

La terapia con baclofen intratecale (ITB) per le Distonie



Roberto Eleopra

**Dipartimento di Scienze Neurologiche - U.O. Neurologia
Ospedale dell'Angelo - Azienda ULSS12 Veneziana
Venezia Mestre**

Distonia

Definizione

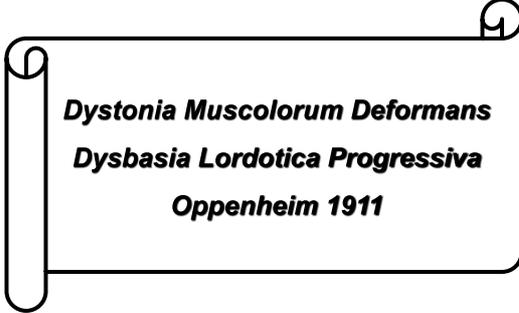
Dystonia is defined as a syndrome characterized by sustained muscle contractions, frequently causing twisting and repetitive movements or abnormal postures

Fahn, Bressman & Marsden, 1998

- **Le contrazioni possono essere 'lente' o 'rapide' ma, al picco, tendono ad essere a mantenute per qualche istante**
- **Le contrazioni presentano un aspetto direzionale ed organizzato e sono in qualche modo prevedibili**
- **Le contrazioni possono comparire a riposo, ma solitamente sono accentuate durante il movimento volontario (distonia d'azione)**

Distonia

Cenni Storici



Dystonia Muscolorum Deformans
Dysbasia Lordotica Progressiva
Oppenheim 1911

- *Gowers 1888*
- *Destarac 1901*
- *Schwalbe 1908*
- *Flatau & Sterling 1911*

Distonia

Basi Fisiopatologiche

- **Reperti neuropatologici normali** (*Zeman e Dyken 1968*)
- **Assenza di sicure alterazioni dei sistemi dopaminergico, colinergico e noradrenergico** (*Hornykiewicz 1986*)
- **Assenza di specifiche alterazioni in 'neuroimaging'** (*Rutledge et al. 1988; Schneider et al. 1994*)
- **Assenza di validi modelli sperimentali** (*Byl et al. 1996*)

Distonia

Caratteristiche Cliniche

- **A riposo**
 - Esacerbata dal movimento volontario (**Distonia d'azione**)
 - Durante attività specifica (**Distonia compito-dipendente**)
 - A distanza (**Overflow**)
- **Mobile - Fissa**
- **Fattori aggravanti: movimento, stress, fatica**
- **Fattori migliorativi: riposo, stimoli sensoriali (*gesto antagonista*), movimento (**Distonia paradossa**), sonno, anestesia**

Distonia

Classificazione Eziologica

1. **Primaria o idiopatica:** la distonia è l'unica manifestazione clinica (può coesistere tremore)
2. **Distonia-plus:** la distonia è associata ad altri disturbi del movimento (mioclono, parkinsonismo)
3. **Secondaria o sintomatica:** risultante da fattori ambientali (farmaci, tossici, ipossia) o da lesioni focali
4. **In corso di malattie eredo-degenerative:**
Parkinson, Huntington, Wilson, Hallervorden-Spatz, Degenerazione corticobasale, Machado-Joseph, DRPLA, neuroacantocitosi, gangliosidosi, encefalopatie mitocondriali

Distonia

Classificazione

■ Età d'esordio:

- early onset (< 21 anni): esordio in un arto (inferiore) con frequente progressione ad altre parti del corpo. Frequentemente 'genetica'.
- late-onset (> 21 anni): esordio in uno specifico distretto muscolare con tendenza a rimanere localizzata. Per lo più 'sporadica'.

• Topografia:

Distonie focali. È interessata una sola parte del corpo: le palpebre (blefarospasmo), la bocca (distonia oromandibolare), la laringe (distonia spasmodica), il collo (torcicollo), il braccio (crampo dello scrivano).

Distonie segmentali.

- (a) Craniocervicali: sono colpiti due o più territori muscolari del cranio o del collo.
- (b) Assiali: sono colpiti il collo e il tronco.
- (c) Brachiali: sono colpiti un solo braccio e la muscolatura assiale, oppure entrambe le braccia con o senza interessamento del collo e con o senza interessamento del tronco.
- (d) Crurali: sono colpiti una gamba e il tronco, oppure entrambe le gambe con o senza interessamento del tronco.

Distonie generalizzate. Consistono nella combinazione di una distonia segmentale crurale con segni distonici di qualunque altro segmento.

Distonie multifocali. Sono colpite due o più parti non contigue del corpo.

Emidistonia. Sono colpiti due arti ipsilaterali

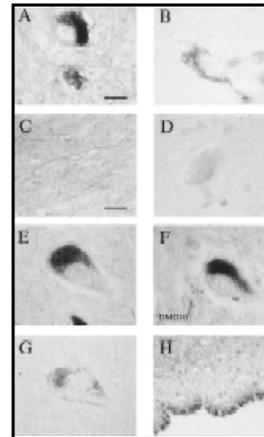
Distonia Primaria Generalizzata

- Rappresenta 1/9 delle forme primarie con prevalenza 1-4/100.000 (5 volte > in Ashkenazi)
- Esordio in infanzia o adolescenza solitamente con interessamento arto inferiore/tronco
- Progressione frequente entro 5 anni
- Ereditarietà autosomico-dominante con ridotta penetranza (30-40 %) ed espressività variabile
- DYT1 su 9q34: delezione GAG nella regione codificante la proteina 'torsinA'



Distonia Primaria Generalizzata

- La torsina A appartiene alla famiglia delle *AAA+ heat shock proteins*
- Associata a numerose funzioni: **protein folding and degradation, cytoskeletal dynamics, membrane trafficking, vesicle fusion, response to stress**
- Protezione dalla formazione di aggregati proteici, riducendo la neurotossicità legata ad inclusioni cellulari
- Espressa prevalentemente in neuroni nigrali



Distonia

Trattamento

- **Farmaci orali:**
 - LD in DRD
 - Anticolinergici, DA-bloccanti (tetrabenazina, neurolettici atipici)
- **Trattamento locale con BTX**
- **Baclofen intratecale**
- **Terapia chirurgica:**
 - rizotomia selettiva
 - pallidotomia, DBS pallidale

Farmacocinetica: baclofen (Lioresal) per via orale

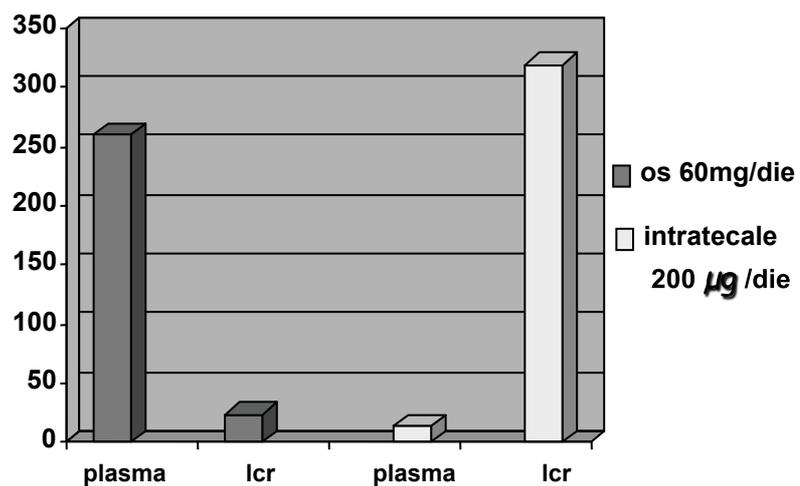
- Farmaco idrofilo.
- Dose orale efficace elevata (60-120 mg/die).
- Effetti collaterali per concentrazioni plasmatiche limitate (80-400 ng/ml).
- Concentrazione spinale e cerebrale quasi equivalente.
- La risposta orale al Baclofen per os non è predittiva di una risposta alla somministrazione per via spinale

Baclofen IT: farmacocinetica

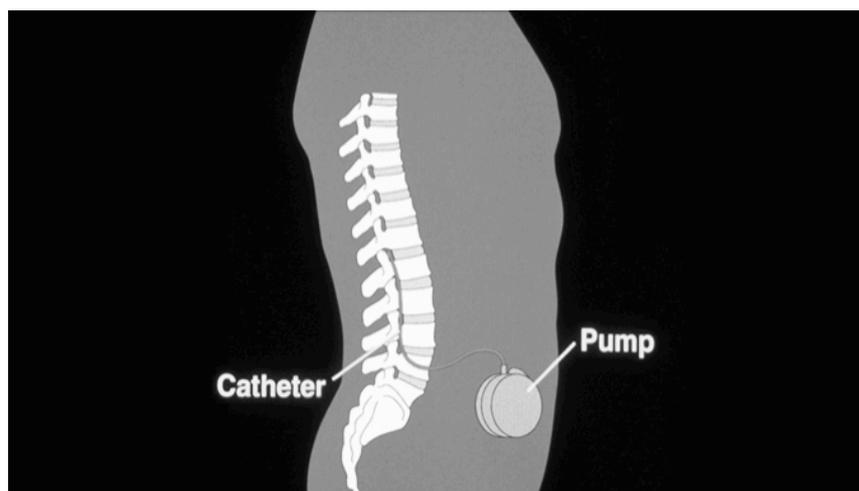
Baclofen intratecale (*Lioresal*[®])

- ◆ Dose orale di 60mg \approx concentrazione lombare di 24 μ g/L
- ◆ Infusione intratecale 600 μ g/day \approx concentrazione lombare di 1240 μ g/L
- ◆ La casistica dei nostri pazienti presenta infusioni medie comprese fra 200 e 500 μ g/die
- ◆ Tipica dose intratecale: 0.3-0.5% della dose orale

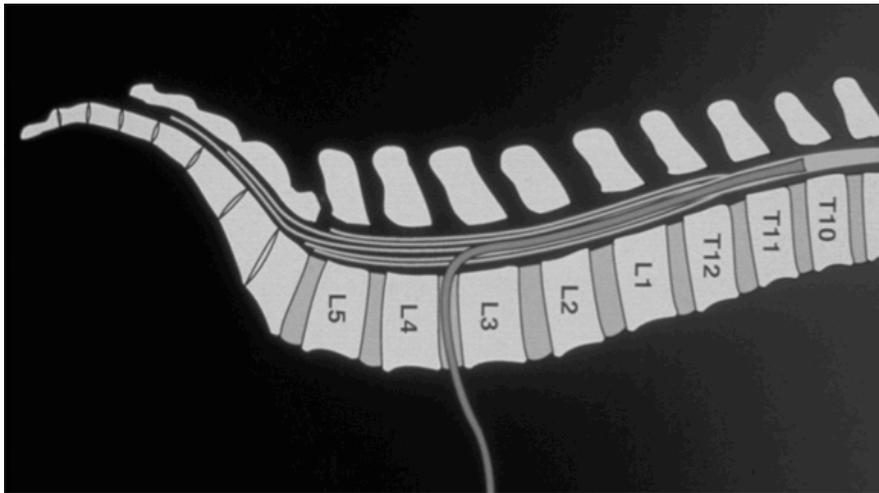
CONFRONTO TRA LE CINETICHE



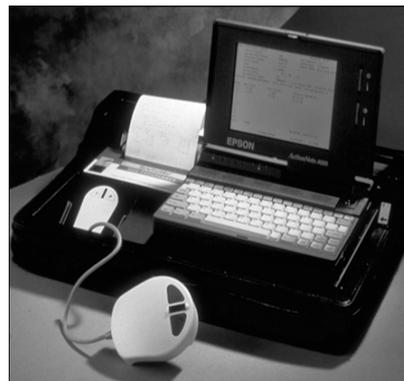
Posizionamento



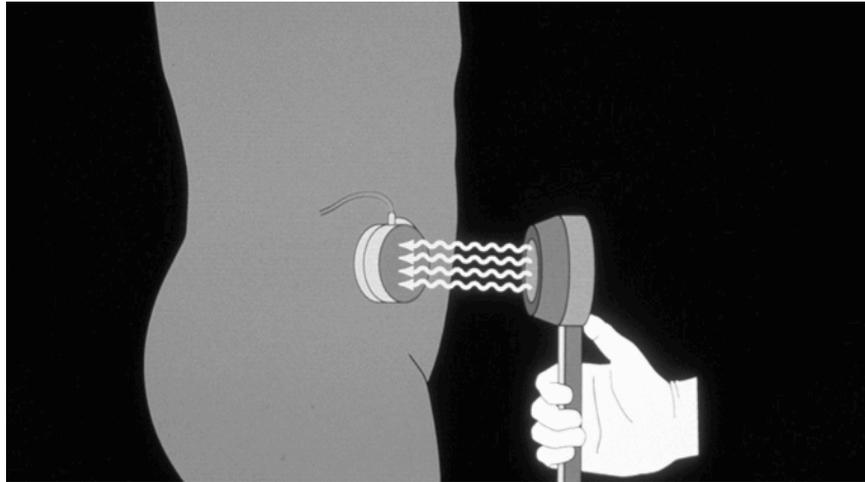
Posizionamento



Programmatore SynchroMed® Medtronic, Inc.



Radio Telemetria



Criteria di **INCLUSIONE** per ITB

(Modified Ashworth Scale, Global Pain Scale, Spasm Frequency Score)

- **Severa, disabilitante distonia che interferisce su mobilità e attività vita quotidiana**
- **Refrattarietà o scarsa risposta a terapie orali**
- **Obiettiva e riproducibile risposta a "test baclofen"**
- **Spasmi dolorosi**
- **Ipertonia/spasmi**
- **Motivazione (fisioterapia, ecc.) e programmazione specifico protocollo**

Precautions and Contraindications

- Impaired renal function
- Pregnant or breastfeeding
- History of autonomic dysreflexia
- Psychotic disorder
- Use of depressants or alcohol
- History of uncontrolled seizures

Baclofen Intratecale: Considerazioni prima di un impianto

- **Aspettative paziente e famiglia**
- **Informazioni paziente/famiglia: informazione sulle potenziali complicazioni**
- **Responsabilizzazione del paziente: ricarica "pompa" ogni 12-24 settimane (a sec. della concentrazione)**
- **Scelta sito impianto "pompa" : pompa subcutanea in addome; importante considerare linee "cinture", attività fisiche, protesi, ecc.**

***Prima dell'impianto di un "sistema ad infusione intratecale con pompa" il paziente Distonico DEVE dimostrare una "sensibilità" al baclofen intratecale
TEST al BACLOFEN (BOLO o Microinfusione) positivo***

ITB:

“bolo test”

“impianto sistema infusione pompa”

ITB: test al baclofen intratecale

- Prima del test mantenere stessa terapia medicinali per os (incluso baclofen).
- “bolo baclofen” iniettato mediante puntura lombare nello spazio subaracnoideo.
- Si inizia con 50 µg / dose (1 ml); se non vi è risposta viene ripetuto con dosi più alte (75 -100 µg).
- Effetti clinici osservati per 2-8 hrs. dopo ciascuna dose.

risposta positiva = decremento in spasticità



programmazione successiva per impianto pompa

TEST INTRATECALE

adulto

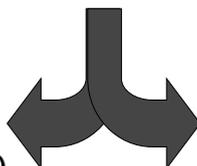
25 µg
50 µg
75 µg
100 µg



pediatrico

0.35 µg/kg
0.7 µg/kg
1.05 µg/kg
1.4 µg/kg

singola iniezione
(test non attendibile!)



**catetere subaracnoideo
con pompa a microinfusione**

TEST INTRATECALE



In casi selezionati di Distonia
Generalizzata Preferibile ⇒
catetere subaracnoideo con pompa a
microinfusione esterna

- Incrementi graduali della dose di ITB
(fino a 200-400 µg/die)
- Test di lunga durata (⇒48 ore) fino
ad adeguato gradiente lombo-cisternale

valutazione post test



Scale cliniche

Frequenza respiro

Frequenza cardiaca

Pressione arteriosa

Riflessi

Forza muscolare

EON generale

Effetti collaterali

ITB: fase Post-Chirurgica



- Programmazione pompa inizia subito (baclofen a concentrazioni farmaco non più di ≈ 2 volte la dose bolo test).
- Non si aumentano le dosi per almeno 24-48 ore.
- Osservazione clinica pz.
- Aumento di un 10-15%, a frequenza di almeno 24-48 ore.
- Quando la risposta clinica è evidente, aggiustamenti ogni 1-4 settimane, fino a quando l'effetto è evidente.

Sovradosaggio

Ipotonia muscolare a progressione rostrale (5-15%)
Fatica muscolare (2-4%)
Sonnolenza (63%)
Sensazione di "testa vuota" e/o cefalea (4-8%)
Vertigine
Crisi convulsiva (?)
Ipersalivazione
Nausea (4-12%)
Stipsi (2-6%)
Vomito
Depressione respiratoria
Apnea
Coma
Astinenza (allucinazioni, convulsioni)

complicanze



- **Associate alla procedura**
- **Meccaniche** (pompa o catetere)
- **"Iatrogene"**
 - **Riempimento**
 - **Programmazione**

EFFETTI INDESIDERATI
riportati su foglietto illustrativo ministeriale

S.N.C.:

sedazione, sonnolenza, vertigine, crisi epilettiche, cefalea, parestesia, disturbi della visione e dizione, ipotermia, nistagmo, letargia, amnesia, insonnia, affaticabilità, dis coordinazione, disorientamento, ansia, depressione, eu dis-foria, aqllucinazioni, paranoia, depressione resp.;

Cardiocircolatorio:

ipotensione, ipertensione, bradicardia, trombosi venose profonde, pallore;

Gastrointestinale:

nausea, vomito, costipazione, secchezza delle fauci, diarrea, perdita di appetito, disidratazione, occlusione intestinale;

Respiratorio:

dispnea, bradipnea;

Genitourinario:

incontinenza, disturbi vescicali, disfunzioni sessuali;

Annessi:

orticaria, alopecia, edemi, sudorazione.

ITB: Benefici per Pazienti

- Diminuisce "distonia" e "spasticità" e dolore, miglioramento in ADL's, miglioramento nelle funzioni gastroeneteriche e vescicali, miglioramento della qualità di vita e del sonno.
- Riduzione degli effetti collaterali "intollerabili" con le concentrazioni necessarie per os
- ITB può essere associata ad altre terapie generali e/o focali (es.: blocchi fenolici, BoNT, altri medicinali, ecc).

ITB: Outcomes

- Cambiamenti positivi scale cliniche per "spasticità" (Ashworth), rigidità e frequenza "spasmi".
- Inclusi:
 - ◆ Riduzione dolore
 - ◆ Miglioramento funzioni vescicali
 - ◆ Decremento effetti indesiderati cronici
 - ◆ Riduzione marcata freq spasmi
 - ◆ Riduzione a lungo termine spasmi
 - ◆ Miglioramento qualità di vita per paziente e famigliari

Casistica 2009

32 Pz. (14 maschi - 18 femmine)

Età compresa fra i 19 e i 64 aa.

9 SM

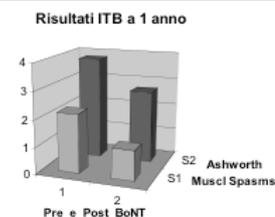
8 Cerebropatie post-traumatiche

5 Mielopatie cervicali

5 Mielopatia dorsali

2 Ictus cerebri

3 Cerebropatia perinatali

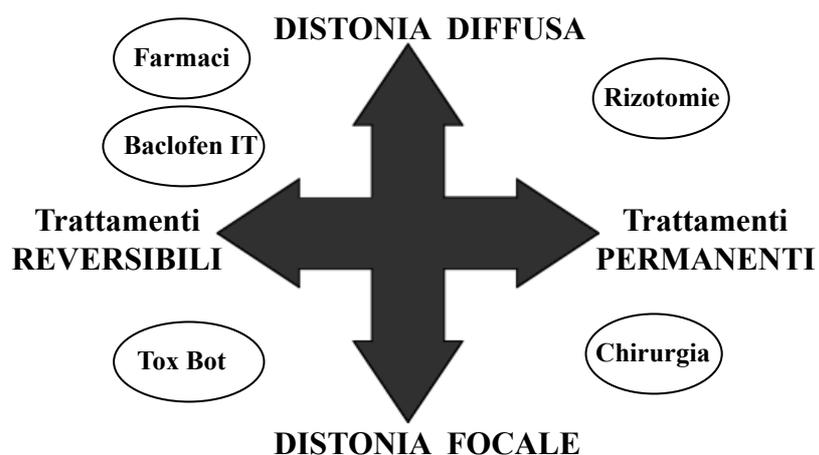


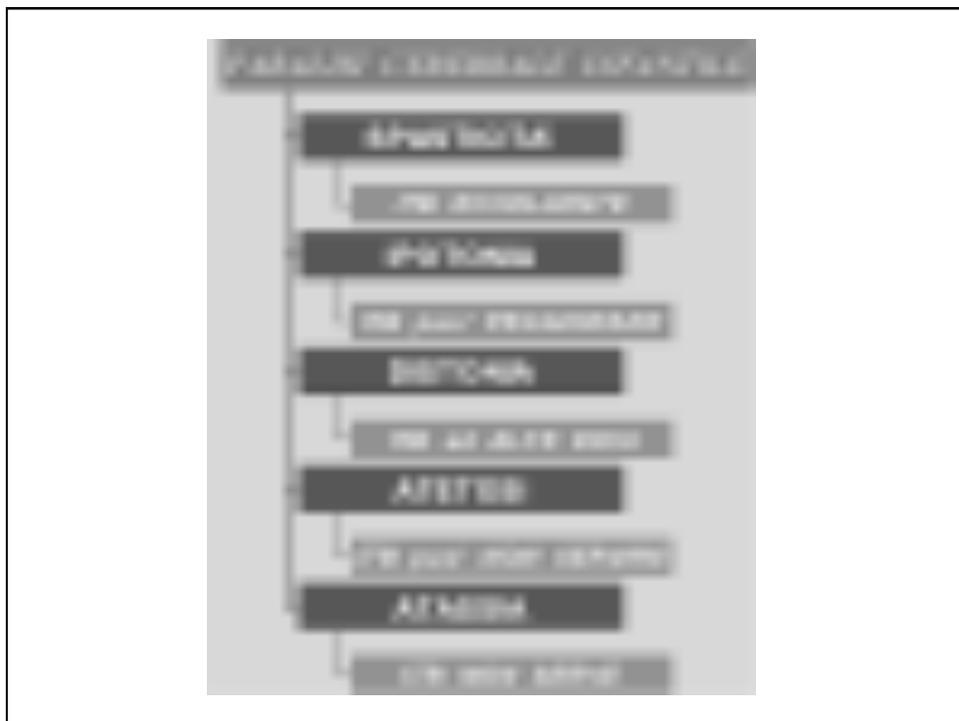
Guidelines for ITB Therapy

(Mov Dis Society)

- Provare migliori strategie terapeutiche farmacologiche prima della terapia con ITB.
- Instituire un programma riabilitativo finalizzato alla nuova terapia.
- Terapia con ITB può causare un rapido e drammatico cambiamento delle funzioni cliniche e dello stato della propria “immagine corporea”.
- Rivalutare il paziente come “nuovo” dopo posizionamento ITB.

Distonia





Grazie per l'attenzione ...

- Michael Haefele
- Christian Lettieri
- Sara Biguzzi
- Sara Rinaldo

- Carlo Conti
- Giuseppe Rizzo
- Giorgio Brolo
- Giuseppe Trincia



*Dipartimento di Scienze Neurologiche
AULSS12 Veneziana*