

CASO CONTRIBUTIVO

Disturbi extrapiramidali da inappropriata prescrizione di antiemetici: 2 casi clinici

Elena Desiderio¹, Sara Ciccone², Giada Gaiba², Giulia Guerrini², Alessia Paladini²

¹Clinica Pediatrica, ²Scuola di Specializzazione in Pediatria,

Azienda Ospedaliera Universitaria Sant'Anna, Ferrara

Indirizzo per corrispondenza: desiderioelena@libero.it

Extrapyramidal disorders due to an inappropriate prescription of antiemetics: 2 clinical cases

Key words: Vomiting, Acute gastroenteritis, Antiemetics, Extrapyramidal disorder

Abstract

Nausea and vomiting are frequent in infancy and in preschool age, particularly during gastroenteritis. Guidelines about acute gastroenteritis underline the importance of correct oral rehydration and early refeeding; the use of antiemetics is not recommended. Nevertheless, due to the importance given to this symptom, the use of these drugs is widespread and produces limited benefits if compared with their relevant side effects. The article describes the clinical cases of two patients who came to the paediatric unit for extrapyramidal syndrome due to clobopride and metoclopramide.

ABSTRACT

Nausea e vomito sono spesso sperimentate nell'infanzia e nell'età prescolare, in particolare in corso di gastroenterite. Le linee guida per la gastroenterite acuta pongono l'attenzione sulla reidratazione orale correttamente eseguita e la rialimentazione precoce; l'uso di antiemetici invece non è indicato. Tuttavia, data anche la rilevanza che viene attribuita a questo sintomo, l'utilizzo di tali farmaci è molto diffuso, producendo scarsi benefici a fronte di rilevanti effetti collaterali.

Descriviamo i casi clinici di due pazienti giunti alla nostra osservazione per sindrome extrapiramidale da clobopride e da metoclopramide.

CASO CLINICO 1

Filippo, 10 anni, gastroenterite febbrile. Nonostante il rapido sfebbramento e la scomparsa del vomito, per la persistenza di dolore addominale il curante prescrive clobopride (Motilex®) 3 cp da 0,5 mg al giorno. In terza giornata, dopo aver

assunto complessivamente 6 mg, il bambino ha lamentato inizialmente cervicotalgia e deviazione del capo a destra, seguiti da difficoltà ad aprire la bocca con digrignamento dei denti e difficoltà ad articolare le parole. Mentre veniva condotto presso il nostro Pronto Soccorso, Filippo ha lamentato annebbiamento del visus a carico dell'occhio sinistro. Alla visita rileviamo inizialmente contrattura a carico dei muscoli del collo e masseteri con deviazione del capo a destra. Restante obiettività generale e neurologica nella norma. Nel sospetto di un torcicollo miogeno viene somministrato paracetamolo (Perfalgan®) 1 gr ev. Dopo alcuni minuti comparsa di spasmi distonici della durata di qualche minuto che coinvolgono alternativamente i muscoli del collo di entrambi i lati, i muscoli masseteri e temporali con movimenti di deviazione dello sguardo e contrattura dell'orbicolare. Si somministra prima diazepam (Valium®) 15 gocce per os e successivamente 1 fiala da 10 mg/2 ml ev. Si ricovera in osservazione.

Dopo circa un'ora si osserva miglioramento della sintomatologia con risoluzione del quadro distonico. Gli esami ematochimici risultano nella norma. Dopo 4 giorni viene dimesso con diagnosi di sindrome distonica da clobopride.

CASO CLINICO 2

Jasmine, 1 anno, giunge al nostro Pronto Soccorso appena tornata dal Marocco. Durante il viaggio in nave ha presentato febbre, vomito e diarrea per cui il medico di bordo avrebbe somministrato farmaci non specificati per via intramuscolare. All'esame obiettivo T 38,8 °C, pianto lamentoso, lieve rigidità nucale, tendenza alla deviazione degli occhi verso destra, lesioni crostose impetiginizzate al tronco e agli arti. Nel sospetto iniziale di meningite si esegue rachicentesi con fuoriuscita di liquor cerebrospinale limpido. L'esame chimico-fisico e culturale risulta negativo. Gli esami ematochimici mostrano leucocitosi neutrofila con aumento della PCR, negativi urino e coprocultura. Si inizia terapia antibiotica con ceftriaxone (Rocefin®) 1 gr ev. Si somministrano paracetamolo 4 ml per os e metilprednisolone (Solu-Medrol®) 20 mg ev e si ricovera. Per la persistenza del quadro neurologico e alla luce della negatività dell'esame liquorale, viene eseguita TC cerebrale (risultata negativa per lesioni occupanti spazio) e sorprendentemente la sintomatologia neurologica si risolve dopo somministrazione di midazolam (Ipnovel®) 0,5 mg ev utilizzato per la sedazione. A un approfondimento anamnestico emerge che il medico di bordo avrebbe somministrato metoclopramide (Plasil®) intramuscolo e supposte di domperidone (Peridon®). Durante la degenza Jasmine non presenta alterazioni neurologiche e si sfebbra in prima giornata di ricovero. Viene dimessa quindi in 7a giornata di degenza con diagnosi di impetigine bollosa e crisi distonica secondaria ad antiemetico.

INTRODUZIONE

Nausea e vomito sono spesso sperimentate nell'infanzia e nell'età prescolare¹, in particolare in corso di gastroenterite, ma anche in caso di cinetosi, nel post-operatorio e in associazione con terapia antineoplastica. La differente percezione del sintomo da parte del medico e del paziente, l'angoscia della famiglia e l'aumento dell'accessibilità agli antiemetici, hanno portato a una maggiore prescrizione di queste molecole da parte dei pediatri²⁻⁴.

ANTIEMETICI E GASTROENTERITE: LA TEORIA

Le linee guida attuali per il trattamento della gastroenterite acuta nel bambino sottolineano l'importanza nelle forme a lieve-media disidratazione delle soluzioni reidratanti orali e della precoce rialimentazione⁵. L'infusione elettrolitica è raccomandata per i casi di disidratazione grave. La reidratazione enterale per via naso-gastrica è altrettanto efficace, se non migliore, di quella ev poiché ha meno effetti collaterali e necessita di minor tempo di ricovero⁶.

L'utilizzo di antiemetici è invece controverso in quanto mancano evidenze che giustificano il loro uso e perfino le molecole più recenti sono gravate da effetti collaterali di rilievo^{7,8}. A fronte di un presunto beneficio derivante dall'utilizzo degli antiemetici, bisogna sempre considerare che esistono potenziali effetti collaterali associati a tali farmaci, come la letargia e i sintomi extrapiramidali causati dall'azione antidopaminergica^{8,9}.

PRINCIPALI MOLECOLE

I principali antiemetici/procinetici utilizzati sono: clebopride, metoclopramide, domperidone, ondansetron. Molecole meno usate sono le fenotiazine.

Nella *Figura 1* è schematizzato il meccanismo d'azione di questi farmaci a livello dei recettori dopaminergici e/o serotoninergici^{7,10}.

Figura 1. Meccanismo d'azione degli antiemetici. I neurotrasmettitori coinvolti includono dopamina, acetilcolina, istamina, endorfine, serotonina e neurochine. Le sedi recettoriali sono collocate a livello del centro del vomito (CV), della zona trigger chemocettoriale (CTZ) e del tratto gastrointestinale (GI). La CTZ risente delle alterazioni metaboliche e riceve impulsi dal nervo vago. Il CV riceve impulsi dal CTZ, dal GI, dall'apparato vestibolare e dalla corteccia cerebrale, a sua volta invia segnali efferenti ai centri della salivazione e del respiro e ai muscoli faringei, addominali e gastrointestinali (da voci bibliografiche 7 e 10).

Ci soffermiamo sui tre antiemetici somministrati ai nostri pazienti:

1. CLEBOPRIDE

La clebopride, usata quasi esclusivamente in Italia e in pochi altri Paesi, determina un blocco selettivo dei recettori dopaminergici del tratto gastrointestinale, della zona trigger chemocettoriale (CTZ) e del sistema mesolimbico, associato a una azione pro-serotoninergica a livello del tratto gastrointestinale. Viene utilizzata principalmente per discinesie gastro-duodenali, nausea e vomito, aerofagia e meteorismo, disturbi digestivi psicosomatici, come coadiuvante nella terapia della malattia ulcerosa gastroduodenale, disturbi digestivi da stasi gastrica, sindrome da reflusso gastro-esofageo e vomito da chemioterapia antineoplastica⁸.

La dose raccomandata è di 15 µg/kg/die divisa in 3 somministrazioni.

Secondo alcuni studi la clebopride avrebbe maggiori effetti collaterali rispetto alla metoclopramide^{10,11}.

2. METOCLOPRAMIDE

La metoclopramide è un'antagonista competitivo dei recettori D1 e D2 (dopamina) e dei recettori 5-HT3 (serotonina), nonché agonista aspecifico dei recettori 5-HT4 coinvolti nella stimolazione dei neuroni colinergici enterici. L'affinità sui recettori D2 è responsabile anche dei sintomi extrapiramidali^{10,12}. Le principali indicazioni sono i disturbi motori della prima parte del tratto gastro-intestinale che includono dispepsia funzionale, ritardato svuotamento gastrico, nausea e vomito di natura infettiva, post-operatoria o post-chemioradioterapia^{9,10}.

Il farmaco è controindicato sotto i 16 anni, la dose è di 0,10 mg/kg/dose per un massimo di 3 volte/die¹².

3. DOMPERIDONE

Il domperidone è un farmaco ad attività antidopaminergica periferica il cui utilizzo è da evitare nei bambini di età inferiore ad un anno. È indicato per il trattamento dei sintomi della dispepsia post-prandiale da rallentamento dello svuotamento gastrico con/o da reflusso gastro-esofageo (sensazione di peso/gonfiore epigastrico o addominale, flatulenza e bruciore epigastrico) e il trattamento sintomatico della nausea e del vomito⁸.

La dose raccomandata per via orale (sospensione) è di 0,25-0,5 mg/kg da 3 a 4 volte al giorno. Per i bambini di peso superiore ai 15 kg è possibile utilizzare anche la formulazione in supposte (1 supposta da 30 mg due volte al giorno) mentre le compresse non sono adatte in bambini con peso inferiore ai 35 kg.

Gli effetti collaterali più frequenti sono astenia, sonnolenza, diarrea; molto più raramente compaiono sintomi extrapiramidali.

Ci sembra opportuno citare brevemente l'ondansetron, antagonista selettivo dei recettori serotoninergici 5HT3 centrali e periferici. È un farmaco antiemetico utilizzato in campo chemioterapico, radioterapico e post-operatorio. Attualmente in

Italia non è registrato per l'uso in corso di gastroenterite, perciò il suo utilizzo in questo ambito è tuttora off-label¹³; sono stati pubblicati diversi lavori che ne hanno dimostrato l'efficacia ed altri sono in corso^{7,8,13,14}. L'ondansetron sembra avere un'ottima maneggevolezza ed efficacia, riducendo il rischio di ricorrere alla reidratazione endovenosa del 46,9%, così come l'ospedalizzazione^{7,13,14}. Gli effetti collaterali extrapiramidali sono meno frequenti, vista l'assenza di attività antidopaminergica. L'unico effetto collaterale dimostrato è un aumento della diarrea, spiegato con la ridotta eliminazione delle tossine con il vomito^{13,14}.

EFFETTI COLLATERALI EXTRAPIRAMIDALI

I fattori che influenzano maggiormente la presentazione di effetti collaterali da antiemetici sono: la giovane età, la dose e/o i fattori idiosincrasici/familiari individuali responsabili dell'alterata metabolizzazione epatica del farmaco^{15,16}.

Le reazioni distoniche sono rare (0,2%)¹⁷ ma raggiungono una frequenza del 25% in età pediatrica¹⁸.

Le manifestazioni extrapiramidali sono rappresentate da: movimenti involontari della lingua e della bocca, blefarospasmo, trisma, torcicollo, opistotono, tremore a riposo, rigidità e bradi-acinesia degli arti, acatisia, spasmi dei muscoli extra-oculari con crisi oculogire, discinesie tardive potenzialmente irreversibili^{11,19,20}, disartria, diplopia, strabismo e nistagmo⁷. Sono segnalati anche letargia, alterazione dello stato di coscienza, confusione, cefalea, allucinazioni, diarrea e convulsioni^{7,8}. Nel caso della clebopride è stato riportato anche un caso di paralisi sopranucleare progressiva²¹.

In genere questi effetti collaterali insorgono entro 36 ore dall'inizio del trattamento; recedono entro 24 ore interrompendo la somministrazione del farmaco e/o instaurando la terapia con benzodiazepine¹¹.

Il meccanismo alla base di tali reazioni sarebbe dovuto al rilascio compensatorio pre-sinaptico di dopamina in risposta al blocco dei recettori dopaminergici post-sinaptici e da un incremento di sensibilità dei recettori post-sinaptici¹⁹.

La scelta di usare un farmaco antiemetico dipende quindi dalla valutazione del rapporto rischio/beneficio nel singolo bambino e qualora si opti per una terapia farmacologica, ciò deve avvenire tenendo conto delle modalità d'uso autorizzate per le singole molecole e dei rischi connessi al trattamento⁸.

Antiemetici e gastroenterite: la pratica

IN EUROPA

L'aderenza dei pediatri europei alle linee guida sulla gestione della gastroenterite acuta, secondo uno studio dell'ESPGHAN (*European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*), è risultata scarsa sia per la prescrizione di soluzioni reidratanti orali che per la rialimentazione precoce^{22,23}. Inoltre, nonostante gli antiemetici non siano raccomandati dalle linee guida, vista l'assenza di studi convincenti su sicurezza ed efficacia, vengono prescritti per incrementare il successo della reidratazione orale e per ridurre il disagio del vomito^{24,25}.

IN ITALIA

Una recente indagine sul tasso di prescrizione di farmaci antiemetici in corso di gastroenterite acuta, condotta attraverso un questionario distribuito ai pediatri italiani, evidenzia che la maggior parte di questi (79%) prescrive tali farmaci. La percentuale tra i pediatri di famiglia risulterebbe significativamente superiore a quella dei colleghi ospedalieri (94,5%, vs 66%; $P < 0,0001$). L'antiemetico maggiormente usato è il domperidone (96% dei pediatri) e la via di somministrazione è soprattutto rettale. La metoclopramide è considerata una valida alternativa per il 22% dei pediatri; di questi, il 57% preferisce la somministrazione per via endovenosa.

Il 45% dei pediatri afferma di aver somministrato o prescritto un antiemetico non rispettando i limiti d'età. L'utilizzo, nella maggior parte dei casi, è stato finalizzato ad aumentare la probabilità di successo della reidratazione orale (40%)²³.

Conclusioni

Gli antiemetici non sono farmaci innocui e il loro utilizzo deve accompagnarsi sempre a indicazioni precise, tenendo conto dell'età e peso del paziente¹¹.

Tutti i medici dovrebbero conoscere e considerare i potenziali rischi di un approccio farmacologico nei confronti del vomito, che è uno dei sintomi più frequenti dell'età pediatrica, a fronte di un beneficio molto relativo. Dopo aver escluso, grazie all'anamnesi e all'esame obiettivo, la presenza di una disidratazione grave o di un vomito incoercibile tale da compromettere l'efficacia della terapia reidratante orale, il medico deve considerare che la gestione delle aspettative, delle ansie e l'educazione dei genitori ai fini terapeutici, rappresentano l'aspetto più importante per un approccio efficace al bambino con gastroenterite. È stato infatti ampiamente dimostrato che la somministrazione di piccole quantità di liquidi, a intervalli frequenti, rappresenta il migliore approccio per una reidratazione sicura ed efficace²⁶.

Infine la crescente prescrizione di antiemetici, soprattutto sul territorio, ci induce a considerarne gli effetti collaterali prima della prescrizione, ma non solo: può essere importante sospettarne l'utilizzo in caso di sintomi neurologici aspecifici in corso di gastroenterite, infatti un'anamnesi approfondita, con domande mirate, risulterà più utile di indagini strumentali.

Bibliografia

- Iacono G, Merolla R, D'Amico D, et al.; Paediatric Study Group on Gastrointestinal Symptoms in Infancy. Gastrointestinal symptoms in infancy: a population-based prospective study. *Dig Liver Dis* 2005;37:432-8.
- Eberhart LH, Morin AM, Wulf H, Geldner G. Patient preferences for immediate postoperative recovery. *Br J Anaesth* 2002;89:760-1.
- Wisselo TL, Stuart C, Muris P. Providing parents with information before anaesthesia: what do they really want to know? *Paediatr Anaesth* 2004;14:299-307.
- Lee A, Gin T, Lau AS, Ng FF. A comparison of patients' and health care professionals' preferences for symptoms during immediate postoperative recovery and the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2005;100:87-93.

- Murphy S, Hay A, Cook D, et al. Management of acute diarrhoea and vomiting due to gastroenteritis in children under 5. NICE guideline Draft for consultation, 2008.
- Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, et al.; ESPGHAN/ESPID Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe Expert Working Group, European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: executive summary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:619-21.
- Alhashimi D, Al-Hashimi H, Fedorowicz Z. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD005506. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;9:CD005506
- Marchetti F, Santuccio C; per il gruppo di lavoro sui farmaci pediatrici AIFA. Il trattamento farmacologico del vomito in età pediatrica. Bilancio tra rischi e benefici. *Bif* 2007;5(suppl):1-16.
- Kwon KT, Rudkin SE, Langdorf MI. Antiemetic use in pediatric gastroenteritis: a national survey of emergency physicians, pediatricians, and pediatric emergency physicians. *Clin Pediatr* 2002;41:641-52.
- Tonini M, Cipollina L, Poluzzi E, Crema F, Corazza GR, De Ponti F. Review article: clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:379-90.
- Álvarez Frejo M, García Tabernero J, Martín Martín S, Serrano Serrano ME. Síndrome extrapiramidal por cleboprida. *Aten Primaria* 1999;23:50-1.
- Henzi I, Walder B, Tramèr MR. Metoclopramide in the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized, placebo-controlled studies. *Br J Anaesth* 1999;83:761-71.
- Barbaglia M, Ballardini G, Boscardini L et al. L'uso di ondansetron per os nel vomito semplice: studio caso-controllo retrospettivo con domperidone. *Quaderni acp* 2010;17(2):55-7.
- Marchetti F, Ronfani L, Maestro A, et al. Trial controllato randomizzato multicentrico di valutazione comparativa dell'ondansetron verso domperidone per il trattamento sintomatico del vomito acuto da gastroenterite nel bambino: protocollo di studio. *MeB Pagine Elettroniche* 2010;13(9) http://www.medicoebambino.com/?id=PST1009_10.html.
- Guala A, Mittino D, Fabbrocini P, Ghini T. Familial metoclopramide induced dystonic reactions. *Mov disord* 1992;7:385-6.
- Macucci M, Dotti MT, Federico A. Familial acute dystonic-dyskinetic syndrome with dopamina inheritance after use of antidopaminergic antiemetic drugs. *Mov disord* 2005;10:528-9.
- Bateman DN, Rawlins MD, Simpson JM. Extrapiramidal reactions with metoclopramide. *BMJ* 1985;930-2.
- Yis U, Ozdemir D, Duman M, Unal N. Metoclopramide induced dystonia in children: two case reports. *Eur J Emerg Med* 2005;12:117-9.
- Kim W, Lee KS, Kim YI, Kim JS. Acute oculogyric crisis in a patient taking clebopride. *Intern Med* 2008;47:551-2.
- Bosco D, Plastino M, Marcello MG, Mungari P, Fava A. Acute hemifacial dystonia possibly induced by clebopride. *Clin Neuropharmacol* 2009;32:107-8.
- Campdelacreu J, Kumru H, Tolosa E, Valls-Solé J, Benabarre A. Progressive supranuclear palsy syndrome induced by clebopride. *Mov Disord* 2004;19:482-4.
- Albano F, Bruzzese E, Spagnuolo MI, De Marco G. Antiemetics for children with gastroenteritis: off-label but still on in clinical practice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:402-4.
- Hoekstra JH. Acute gastroenteritis in industrialized countries: compliance with guidelines for treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:S31-5.
- Freedman SB, Adler M, Seshadri R, Pwell EC. Oral ondansetron for gastroenteritis in a pediatric emergency department. *N Eng J Med* 2006;354:1698-1705.
- Reeves JJ, Shannon MW, Fleisher GR. Ondansetron decreases vomiting associated with acute gastroenteritis: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2002;109(4):e62.
- Tyson Pillow M, Evelyn Porter E, Hostetler MA. FOCUS on: Current management of gastroenteritis in children. *ACEP NEWS* 2008.