



Granulocitopenia in paziente in trattamento profilattico con trimetoprim/sulfametossazolo

Chiara Guerrini, Concetta Scavariello, Chiara Picchi, Carla Pieresca,
Rosangela Invernizzi, Carlo Luigi Balduini

Clinica Medica III, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Abstract

Granulocitopenia in paziente in trattamento profilattico con trimetoprim/sulfametossazolo

L'agranulocitosi secondaria a trattamento antibiotico è un effetto collaterale alquanto raro, ma grave. Gli antibiotici che più frequentemente la determinano sono beta lattamici, cotrimossazolo, cloramfenicolo, ceftazidime, imipenem, vancomicina. Quale sia il meccanismo implicato non è totalmente chiaro, ma potrebbe essere coinvolta la produzione di anticorpi contro il farmaco che *cross*-reagiscono con le cellule ematiche. L'età media di presentazione del fenomeno è 68 anni ed i soggetti anziani manifestano le reazioni più gravi; la somministrazione di fattore di crescita granulocitario (G-CSF) ne determina un decorso favorevole. In questa sede descriviamo il caso di una donna, affetta da linfoma, che ha sviluppato leucopenia a seguito di una terapia profilattica con cotrimossazolo. Le nostre indagini cliniche hanno escluso che questa reazione avesse altre cause, soprattutto un'infiltrazione midollare da parte del linfoma o un'infezione virale. La sola causa possibile di questa leucopenia sembra essere una reazione farmaco-indotta.

Granulocytopenia in a patient submitted to prophylactic treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole

Agranulocytosis is a rare, but serious adverse event of antibiotic therapy. The antibacterials mainly involved are beta-lactam, cotrimoxazole, chloramphenicol, ceftazidime, imipenem, vancomycin. The mechanism responsible for, is not clear, but it seems it involves the production of antibodies against antibiotic that produce a cross-reaction between drug and blood cells. The median age is of 68 years old and elderly people show more serious reactions; favorable outcome is related to the treatment with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). Here we describe a case of a woman, affected by lymphoma, that has developed leucopenia after a preventive therapy with cotrimoxazole. Our clinical investigation have excluded this reaction to be caused by other events, particularly a medullar spread by linfoma or a viral infection; the only possible cause of this leucopenia seems to be a drug-induced reaction.

Introduzione

Il cotrimossazolo è un farmaco antibiotico costituito dall'associazione del trimetoprim con il sulfamidico sulfametossazolo, con rapporto fisso 5:1. Mentre i due farmaci singolarmente agiscono solo con meccanismo batteriostatico, tramite il blocco sequenziale della via metabolica per la sintesi del folato nei batteri, l'associazione ha effetto battericida e ne aumenta l'attività. I rapporti di dosaggio sono stabiliti per produrre nel sangue e nei tessuti un rapporto di concentrazione di sulfamidico rispetto al trimetoprim di 20:1, in modo da fornire il massimo livello di attività antibatterica. Il trimetoprim da solo è attivo sulla maggior parte dei batteri aerobi, ma è inefficace su clostridi, *Treponema Pallidum*, leptospire, *Rickettsia*, *Chlamydia Psittaci*, *Pseudomonas Aeruginosa*; lo spettro viene ampliato dall'associazione (contro cocchi gram positivi anche meticillino-resistenti, *S. Epidermidis*, *S. piogene*, *S. Pneumoniae*, alcuni enterococchi, bacilli gram positivi e gram negativi, compresi c. *Diphtheriae*, shigelle, yersinie, serratia, legionella, brucella e *Vibrio Colerae*; sono inoltre sensibili: nocardia e *Mycobacterium Marinum*; e protozoi e miceti con elevata attività come *Isospora Belli*, *Toxoplasma Gondii*, *Babesia Divergens*) [1].

Il cotrimossazolo ha indicazione nel trattamento di:

- infezioni delle vie urinarie non complicate (e nella profilassi in donne con cistiti recidivanti o croniche);
- polmoniti da *Pneumocystis Carinii* (nella profilassi contro *pneumocystis* in soggetti affetti da AIDS o tumori malini);
- febbre tifoide;
- infezioni da stafilococchi meticillino-resistenti o in MAC (*Mycobacterium Avium Complex*);
- shigellosi;
- diarrea da *Escherichia Coli*;
- nocardiosi;
- ciclosporiasi;
- otite media nel bambino;
- gonorrea;
- bronchite cronica.

La frequenza complessiva di reazioni avverse è 6-8%; può comunque provocare reazioni proprie dei sulfamidici, con maggior frequenza nell'ospite immunocompromesso: tra queste sono segnalate reazioni cutanee che si accompagnano a febbre ed intolleranza gastrica. E' inoltre segnalata, più raramente, una depressione reversibile del midollo osseo (granulo- o trombocitopenia); tuttavia è molto rara l'agranulocitosi letale o l'anemia[2-4]. Il meccanismo con cui si realizzano tali effetti non è ancora noto; sono state proposte varie ipotesi, tra cui idiosincrasie o effetto dose-relato. In considerazione della similarità di struttura tra sulfametossazolo e metimazolo (anello sulfamidico), il meccanismo più probabile sembrerebbe essere quello implicato nell'agranulocitosi indotta da farmaci anti-tiroidei (metimazolo) ovvero la produzione di auto-anticorpi diretti contro il farmaco che cross-reagiscono con i leucociti [5-6]. Dalla letteratura non si hanno dati riguardanti la durata del trattamento prima della comparsa dei suddetti effetti avversi.

Materiali e Metodi

Il caso descritto è stato indagato esclusivamente con i comuni esami di laboratorio a disposizione presso il nostro IRCCS: esame emocromocitometrico e citomorfologico di striscio di sangue periferico, colture per agenti virali, immunofenotipo delle sottopopolazioni linfocitarie, studio dell'aspirato midollare.

Caso Clinico

Descriviamo il caso di una paziente in trattamento cronico con cotrimossazolo quale terapia preventiva dopo chemioterapia per linfoma, con anticorpo monoclonale anti- CD 20.

In data 21 gennaio 2010, veniva ricoverata presso la Nostra Clinica la paziente per grave leucopenia.

La paziente, di 73 anni, riferiva pregresso linfoma B follicolare esordito nel 2001 in stadio IV, trattato con 4 cicli di chemioterapia secondo schema CHOP e recidivato nel 2005 e nel 2009; entrambe le recidive erano state trattate con R-CHOP con buona risposta. Da ottobre 2009, al termine dell'ultimo ciclo di chemioterapia, la paziente stava assumendo antibiotico-terapia di profilassi contro infezioni con trimetoprim/sulfametossazolo. Altri riferimenti anamnestici includevano glaucoma bilaterale con emorragia retinica destra, meningioma fibroblastico dell'ala sfenoidale destra (asportato nel 2006) e basalioma al collo (asportato nel 2008); recente (gennaio 2010) avulsione dentaria, non trattata, perché la paziente stava già assumendo cotrimossazolo a scopo profilattico.

La paziente, in *follow up* ambulatoriale presso la Clinica Ematologica del nostro IRCCS, il 20/01 si recava al programmato controllo ematologico; all'emocromo si riscontravano i seguenti valori: WBC $2.09 \times 10^9/L$ con N 3%, Hb 11.7 g/dL, PT $215 \times 10^9/L$. Alla luce del recente intervento odontostomatologico, l'ematologo consigliava alla paziente di iniziare antibiotico-terapia ed il giorno successivo, confermati i valori emocromocitometrici ed effettuato uno studio citomorfologico su sangue periferico che escludeva leucemizzazione, proponeva alla paziente il ricovero al fine di escludere lesioni ascessualizzate o infezioni sistemiche.

Al momento del ricovero la paziente si presentava in buone condizioni generali; l'esame obiettivo evidenziava un'afta biancastra in sede mascellare sinistra, verosimilmente in esiti della recente avulsione dentaria; inoltre veniva repertato un soffio cardiaco non segnalato in precedenza per cui si richiedeva un ecocardio per escludere endocardite.

Durante la degenza si effettuava uno studio citomorfologico su sangue periferico e da aspirato midollare per studiare se fosse presente blocco maturativo dei neutrofili ed escludere infiltrato linfoide: tale esame mostrava buona cellularità e normorappresentatività di tutti i livelli maturativi delle 3 serie, con lieve diseritropoiesi. Si studiava l'immunofenotipo delle sottopopolazioni linfocitarie (incrementi percentuali del *subset* CD8+ e presenza di linfociti T attivati, scarsa presenza di cellule NK e di linfociti B). Si eseguivano studi sierologici per escludere infezioni virali (IgG anti-EBV positivi, EBV-DNA negativo, IgG e IgM antiCMV negativi, CMV-DNA negativo). Il monitoraggio quotidiano dell'emocromo, confermava un lento ma costante decremento dei leucociti (1° giornata di degenza: WBC $2.0209 \times 10^9/L$ con N 2%, 4° giornata: WBC $1.8609 \times 10^9/L$ con N 1%).

Il dosaggio delle immunoglobuline confermava l'attesa ipogammaglobulinemia per cui la paziente veniva trattata con Ig e.v.. Si documentavano, inoltre, due picchi febbrili (in data 23 e 27/01), con esiti negativi agli esami microbiologici del caso.

Per indurre la maturazione leucocitaria e favorire l'attività proliferativa midollare, la paziente veniva trattata, in data 26 e 27/01 con Filgrastim 30 mcg.

Gli accertamenti escludevano, dunque, che la causa dell'agranulocitosi fosse da imputarsi ad infiltrazione midollare e gli esami ematologici dimostravano un'aplasia selettiva della serie bianca, con minimo interessamento di emoglobina ed eritrociti, non compatibile con deficit di acido folico.

Dalla letteratura emerge che l'agranulocitosi può essere indotta da farmaci quali antitiroidei, ticlopidina, antineoplastici, immunosoppressori, FANS, antibiotici (clindamicina, cloramfenicolo, rifampicina) [7]: tra le sostanze assunte dalla paziente, l'unico potenzialmente imputabile del suddetto effetto, seppur raramente segnalato, era il cotrimossazolo; pertanto, in data 25/01, se ne è decisa la sospensione.

Nei due giorni seguenti la sospensione, l'emocromo evidenziava i seguenti valori di WBC: giorno 26: $1.6809 \times 10^9/L$ con N 16%, giorno 27: $2.7809 \times 10^9/L$ con N 36%. Il giorno 28/01 la

conta leucocitaria appariva normalizzata (WBC $7.0509 \times 10^9/L$ con N 63%), con mantenimento di tale miglioramento nel tempo, tanto che la signora veniva dimessa in buona salute e rivista in occasione dell'ecocardio (negativo) appariva stabile e in buone condizioni generali.

Discussione

Confrontando i risultati dei vari esami eseguiti durante il ricovero con i dati ottenuti dalla letteratura, abbiamo ipotizzato che l'assunzione cronica di cotrimossazolo abbia determinato nella paziente una soppressione selettiva della maturazione leucocitaria, soprattutto evidente nella sottopopolazione dei granulociti neutrofili.

Il meccanismo in causa sembrerebbe essere idiosincratice, secondo alcuni autori, dose-relato, ma la letteratura fornisce pochi riferimenti in merito [5-6]. L'ipotesi più probabile sembrerebbe essere la produzione di anticorpi contro il farmaco che *cross*-reagiscono con i leucociti; questo meccanismo è maggiormente descritto per gli anti-tiroidei, ma potrebbe essere responsabile anche nel caso del trimetoprim/sulfametossazolo poiché vi è simile struttura tra cotrimossazolo e tioamidi.

La maggior parte di *case-reports* in merito a discrasie ematologiche durante terapia con cotrimossazolo riguardano bambini o pazienti affetti da AIDS; i casi di tossicità grave sono rari, ma, quando si verificano, le reazioni più frequenti sono trombocitopenia e leucopenia [8]. Le reazioni più gravi si manifestano negli anziani e deve essere evitata la somministrazione in pazienti affetti da carenza di G6PD o acido folico [9-10].

Dalla letteratura emerge che, in generale, l'età media del fenomeno agranulocitosi indotta da antibiotici è 68 anni (range 22-93), ma l'età media della leucopenia da trimetoprim/sulfametossazolo appare essere 38 anni. La mortalità, infine, appare minore per la granulocitopenia indotta da cotrimossazolo rispetto ad altri gruppi di antibiotici; in ogni caso, tuttavia, la mortalità si riduce se i pazienti, specialmente quelli definiti ad alto rischio, vengono trattati con G-CSF [11].

Bibliografia

1. Mazzei T, Viano I. Farmacologia – principi di base e applicazioni terapeutiche, 2005.
2. Lawson DH. Pharmacovigilance in the 1990s. *J Clin Pharmacol* 1997; 44: 109-110.
3. Andrès E, Kurtz JE, Maloisel F. Nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis: experience of the Strasbourg teaching hospital (1985-2000) and review of the literature. *Clin Lab Haematol.* 2002; 24(2): 99-106.
4. Lubran MM. Hematologic side effects of drugs. *Ann Clin Lab Sci.* 1989; 19(2): 114-121.
5. Tesfa D, Keisu M, Palmblad J. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis: possible mechanisms and management. *Am J Hematol.* 2009; 84(7): 428-434.
6. Pisciotto AV. Agranulocytosis during antibiotic therapy: drug sensitivity or sepsis?. *Am J Hematol.* 1993; 42(1): 132-137.
7. Vandendries ER, Drews RE. Drug-associated disease: hematologic dysfunction. *Crit Care Clin.* 2006; 22(2): 347-355.
8. Lawson DH, Paice BJ. Adverse reaction to trimethoprim-sulfamethoxazole. *Rev Infect Dis* 1982; 4(2): 429-433.
9. Keisu M, Wiholm BE, Palmblad J. Trimethoprim-sulfamethoxazole-associated blood dyscrasias. Ten years' experience of the Swedish spontaneous reporting system. *J Intern Med* 1990; 228(4): 353-360.
10. Snipes CJ. Trimethoprim-sulfamethoxazole – a review of use in children. *Ped Pharm* 1998; 4(4).
11. Andres E, Maloisel F. Antibiotic-induced agranulocytosis: a monocentric study of 21 cases. *Arch Intern Med* 2001.