriosa. Alcuni studi hanno suggerito l’associazione con altre condizioni patologiche quali l’ipotensione notturna, l’anemia, l’iperomocisteinemia, la sindrome delle apnee ostruttive del sonno ed alcune copagulopatie<sup>2</sup>.

Da un punto di vista istologico, la NA-AION è caratterizzata da ischemia delle porzioni prelaminari e laminari del nervo ottico, irrorato in questo tratto dalle arterie ciliari posteriori<sup>3</sup>.

Il trattamento della NA-AION risulta particolarmente complesso e rimane ad oggi oggetto di discussione tra gli specialisti del settore. Le possibilità terapeutiche maggiormente studiate sono il trattamento con corticosteroidi e l’uso della cardioaspirina. Il razionale alla base dell’utilizzo di corticosteroidi è costituito principalmente dalla loro azione antiedemigena: poiché l’insulto ischemico determina importante edema del nervo ottico, con conseguente compressione dei capillari ed ulteriore compromissione del flusso ematico, la precoce riduzione dell’edema stesso dovrebbe consentire il miglioramento del circolo locale e dunque del visus<sup>4</sup>. L’utilizzo della cardioaspirina è stato

suggerito a scopo preventivo in considerazione di una patogenesi tromboembolica della NA-AION; alcuni studi non hanno tuttavia dimostrato benefici a lungo termine della terapia con cardioaspirina nel ridurre il rischio di sviluppare la malattia <sup>4</sup>.

### **Case Report**

Si segnala il caso di un paziente di 60 anni, apparentemente sano, con anamnesi negativa per patologie cardiovascolari, che fu trasportato al Pronto Soccorso a causa di una improvvisa perdita del visus in occhio sinistro, lamentata al momento del risveglio mattutino. L'esame del fondo dell'occhio mostrò la presenza di un disco ottico iperemico ed edematoso, con importante rigonfiamento focale; all'esame del campo visivo fu riscontrato uno scotoma relativo inferiore altitudinale. Gli esami di laboratorio documentarono una VES di 20 mm/h e livelli di fibrinogeno e proteina C reattiva nella norma., per cui fu posta diagnosi di NA-AION. Il paziente fu poi trattato con iniezione retrobulbare di betametasone (2mg) e desmopressina (2 mcg), somministrati separatamente uno dopo l'altro. Non è ricavabile dalla documentazione il volume totale di farmaco somministrato né la dimensione dell'ago utilizzato; non sono documentate eventuali somministrazioni di altri farmaci prima del trattamento, né l'esecuzione di indagini finalizzate allo studio dell'apparato cardiovascolare. La procedura fu comunque portata a termine senza complicanze. Alcuni minuti più tardi il paziente iniziò a presentare dolore toracico, dispnea e sudorazione algida, accompagnati da grave ipotensione e sottoslivellamento del tratto ST all'elettrocardiogramma. Nonostante le manovre di rianimazione cardiopolmonare messe in atto, l'uomo andò incontro ad exitus.

L'esame autoptico eseguito sulla salma ha mostrato un cuore di normale peso (350 g) e volume con albero coronarico interessato da numerose placche aterosclerotiche e notevole restringimento dei lumi vasali. E' stata poi riscontrata stasi poliviscerale e lieve edema a carico dei polmoni. A carico dell'occhio sinistro non sono stati riscontrati segni di emorragia retrobulbare. Gli esami istologici hanno confermato la severa aterosclerosi di una placca aterosclerotica stenosante complicata da trombosi, situata a livello del ramo discendente anteriore della coronaria sinistra; si sottolinea altresì che non sono stati rilevati segni di alterazioni miocitarie precoci. La formazione trombotica rilevata ha caratteristiche di recente insorgenza, con importante componente eritrocitaria.

La causa del decesso è stata dunque attribuita ad un infarto miocardico acuto, determinato da trombosi su placca aterosclerotica dell'arteria coronaria di sinistra.

## **Discussione**

Data la "cronologia perfetta" tra iniezione, sviluppo della trombosi coronarica, sintomatologia acuta e morte, è quanto mai difficile escludere una dipendenza causale tra procedura e decesso. Più complessa rimane la comprensione dell'esatto meccanismo patogenetico, in relazione al quale sono state vagliate tre possibili ipotesi.

In prima battuta è stato ipotizzata l'insorgenza di una reazione vagale allo stimolo portato su una zona altamente riflessogena come il bulbo oculare; tale meccanismo è stato tuttavia escluso, in quanto non in accordo con la sintomatologia manifestata dal paziente, che non ha presentato bradicardia né episodi sincopali o pre-sincopali.

Come seconda ipotesi patogenetica è stato studiato un possibile ruolo del farmaco somministrato (desmopressina) nel determinismo dell'evento.

La desmopressina è un analogo di sintesi dell'ormone ipofisario vasopressina (ADH). Oltre all'azione antidiuretica, la desmopressina agisce anche come anti-emorragico: induce infatti il rilascio del fattore di Von Willebrandt e del fattore VIII dalle cellule endoteliali; determina inoltre un incremento dell'attivazione e adesione delle piastrine. Per la sua azione antidiuretica la desmopressina è utilizzata per la terapia del diabete insipido di origine centrale; l'azione antiemorragica risulta invece particolarmente utile nei pazienti affetti da emofilia A in forma lieve e da malattia di Von Willebrandt di tipo 1, sia per ridurre i tempi di sanguinamento in caso di emorragie acute, sia a fini preventivi, prima di interventi chirurgici, durante il parto o per procedure anche minori (ad esempio odontoiatriche) a rischio di emorragia<sup>5,6</sup>. Il farmaco è disponibile in formulazioni per iniezione endovenosa e sottocutanea, per somministrazione orale e intranasale.

Le prime segnalazioni relative a insorgenza di eventi trombotici dopo somministrazione di desmopressina risalgono agli anni '80 ed includono sindromi coronariche, infarto del miocardio ed accidenti cerebrovascolari<sup>7,8,9</sup>.

Le segnalazioni più recenti riguardano un caso di trombosi addominale dopo somministrazione di desmopressina per via orale<sup>10</sup> ed un caso di infarto acuto del miocardio verificatosi dopo iniezione di desmopressina a scopo preventivo

in una paziente di 55 anni affetta da granulomatosi di Wegener che doveva sottoporsi ad una biopsia renale<sup>11</sup>. Il meccanismo attraverso cui la desmopressina può innescare il processo trombotico è probabilmente riconducibile al rilascio del fattore VIII e del fattore di Von Willebrandt, oltre che all'incremento dell'adesione piastrinica. E' del tutto ragionevole supporre che il rischio di eventi trombotici sia maggiore in pazienti con fattori di rischio pre-esistenti (aterosclerosi, diabete mellito, ecc.).

Nel caso segnalato nel presente studio, l'esame autoptico ha dimostrato la presenza di un rilevante fattore di rischio (ancorché misconosciuto) per trombosi coronarica, rappresentato da una importante coronarosclosi; in considerazione del potenziale trombotico della desmopressina è possibile ipotizzare un ruolo "trigger" del farmaco nella genesi della trombosi acuta sviluppata dal paziente.

Sebbene suggestiva, tale ipotesi rimane al momento difficilmente dimostrabile in concreto. Analizzando i dati del nostro case-report e quelli dalla letteratura internazionale, si è osservato che la dose somministrata al paziente con NA-AION è stata notevolmente inferiore (2 mcg) rispetto a quelle segnalate in letteratura in casi analoghi (0,19 mcg/kg in infusione continua per 30 minuti)<sup>8</sup>; si è trattato inoltre di una via di somministrazione del tutto inusuale (iniezione retrobulbare) mentre gli altri casi in cui si sono verificati eventi avversi sono tutti relativi a somministrazione per via endovenosa o in un unico caso, per via orale. Si sottolinea comunque che secondo alcuni studi su modelli animali presenti in letteratura, tra le varie modalità di somministrazione oculare dei farmaci, la via retrobulbare è quella che presenta il maggiore assorbimento sistemico<sup>12</sup>.

In ultimo, si è ipotizzata l'insorgenza di un evento cardiovascolare scatenato da un fattore stressante, rappresentato dalla particolare modalità di somministrazione della terapia, per via retrobulbare; in considerazione delle note correlazioni tra la risposta allo stress e l'insorgenza di infarto miocardico<sup>13.14</sup> tale meccanismo patogenetico risulta decisamente verosimile, in relazione alla elevata invasività della procedura.

Oltre alle ipotesi patogenetiche prospettate, a nostro avviso la vicenda presenti ulteriori aspetti di rilievo medico-legale, legati alla procedura terapeutica adottata per trattare la patologia presentata dal paziente.

L'utilizzo della desmopressina per il trattamento della NA-AION e la modalità di somministrazione intraoculare di questo farmaco costituiscono certamente un approccio terapeutico del tutto inusuale. Un'ipotesi probabile è che il razionale d'uso sia basato su modelli sperimentali animali, che dimostrano un'azione vasodilatante sulle arterie ciliari del cane da parte della desmopressina<sup>15</sup>,

mediante il legame ai recettori di tipo 1 e induzione del rilascio di ossido nitrico, noto vasodilatatore. Il rilassamento arterioso dovrebbe incrementare la permeabilità vascolare e facilitare il riassorbimento dell'edema del disco ottico. Come già ribadito in precedenza l'approccio terapeutico al paziente con NA-AION è ancora oggetto di discussione tra gli specialisti, fatta eccezione per una maggiore uniformità di vedute circa l'utilità dei corticosteroidi; gli altri tipi di trattamento risultano non suffragati da un accettabile grado di evidenza scientifica. L'uso della desmopressina per la terapia della NA-AION non risulta segnalato in precedenza né esistono studi clinici in merito.

Emerge dunque un'importante criticità relativa all'utilizzo di un farmaco al di fuori delle indicazioni terapeutiche (off-label). Come noto, l'uso "off-label" dei farmaci si riferisce all'utilizzo in un ambito clinico o per uno scopo terapeutico non compreso all'interno della scheda di registrazione del farmaco stesso. Alcuni esempi sono rappresentati da uso per indicazioni, fasce di età, dosaggi o vie di somministrazione diverse da quelle approvate dalle autorità competenti<sup>16</sup>. La prescrizione di terapie off-label viene effettuata in diversi ambiti specialistici (soprattutto in campo oncologico, psichiatrico e reumatologico), tuttavia porta con sé una serie di problematiche cliniche, etiche e di sicurezza<sup>17</sup>. La European Medicine Agency ha riservato un'attenzione particolare al problema in occasione della stesura del New European Pharmacovigilance Legislation<sup>18</sup>. In Italia l'argomento è disciplinato da una precisa normativa (ci si riferisce in particolare alla legge 94/1998 ed alla successiva legge 244/2007) in cui viene enfatizzata l'importanza di una completa ed esaustiva informazione al paziente circa le modalità della terapia ed i possibili rischi e benefici, nonché dell'acquisizione del consenso informato, come ribadito nella sentenza n. 37077 del 30/09/2008 della Cassazione Penale Sez. IV "... Anche la L. 8 aprile 1998, n. 94, (c.d. legge Di Bella ...), all'art. 3, comma 2, citato dai Giudici di merito e riferibile a qualunque prescrizione off label - pone la presenza del *consenso informato* del paziente tra i presupposti di liceità del trattamento... ". Vale la pena sottolineare inoltre che nel passaggio da primo al secondo testo legislativo si è passati dalla possibilità di prescrizioni off-label basate su lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate, si ad una concezione più restrittiva, per cui viene richiesta la presenza di dati circa la plausibilità e la sicurezza del farmaco dimostrata da studi clinici di fase seconda.

Da tali disposizioni legislative e dalle varie direttive emanate a livello regionale e locale sul tema delle prescrizioni di farmaci off-label, discendono profili di responsabilità sanitaria legati alla violazione di dette disposizioni che dall'eventuale danno subito dal paziente sottoposto a terapia off-label.

Nel caso esposto nella presente relazione non è stato possibile rintracciare un modulo di consenso informato, né è emersa una compiuta informazione al paziente. L'utilizzo della desmopressina al di fuori delle indicazioni terapeutiche non risulta essere stato sottoposto all'approvazione del comitato etico locale né inserito in un programma di sperimentazione clinica. Alla somministrazione del farmaco, peraltro per una via inusuale (iniezione retrobulbare) è seguito un evento avverso costituito da trombosi coronarica acuta e decesso repentino. Indipendentemente dalla validità dell'ipotesi patogenetica, si configurano dunque importanti implicazioni in tema di responsabilità sanitaria.

### **Bibliografia**

1. Atkins EJ, Bruce BB, Newman NJ, Biousse V. "Treatment of nonarteritic ischemic optic neuropathy". *Surv Ophthalmol* 2010;55:47-63.
2. Worrall BB, Moazami G, Odel JG, Behrens MM. Anterior ischemic optic neuropathy and activated protein C resistance. A case report and review of the literature. *J Neuroophthalmol* 1997;17:162-5.
3. Arnold AC. Pathogenesis of anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol* 2003;23:157-163
4. Hayreh S.S. "Ischemic optic neuropathies- where are we now?" *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013 251: 1873-1884
5. Leissingner C, Carcao M, Gill C, Journeycake J, Singleton T, Valentino L. "Desmopressin (DDVAP) in the management of patients with congenital bleeding disorders" *Haemophilia* 2013; 1-10
6. Franchini M, Lippi G. The use of desmopressin in acquired haemophilia A: a systematic review. *Blood Transfus.* 2011 Oct;9(4):377-82
7. [No author listed] Desmopressin and arterial thrombosis. *Lancet* 1989;1:938-9. doi:10.1016/S0140-6736(89)92514-2
8. O'Brien JR, Green PJ, Salmon G et al., Desmopressin and myocardial infarction. *Lancet* 1989;1:664-5. doi:10.1016/S0140-6736(89)92161-2
9. Bond L, Bevan D. "Myocardial infarction in a patient with hemophilia treated with DDAVP" *N Eng J Med* 1988;318:121. [PubMed: 3336392]
10. Schrijver EJM, Deenik W, Chon H, et al., "An unusual case of abdominal arterial thrombosis in a young woman using desmopressin" *Clin Biochem* 2012;45:185-7

11. Pape E, Benè J, Buchdahl AL, Gautier S, Hatron PY, Lambert M. Desmopressin-related myocardial infarction in a patient with Wegener's granulomatosis: a case report and review of the literature" *J Mal Vasc* 2013, Feb; 38 (1); 43-6
12. Sasaki H., Kashiwagi S. et al. "Drug absorption behaviour after priocular injections" *Biol Pharm Bull* 1999, Sep 22(9); 956-60
13. Schwartz BG, French WJ, Mayeda GS, Burstein S, Economides C, Bhandari AK, Cannom DS, Kloner RA. " Emotional stressors trigger cardiovascular events" *Int J Clin Pract.* 2012 Jul;66(7):631-9
14. Dimsdale JE "Psychological stress and cardiovascular disease" *J Am Coll Cardiol.* 2008 Apr 1;51(13):1237-46
15. Toda M, Ayajiki K, Okamura T, et al.," Desmopressin-induced dog ciliary artery relaxation" *Eur J Pharmacol.* 1998 Mar 5;344(2-3):197-201
16. Gazarian M, Kelly M, McPhee JR, Graudins LV, Ward RL, Campbell TJ. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. *Med J Aust* 2006;185:544-8.
17. Stafford RS. Regulating off-label drug use - rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med* 2008;358:1427-9
18. Blum R. Legal consideration in off-label medication prescribing. *Arch Intern Med* 2002;162:1777-9.
19. Directive 2010/84/eu of the European Parliament and of the Council of 15 december 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use.  
<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0074:0099:EN:PDF> (accessed 2012 Dec 07)
20. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/normativa-di-riferimento-sperimentazione-clinica>
21. <http://www.asf.toscana.it/component/content/article/99/309-prescrizione-di-farmaci-off-label.html>