

CASO DI DOLORE NEUROPATICO CRONICO TRATTATO CON ZICONOTIDE PER VIA INTRATECALE

INTRATHECAL ADMINISTRATION OF ZICONOTIDE FOR CHRONIC NEUROPATHIC PAIN. A CASE REPORT

Francesco Romussi

*Unità Interventistica di Terapia del Dolore
Ospedale di Vigevano*

RIASSUNTO

Questo studio discute il caso di una donna di 44 anni, da 5 anni sofferente per un dolore ingravescente all'emitorace destro con coinvolgimento dell'emisoma destro.

Il dolore è di natura mista, nocicettivo e neuropatico; instauratosi spontaneamente in assenza evidente di trauma, è peggiorato a seguito di intervento di resezione costale. Il dolore si è dimostrato resistente a tutti gli interventi terapeutici effettuati.

La riduzione del dolore, con recupero di una notevole autonomia dopo essere arrivati a una invalidità totale, è costante da quando è stata iniziata una terapia con ziconotide per via intratecale.

Il farmaco è un bloccante dei canali del calcio di tipo N sul neurone sensitivo afferente ai cordoni posteriori del midollo spinale, e non agisce sui recettori morfiniti.

Il caso è "pilota" in Italia (al di fuori degli studi programmati) ed è attualmente gestito dalla Unità Interventistica di Terapia del Dolore di Vigevano.

Parole chiave

Dolore cronico, dolore neuropatico, ziconotide, somministrazione intratecale

SUMMARY

The case under discussion is that of a 44 years old woman, who started suffering from worsening emithoracic pain since 2002. Pain is both nociceptive and neuropathic: it started spontaneously without evidence of trauma, then worsening after an intervention of costal resection, and has spreaded towards the whole right emisoma.

The illness has proved resistant to all the therapeutic treatments she has undergone.

Pain reduction has been obtained, with autonomy after a period of total invalidity, since she started a therapy with intrathecal administration of ziconotide.

This drug is a neuron specific N-type calcium channel antagonist, and acts on the sensitive afferent branch to the dorsal columns of the spinal medulla, and doesn't react with the opiates receptors.

This patient is the first to be treated with this new drug in Italy (apart from the planned studies).

Key words

Chronic pain, neuropathic pain, ziconotide, intrathecal administration

INTRODUZIONE

Nel gennaio 2003 si presenta all'osservazione una paziente, infermiera professionale di 39 anni, che da 5 mesi, a seguito di un banale movimento di torsione del busto, accusa un dolore toracico trafittivo all'emittoressa destra in corrispondenza dell'articolazione condrocostale della settima costa destra.

Il VAS (Visual Analogue Scale) è di 6 e non vi sono sintomi neurologici di rilievo.

All'anamnesi patologica remota risultano multipli interventi laparoscopici e laparotomici per endometriosi pelvica e annessiectomia bilaterale senza isterectomia, interventi per occlusione intestinale da sindrome aderenziale, terapia ormonale sostitutiva con cerotti di estrogeni.

All'anamnesi patologica prossima è presente, nel mese precedente l'esordio del dolore, una tosse secca e stizzosa. La radiografia del torace dimostra immagini sospette per callo osseo sulla settima e ottava costa destra sull'ascellare media.

In attesa di consulenza chirurgica viene posizionato un catetere peridurale toracico con discreto controllo del dolore. Sfortunatamente, nel febbraio 2003, invece della biopsia ossea programmata, viene eseguita una doppia resezione costale di circa 10 cm della porzione laterale di settima e ottava costa, senza successiva protesizzazione. L'esame istologico conferma "callo osseo". A seguito dell'intervento compare allodinia toracica sui dermatomeri di sesto, settimo e ottavo nervo intercostale destro. Il dolore diviene così di tipo misto no-

cicettivo-neuropatico¹⁻³ con un VAS di 8 (e si apre anche un problema medico-legale...).

Ci troviamo a questo punto di fronte a una "sindrome dolorosa all'emittoressa destra ed esiti di resezione costale", con grave allodinia al freddo oltre che per stimoli tattili minimi, che danno un'amplificazione drammatica fino ad un VAS di 10.

La terapia farmacologica con FANS, oppiacei, antiepilettici, antidepressivi, neurolettici, benzodiazepine a vari dosaggi e in varie associazioni è inefficace; gli studi neurofisiologici e i test farmacologici per dolore centrale e per adenosensibilità sono negativi: l'unica risposta positiva (fugace) di scomparsa dell'allodinia è all'infusione ev. di lidocaina⁴ (la mexiletina per os è però inefficace)⁵.

Dalle indagini (TAC encefalo, TAC torace, PET) non emerge nulla di rilevante, e le numerose terapie non invasive (agopuntura, manipolazioni vertebrali, manovre di osteopatia viscerale) non producono beneficio.

Le ipotesi diagnostiche a questo punto sono molteplici: intrappolamento o lesione di un nervo costale, dolore viscerale riferito, esofagite, pleurite, pericardite, aderenze diaframmatiche postchirurgiche.

Contrariamente alle attese, la teletermografia⁶ mostra l'area toracica destra completamente rossa.

Nel dicembre del 2003 il blocco del sesto nervo intercostale destro con ropivacaina produce totale scomparsa del dolore e della allodinia per 12 ore; la manovra in seguito non avrà più successo.

Dal gennaio 2004 si posizionano, in

successivi trials: catetere peridurale toracico, SCS toracico (parestesie correttamente irradiate alla zona dolente), catetere subaracnoideo per infusione di oppioidi e adiuvanti⁷, tutti senza beneficio.

Nel luglio 2004 si verifica un aumento marcato della sensazione costrittiva toracica, con grave dispnea dolorosa.

Nel sospetto di una diffusione anteriore del liquido anestetico durante il precedente blocco dei nervi intercostali, si esegue una anestesia intrapleurica con posizionamento di cateterino intrapleurico.

Dopo iniezione di anestetici locali, si ottiene uno sfumato beneficio ("blanda sensazione di fresco").

Per il controllo in scopia si inietta mezzo di contrasto, interrompendo l'iniezione dopo 1 ml a causa di una violentissima reazione dolorosa-costrittiva, intollerabile per l'intensità (simile a quella riferita in anamnesi dopo iniezione di mezzo di contrasto nello spazio peridurale presso altro centro) che richiede sedazione con midazolam e propofol. Dopo circa 15 minuti, recupero totale della coscienza, con sensazione di benessere. All'esame obiettivo vi è totale scomparsa dell'allodinia posteriormente, scomparsa della sensazione costrittiva al torace anteriormente e superiormente, residua sensazione di costrizione in epigastrio, slatentizzazione di dolore somatico all'articolazione costo-sternale, VAS=3.

Dopo 3 ore compare costrizione toracica e dolore lancinante parascapolare ingravescente, in corrispondenza della punta del catetere, non risolta da iniezione di ropivacaina.

Si decide quindi di retrarre parziale-

mente il catetere di 2 cm: la manovra dà immediata scomparsa del dolore. Il giorno seguente però il cateterino si spossa e viene rimosso.

La sintomatologia è radicalmente modificata dalla analgesia intrapleurica, orientando alla necessità di accertamenti citologici e istologici sulla pleura e ulteriore consulenza con specialista chirurgo toracico (vengono interpellati vari specialisti che riconoscono l'opportunità dell'indagine ma rifiutano un coinvolgimento nel caso).

Da questo momento in poi ogni manovra analgica verrà eseguita in anestesia generale o sedazione profonda.

Nell'agosto 2004, dopo ulteriore peggioramento della sintomatologia con aumento della sensazione costrittiva toracica, si esegue una infiltrazione della cartilagine condro-sternale dopo posizionamento di reperi radio opaco in corrispondenza della zona di presunta origine del dolore (articolazione condro-costale della sesta costa destra); l'iniezione intrapleurica di anestetico locale non è seguita da consueta reazione violenta, in seguito però vi è una reazione violentissima di esacerbazione del dolore con irradiazione alla scapola.

La sintomatologia è modificata dalla analgesia intrapleurica, ma il dolore in sede articolare sternale (sesta costa destra) è esacerbato dall'infiltrazione. L'infiltrazione intrapleurica comunque causa sempre la scomparsa della costrizione, della allodinia e dello spasmo esofageo di recente insorgenza che causa disfagia e per il quale si rende necessario posizionare un catetere peridurale cervicale per rendere possibile l'alimentazione.

Viene eseguita un'ecografia della cartilagine costale per sospetto distacco, con esito negativo. Viene somministrato un pasto con lidocaina con esito negativo.

Si consulta uno specialista chirurgo toracico per verificare almeno l'ipotesi di endometriosi a localizzazione pleurica, e la ricerca di patogeni specifici.

La biopsia dopo toracosopia dà esito solo di flogosi cronica; risulta negativa la ricerca di neoplasie, coxackie, HZV eccetera.

Nell'ottobre 2004 l'infusione di anestetici locali tramite cateterino subaracnoideo in sede toracica dà una parziale scomparsa dell'allodinia; viene però sospesa per la comparsa di insufficienza respiratoria.

UNA DIAGNOSI

A novembre 2004 la sintomatologia⁸ è dunque la seguente:

1 - sensazione gravativa e costrittiva toracica, interpretabile come pleurodinia a seguito di pleurite di n.d. (markers infettivi negativi) documentata da esame istologico eseguito in toracosopia ("flogosi cronica");

2 - dolore di tipo somatico, localizzato all'articolazione condro-costale sesta costa destra anteriormente, che parrebbe all'origine della malattia, in quanto primo sintomo avvertito dalla paziente;

3 - dolore neuropatico (allodinia, iperalgesia cutanea) insorto a seguito dell'intervento di doppia resezione costale (settimo e ottavo destro) eseguito nel febbraio 2003;

4 - estensione dell'area dolente (reclutamento centrale?);

5 - comparsa di disfagia da spasmo esofageo che condiziona dimagrimento per difficoltà nutrizionale;

6 - crisi di dispnea e di tachicardia parossistica;

7 - da un mese dolore, iperidrosi e impotenza funzionale dell'arto superiore (algodistrofia).

8 - VAS=10.

L'unico dato oggettivamente rimane la pleurite cronica.

La qualità di vita e l'umore risentono in modo drammatico del quadro clinico, per cui è in corso una terapia di supporto psicologico.

Nel 2005 viene eseguito un blocco del ganglio stellato destro con AL che esacerba il dolore. La radiofrequenza pulsata su ganglio stellato e nervi intercostali, non dà apparente beneficio. In realtà invece, come osservabile a posteriori, ha impedito l'estensione dell'allodinia all'arto superiore. L'allodinia intanto comincia a estendersi anche all'arto inferiore.

Nel novembre 2005 viene effettuato un nuovo intervento chirurgico addominale per occlusione da aderenze visceroviscerali multiple; al termine dell'intervento si rende necessario il ricovero in rianimazione per incontrollabilità del dolore misto post-chirurgico e toracico originale con necessità di una sedazione protratta per tre giorni.

Nel gennaio 2006, a seguito di un blocco con anestetici locali del simpatico toracico che sembra aver dato beneficio, viene eseguita una simpaticectomia toracica destra che però non dà beneficio; compare invece iperidrosi controlaterale, controllata a fatica con neurolettici e diazepam.

PRIMO TRIAL CON ZICONOTIDE

Nell'agosto 2006 viene eseguito il primo trial con ziconotide (al di fuori degli studi programmati) con catetere subaracnoideo esterno con pompa CADD senza reservoir: in una settimana si raggiunge l'alto dosaggio 9 γ /die con incrementi di 2,25 γ ogni quarantotto ore.

La risposta al farmaco è positiva: scompare l'allodinia all'arto inferiore e all'addome, poi su tutta la schiena. Si mantiene lo stesso dosaggio per quindici giorni prima dello sposizionamento senza effetti collaterali di nota (aloperidolo in profilassi a dosaggio pieno).

Successivamente viene ritardato il posizionamento di pompa impiantata per la ricomparsa di ripetuti episodi subocclusivi favoriti certamente dall'immobilità e dall'abuso di ossicodone.

Risolto il quadro con terapia medica, a causa di una crisi da carenza di sonno di cinque giorni consecutivi, si rende necessaria una sedazione profonda protratta per nove ore con propofol.

Nel febbraio 2007 viene impiantata una pompa con infusione di ziconotide. Inizia infusione a 2.5 γ /die con incrementi massimi di 0.5 γ settimanali, ma compaiono effetti collaterali vestibolari (nausea e dispepsia controllabili con difficoltà con antiemetici) e soprattutto psichiatrici: allucinazioni, disorientamento, senso di testa vuota, confusione, impaccio nella parola che vengono controllati parzialmente da un trattamento con benzodiazepine, antiemetici e neurolettici.

Con l'aumentato controllo del dolore si evidenziano di più gli effetti collaterali degli altri farmaci assunti dalla paziente, che vengono quindi ridotti.

La paziente riprende a dormire la notte (fino a 6 ore ininterrotte), riprende la deambulazione corretta, scompare l'allodinia alla schiena, si riduce l'iperidrosi controlaterale.

Mantenendo lo stesso dosaggio, si verifica un aumento della efficacia nei giorni seguenti, fino alla quinta giornata.

Cominciano alcuni deboli miglioramenti dal punto di vista emotivo.

Ma a maggio 2007 si verifica un'estensione della allodinia viscerale allo stomaco con difficoltà gravi ad alimentarsi e impossibilità a tollerare il sondino nasogastrico.

L'unica speranza è che il farmaco vada a coprire il sintomo, altrimenti vi sarà denutrizione per dolore (impossibilità di gastrostomia percutanea).

Compare diabete insipido con una diuresi di 6000 ml/die: tutti gli accertamenti endocrinologici danno esito negativo, concludendo per una sindrome da denutrizione estrema che, con la ripresa di una alimentazione più normale grazie al controllo della disfagia, dà pesanti disturbi metabolici.

Il VAS è 5 nella parte superiore del torace e sul braccio destro, è praticamente 0 dallo sterno in giù, dove non è più presente allodinia. Sono stati eseguiti già tre refill, dopo i quali si è potuto constatare, a parità di dosaggio infuso, un apparente aumento dell'effetto clinico e degli effetti collaterali (dopo le quarantotto ore). In ogni caso, gli effetti collaterali psichici, i più sgradevoli e difficili da

controllare, sono diminuiti drasticamente sospendendo via via gli altri farmaci, facendo supporre anche una complessa reazione crociata.

Attualmente sono stati sospesi ormai tutti i farmaci, tranne il diazepam per os. Sembra necessario incrementare ulteriormente il dosaggio per poter controllare la allodinia che supponiamo ricomparsa all'arto superiore per esaurimento dell'effetto del blocco con RFF sul ganglio stellato.

Si è reso necessario un importante sostegno psichico per la comparsa di una depressione reattiva al nuovo stato di "libertà" dalla malattia dolore, e questo è attualmente il grosso problema della paziente, che fatica per questo ad apprezzare il risultato ottenuto.

UN NUOVO FARMACO PER LA TERAPIA DEL DOLORE

Lo ziconotide è stato ormai inserito nel Prontuario farmaceutico nazionale nel luglio 2007.

Il farmaco è indicato per il trattamento del dolore severo, cronico, in pazienti che richiedono analgesia intratecale: esso blocca i canali del calcio di tipo N sul neurone sensitivo afferente ai cordoni posteriori del midollo spinale; non agisce sui recettori morfiniti, non si sviluppano quindi tolleranza o sindromi di astinenza.⁹⁻¹¹

Il farmaco può essere somministrato esclusivamente per via intratecale, quindi tramite l'uso di pompe impiantate o esterne, e con una lenta titolazione; ha una finestra terapeutica ristretta e importanti effetti collaterali che impongono una particolare cautela nella gestione della titolazione.¹²⁻¹⁴

In questo particolare caso clinico non è stata rispettata la raccomandazione della consensus conference¹⁵ nel trial di prova a causa della mancanza di corretti presidi tecnici per la somministrazione intratecale e quindi per l'altissimo rischio di meningite per prolungati tempi di infusione in un paziente particolarmente defedato, con una malattia dolore in fase "terminale".

Il trial di prova deve essere sufficientemente lungo e prudente, per evitare di invalidare l'efficacia del farmaco con la comparsa di pesanti effetti collaterali.

Anche se in tutta Italia fortunatamente i pazienti con dolore cronico cosiddetto "benigno" così grave non sono numerosissimi, tuttavia le loro patologie dolorose hanno un impatto sociale ed economico-sanitario devastante per l'assenza di terapie efficienti e l'alto grado di invalidità e disperazione che affligge i pazienti e le loro famiglie, per la cronicità della patologia che riduce la qualità di vita ad un pessimo livello senza diminuirne l'aspettativa a lungo termine e che rappresenta un impegno enorme per i curanti e le strutture sanitarie.

Nonostante la gestione particolarmente impegnativa che richiede il farmaco (soprattutto nella fase di titolazione) esso appare chiaramente come una reale novità nella terapia del dolore.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Asbury AK, Fields HL. Pain due to peripheral nerve damage: an hypothesis. *Neurology* 1984; 34: 1587-1590.
- 2) Attal N. Chronic neuropathic pain: mechanisms and treatment. *The Clin J of Pain* 2000; 16: S118-S130.
- 3) Bennett GJ. Neuropathic pain. In Wall PD and Melzack R (Eds): *Textbook of pain*. Churchill Livingstone 1994; 201-224.
- 4) Mao J, Chen LL. Systemic lidocaine for neuropathic pain relief. *Pain* 2000; 87 (1): 7-17.
- 5) Chabal C, Jacobson L, Mariano A et al. The use of oral mexiletine for the treatment of pain after peripheral nerve injury. *Anesthesiology* 1992; 76: 513-517.
- 6) LeRoy PL, Filarsky R. Termografia in: Bonica JJ.: *Il Dolore – diagnosi prognosi terapia*. Seconda ediz. Italiana 1992; 623-624.
- 7) Hassenbusch, Portenoy RK. Current practices in intraspinal therapy- a survey of clinical trends and decision making. *J of Pain and Symptom Manage* 2000; 20: S4-S11.
- 8) Merskey H, Bogduk N. *Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definition of terms*. IASP Press, Seattle 1994.
- 9) McGivern G. Ziconotide: a review of its pharmacology and use in the treatment of pain. *Neuropsychiatric disease and treatment* 2007; 3(1): 69-85.
- 10) Prialt: EMEA Scientific Discussion. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Prialt/14122704en6.pdf>
- 11) Lyseng-Williamson KA and Perry C. Ziconotide. *CNS Drugs* 2006; 20(4): 331-338.
- 12) Staats PS et al. Intrathecal ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer or AIDS. *JAMA* 2004; 291(1): 63-70.
- 13) Wallace MS et al. Intrathecal ziconotide in the treatment of chronic nonmalignant pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Neuromodulation* 2006; 9(2): 75-86.
- 14) Rauck RL, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of intrathecal ziconotide in adults with severe chronic pain. *J. of Pain and Symptom Management* 2006; 31(5): 393-406.
- 15) A consensus statement regarding the present suggested titration for Prialt (ziconotide). Editorial, *Int. Neuromod. Soc. Neuromodulation*, 2005; 8 (3): 153-154.