

Tremori e corea da alte dosi di cotrimossazolo in una bambina con infezione polmonare da *Pneumocystis Carinii*

J. Bua, F. Marchetti, M. Fezzi, M. Maschio, E. Barbi, A. Sarti^o, A. Ventura

Clinica Pediatrica e ° U.O. di Anestesia e Rianimazione, IRCCS "Burlo Garofalo", Università di Trieste

Indirizzo per corrispondenza: marchetti@burlo.trieste.it

Tremors and chorea due to high doses of trimethoprim-sulfamethoxazole in a child with *Pneumocystis Pneumonia*

Key words: trimethoprim-sulfamethoxazole, adverse effects, tremors, chorea

Abstract The Authors described a case of a child with interstitial lung disease with *Pneumocystis Carinii* pneumonia who developed tremors and choreic movements after treatment with high doses of trimethoprim-sulfamethoxazole. The patient was immunocompromised due to prolonged immunodepressive therapy. Her tremors resolved within 3 days after the drug was discontinued. Pediatricians should be aware of the possibility of the occurrence of tremors and choreic movements among children who are receiving high doses of TMP/SMX.

INTRODUZIONE

La polmonite da *Pneumocystis Carinii* (PC) è l'infezione polmonare più frequente nei pazienti HIV positivi^{1,2}. La sua incidenza è in aumento per il maggior numero di pazienti trattati cronicamente con terapie immunosoppressive o per la maggiore sopravvivenza dei pazienti con deficit immunitari². Il trattamento di scelta della polmonite da PC prevede l'uso del trimetoprim-sulfametoxazolo (TMP/SMX) ad alte dosi³ ma il suo utilizzo non è esente da effetti collaterali. In letteratura pochi sono i casi che descrivono l'insorgenza di sintomi simil-parkinsoniani (tremori, atassia) associati all'uso del TMP/SMX: tre di questi casi riguardano pazienti con AIDS⁴⁻⁷, due pazienti con immunodeficienza non-HIV correlata^{8,9} uno un soggetto immunocompetente¹⁰. L'unica segnalazione in età pediatrica è relativa ad un caso con concomitante deficit di diidropteridina reductasi¹¹. Riportiamo qui di seguito il caso di una bambina di 1 anno e mezzo che ha manifestato tremori e corea dopo l'assunzione di TMP/SMX ad alte dosi.

IL CASO

La storia della bambina è caratterizzata da episodi di polmoniti interstiziali ricorrenti, insorti per la prima volta all'età di 5 mesi, poco responsivi alla terapia antibiotica e trattati efficacemente con il cortisone. La bimba ha velocemente manifestato dipendenza da ossigeno. Poiché non era stata riscontrata un'immunodeficienza né primitiva né secondaria (HIV), è stata formulata la diagnosi di malattia polmonare interstiziale (ILD). L'ipotesi clinica era quella di una "polmonite eosinofila" (malattia su base immunologica descritta soprattutto nel paziente adulto), visto l'aumento degli eosinofili periferici, senza altri elementi clinici e di laboratorio che potessero far pensare ad altri quadri di ipereosinofilia. Non è stato possibile formalizzare con sicurezza questa ipotesi poiché i genitori non hanno acconsentito all'esecuzione di una biopsia polmonare. La bambina è stata trattata con cortisone e con un secondo immunosoppressore (ciclosporina per i primi 4 mesi poi sostituita con azatioprina).

Ad 1 anno e mezzo è insorto un nuovo grave episodio di polmonite che ha richiesto urgente ricovero in rianimazione, data la criticità della condizione respiratoria. Al momento del ricovero, la bimba era in terapia con metilprednisolone (2 mg/Kg/die) e azatioprina che è stata subito sospesa. Alla terapia steroidea è stato associato trattamento con ciprofloxacina, acyclovir, fluconazolo e TMP/SMX alla dose di 7.5 mg/Kg/die e 37.5 mg/Kg/die, rispettivamente. Per la presenza di una grave insufficienza respiratoria è stato necessario garantire una ventilazione meccanica, associata all'uso di farmaci analgesici (morfina) e sedativi (midazolam). Al quarto giorno di ospedalizzazione la PCR su lavaggio broncoalveolare è risultato positivo per il PC. Il dosaggio di TMP/SMX è stato aumentato (rispettivamente a 20 mg/Kg/die ed a 100 mg/Kg/die). L'acido folico non è stato aggiunto alla terapia. Dopo 9 giorni di trattamento con TMP/SMX (5 giorni dopo l'aumento della dose) la bambina ha iniziato a manifestare movimenti generalizzati involontari. Il giorno prima della comparsa di questa sintomatologia la bimba aveva interrotto l'assunzione di morfina e del midazolam dopo una loro graduale riduzione. L'esame neurologico ha evidenziato tremori diffusi e continui e movimenti coreici. I livelli sierici di glucosio, elettroliti ed ormoni tiroidei rientravano nella norma. È stato eseguito un EEG che non ha rivelato alcun segno indicativo di convulsione. La somministrazione di più dosi di morfina e di midazolam (pensando ad una sindrome da astinenza) non ha avuto alcun effetto né sulla morfologia dell'EEG né sulle condizioni cliniche. Una TAC cerebrale non ha segnalato lesioni a livello dei nuclei della base. Al decimo giorno di ospedalizzazione i tremori persistevano ancora. Nell'ipotesi di un'encefalite è stata eseguita una puntura lombare, risultata negativa per CMV, HSV, VZV, EBV ed Enterovirus. Sono state somministrate immunoglobuline endovena nel sospetto di una reazione neuro-immunologica

senza alcun beneficio. Nell'ipotesi di un effetto collaterale da farmaci sono stati sospesi ciprofloxacina, acyclovir, fluconazolo e metilprednisolone, senza evidenza di risoluzione della sintomatologia extrapiramidale. Il dodicesimo giorno è stata interrotta il TMP/SMX e, dopo 10 ore, i tremori sono diminuiti drasticamente. Dopo tre giorni dalla sospensione di TMP/SMX i tremori erano totalmente scomparsi.

DISCUSSIONE

Pochi casi in letteratura riportano tra gli effetti collaterali del TMP/SMX somministrato ad alte dosi i tremori ed i movimenti coreici⁴⁻¹¹. Tutte queste segnalazioni, ad eccezione di una¹¹, riguardano soggetti adulti, la maggior parte dei quali affetti da AIDS⁴⁻⁷. Il nostro è il secondo caso pediatrico di tremori da terapia con TMP/SMX.

La nostra piccola paziente era in trattamento farmacologico immunosoppressivo e questo ha sicuramente favorito l'insorgenza della infezione opportunistica da PC. Ha assunto per 5 giorni le alte dosi di TMP/SMX consigliate per il trattamento della polmonite da PC nei bambini (le dosi raccomandate sono di 15-20 mg/Kg/die di TPM e di 75-100 mg/Kg/die di SMX¹²).

Il meccanismo attraverso il quale il TMP/SMX causa tremori non è chiaro; un'ipotesi è l'inibizione della diidrofolato-reduttasi con conseguente riduzione della dopamina⁴. L'inibizione della diidrofolato-reduttasi determina bassi livelli di tetraidrofolato, importante coenzima per la produzione di catecolamine e serotonina. L'acido folico potrebbe limitare gli effetti dell'inibizione della diidrofolato-reduttasi in quanto aumenta direttamente i livelli di tetraidrofolato. Nel nostro caso non abbiamo utilizzato l'acido folico. È comunque possibile che l'utilizzo di alte dosi di acido folico possa prevenire l'insorgenza di tremori durante il trattamento con alte dosi di TMP/SMX. Un altro meccanismo che può spiegare la tossicità del TMP/SMX è la sua bioattivazione mediata dal citocromo-P-450 ad idrossilamina, considerato essere il metabolita tossico. Alcuni trials clinici in pazienti HIV positivi^{13,14} ed in volontari sani¹⁵ hanno dimostrato che la somministrazione di fluconazolo (inibitore del citocromo-P-450) riduce significativamente i livelli sierici di idrossilamina. Nonostante la nostra piccola paziente stesse assumendo fluconazolo (5 mg/Kg/die) in associazione con TMP/SMX ha manifestato effetti collaterali neurologici. Questo potrebbe essere spiegato dal fatto che il fluconazolo, come dimostrato da Mitra AK et al¹⁵ riduce la clearance totale del SMX di circa un terzo, suggerendo che, nel caso di sintomatologia neurologica, ad essere tossico sia lo stesso SMX e non l'idrossilamina.

La nostra esperienza sottolinea l'importanza di ricordare tra gli effetti collaterali del TMP/SMX i tremori ed i movimenti coreici nei pazienti che ne assumono alte dosi. Il nostro ritardo diagnostico è riferibile a due situazioni: a) la necessità di trattare l'infezione da PC per i tempi previsti (viste le condizioni cliniche critiche della paziente); b) il mancato riconoscimento iniziale della sintomatologia extrapiramidale da TMP/SMX, non descritta nei testi classici di farmacologia pediatrica¹⁶. Per tale motivo nella pratica clinica il mo-

nitoraggio e la segnalazione degli effetti avversi dei farmaci rivestono un ruolo di prioritaria importanza.

Bibliografia

- HIV/AIDS surveillance supplemental report. Vol 9. No 3. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2003:1-20.
- Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without Acquired Immunodeficiency Syndrome. Clin Infect Dis 2002;34(8):1098-107.
- Thomas CF Jr, Limper AH. Pneumocystis pneumonia. N Engl J Med 2004;350(24):2487-98.
- Floris-Moore MA, Amodio-Groton MI, Catalano MT. Adverse reactions to trimethoprim/sulfamethoxazole in AIDS. Ann Pharmacother 2003;37(12):1810-3.
- Van Gerpen JA. Tremor caused by trimethoprim-sulfamethoxazole in a patient with AIDS. Neurology 1997;48(2):537-8.
- Aboulafia DM. Tremors associated with trimethoprim-sulfamethoxazole therapy in a patient with AIDS: case report and review. Clin Infect Dis 1996;22(3):598-600.
- Borucki MJ, Matzke DS, Pollard RB. Tremor induced by trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Ann Intern Med 1988;109(1):77-8.
- Jundt F, Lempert T, Dorken B, Pezzutto A. Trimethoprim-sulfamethoxazole exacerbates posthypoxic action myoclonus in a patient with suspicion of Pneumocystis jirovecii infection. Infection 2004;32(3):176-8.
- Dib EG, Bernstein S, Benesch C. Multifocal myoclonus induced by trimethoprim-sulfamethoxazole therapy in a patient with nocardia infection. N Engl J Med 2004;350(1):88-9.
- Patterson RG, Couchenour RL. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced tremor in an immunocompetent patient. Pharmacotherapy 1999;19(12):1456-8.
- Woody RC, Brewster MA. Adverse effects of trimethoprim-sulfamethoxazole in a child with dihydropteridine reductase deficiency. Dev Med Child Neurol 1990;32(7):639-42.
- Pneumocystis Carinii. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Editors). Nelson Textbook of Pediatrics. 17th edition. Philadelphia, Pennsylvania, 2004:1154-5.
- Winter HR, Trapnell CB, Slattery JT, Jacobson M, Greenspan DL, Hooton TM, Unadkat JD. The effect of clarithromycin, fluconazole, and rifabutin on sulfamethoxazole hydroxylamine formation in individuals with human immunodeficiency virus infection (AACTG 283). Clin Pharmacol Ther 2004;76(4):313-22.
- Gill HJ, Maggs JL, Madden S, Pirmohamed M, Park BK. The effect of fluconazole and ketoconazole on the metabolism of sulphamethoxazole. Br J Clin Pharmacol 1996;42(3):347-53.
- Mitra AK, Thummel KE, Kalhorn TF, Kharasch ED, Unadkat JD, Slattery JT. Inhibition of sulfamethoxazole hydroxylamine formation by fluconazole in human liver microsomes and healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther 1996;59(3):332-40.
- Ministero della Salute. Guida all'uso dei farmaci per i

bambini. Roma, 2003.