

Gabapentin e pregabalin “off-label” nel controllo delle vertigini da neoplasia cerebrale: due casi clinici

Massimo Melo, Franca Benini, Paola Drigo

Centro regionale di riferimento per le cure palliative e la terapia antalgica pediatrica
Dipartimento di Pediatria, Padova

Corrispondenza a:
e-mail: maxpom@tiscali.it

Riassunto

Vertigini e vomito sono sintomi spesso presenti in pazienti pediatrici con neoplasia cerebrale primitiva o secondaria, coinvolgente in particolar modo le strutture troncoencefaliche. Tali condizioni risultano talvolta scarsamente sensibili ai farmaci, e importanti effetti collaterali possono verificarsi, specialmente nei pazienti pediatrici. Nel setting delle cure palliative, è pratica comune usare farmaci “off label”, cioè farmaci che possono essere utili per il controllo di un sintomo o di una malattia non contemplate nelle originarie indicazioni d'uso. Per disporre dell'uso di tali opzioni farmacologiche sui pazienti è necessario raggiungere un consenso informato scritto nonché disporre di evidenze in letteratura testimonianti il successo dell'impiego “off label”.

In questo lavoro, per il trattamento delle vertigini e del vomito in due pazienti pediatrici con neoplasia cerebrale primitiva abbiamo usato “off label” farmaci inibitori dei canali del calcio voltaggio-dipendenti nel SNC, gabapentin e pregabalin. Tale decisione si è resa necessaria in quanto farmaci antivertigine classici come ad esempio le fenotiazine, oltre a non essere ugualmente autorizzati per il trattamento di pazienti pediatrici, espongono gli stessi al rischio di importanti effetti collaterali. La scomparsa delle vertigini, mantenuta nel tempo, e l'assenza di effetti collaterali appare giustificare la nostra scelta.

Parole chiave: neoplasia cerebrale, vertigini, off label, gabapentin, pregabalin

Summary

In pediatric patients suffering from cerebral neoplasm, dizziness and vomiting are often important symptoms.

The control of these symptoms is sometime difficult, and the drugs used, can cause important side effect, especially in children.

In palliative care setting, off label drug administration is commonly used. For the prescription it is necessary to obtain the informed consent of the patient, and literature data supporting the new indication are needed.

We present two cases of children with dizziness and associated vomiting due to cerebral neoplasm who were treated with inhibitors of voltage dependent calcium channels drugs (gabapentin and pregabalin).

Dizziness was resistant to classic drugs and other alternatives such as phenothiazines were considered not appropriate for children.

The relief of symptoms, maintained in time, and the absence of side effects support our decision.

Key words: cerebral neoplasm, vertigo, off label, gabapentin, pregabalin

CASI CLINICI

Astrocitoma dell'angolo ponto-cerebellare

B.A., era una bimba di anni 10, e 23 chilogrammi di peso, quando è entrata in fase terminale per un astrocitoma esofitico dell'angolo ponto-cerebellare sx dopo chirurgia, radio e chemioterapia). Esami radiologici (RMN cerebrale) negativi per l'interessamento neoplastico dell'orecchio interno.

Sintomatologia: deficit periferico del VII nervo cranico di sx, diplopia, importante vomito e vertigini ai minimi movimenti del capo e degli occhi e del corpo, cefalea. Tale sintomatologia condizionava la possibilità della bambina di essere coinvolta e partecipare alle situazioni di vita, con un progressivo ritiro in se stessa e anedonia.

La terapia pre-intervento prevedeva l'uso di: desametasone 1 mg tid, tramadolo 25 mg tid, pantoprazolo 20 mg/die, ketorolac 8 mg ab.

Per tentare il controllo delle vertigini e del vomito, si decise di introdurre pregabalin 75 mg bid, associato a scopolamina TTS 1,5 mg/72h. Al fine di controllare la cefalea inoltre, il dosaggio del desametasone fu aumentato a 1,5 mg tid e quello del tramadolo a 37,5 mg tid.

Risultati: a 24 ore dall'introduzione del pregabalin la paziente presentò una netta riduzione delle vertigini, con la scomparsa del vomito associato, e la possibilità di compiere piccoli spostamenti nel letto.

Risulta notevole considerare che l'applicazione della prescritta scopolamina TTS fu ritardata di 4 giorni dai genitori rispetto all'introduzione del pregabalin. La cefalea scomparve anch'essa in seconda giornata, effetto verosimilmente secondario all'incremento del dosaggio del solo desametasone, in quanto sempre i genitori, per paura di effetti collaterali, non aumentarono le dosi di tramadolo come prescritto.

Nei giorni seguenti vi fu una ulteriore costante e progressiva riduzione delle vertigini, effetto verosimilmente rinforzato dall'applicazione della scopolamina TTS, con la paziente capace ora di alzarsi dal letto e compiere piccoli spostamenti per la casa, e principalmente in grado di poter essere nuovamente coinvolta e partecipare alle situazioni di vita normali per l'età (ad esempio ricevere amici, giocare, colloquiare con i genitori, ascoltare musica), sempre compatibilmente con le sue condizioni cliniche generali.

Tumore pineale a cellule germinali

G.G, era un adolescente di anni 15, e 100 chilogrammi di peso affetto da tumore delle cellule germinali della regione pineale, chemio e radiotrattato. Esami radiologici (RMN cerebrale) negativi per l'interessamento neoplastico dell'orecchio interno.

Sintomatologia: cefalea e diplopia secondaria a idrocefalo e ipertensione endocranica all'esordio di malattia, metastasi leptomeningee diffuse, vertebrali (D1 e D4). Importanti vertigini oggettive e soggettive scatenate dall'esecuzione di qualsiasi movimento e dalla semplice apertura degli occhi, di natura non definita, che limitavano notevolmente il paziente nella partecipazione alle attività della vita quotidiana (ad esempio spostarsi in carrozzina, vedere la TV, giocare con la play station, relazionarsi con i genitori).

La terapia pre-intervento prevedeva l'uso di: morfina solfato 10 mg bid, desametasone 1,5 mg bid, omeprazolo 20 mg/die, cinnarizina 1,25 mg bid, cetirizina 5 mg bid, ciclofosfamide 50 mg/die. Il paziente fu sottoposto a intervento di derivazione interna (terzo-ventricolo-stomia), allo scopo di ottenere la riduzione dell'idrocefalo e dell'ipertensione endocranica, senza purtroppo alcuna modificazione della sintomatologia vertiginosa.

Per tentare il controllo delle vertigini, venne da noi introdotto gabapentin, 300 mg bid. ottenendo una riduzione delle vertigini già in seconda giornata, con ulteriore progressiva riduzione nelle giornate seguenti, tale da consentire al paziente di riprendere le attività quotidiane come prima dell'insorgenza del sintomo.

DISCUSSIONE

Lesioni causate da neoplasie cerebrali primitive o secondarie possono colpire diverse strutture del SNC, come ad esempio il nervo acustico-vestibolare (VIII), i nuclei vestibolari e i nuclei dei nervi oculomotori (III, IV, VI) a sede truncale, ciascuna coinvolta a vario titolo nella patogenesi delle vertigini e del vomito associato. Fra i farmaci maggiormente usati per il controllo di questi sintomi, fenotiazine, anticolinergici, antiserotoninergici, antistaminici, antidopaminergici centrali risultano essere i più efficaci⁽¹⁾.

Talvolta però la sintomatologia risulta estremamente difficile da controllare e l'uso dei farmaci specifici espone i pazienti a importanti effetti collaterali, in particolar modo

nei pazienti pediatrici. Le fenotiazine (es. clorpromazina), espongono i bambini al rischio di reazioni extrapiramidali (distonie e acatisia).

L'aloiperidolo, un farmaco antidopaminergico ad azione centrale, molto attivo sul vomito da stimolazione della zona trigger bulbare, può scatenare sindromi extrapiramidali nonché laringo e broncospasma.

Farmaci antidopaminergici periferici (es. domperidone e metoclopramide) non dovrebbero essere usati per il controllo della sintomatologia a livello del sistema nervoso centrale; inoltre, anche questi possono indurre reazioni extrapiramidali in quanto attraversano la barriera emato-encefalica.

Altre restrizioni all'uso sono determinate dalla limitazione della prescrivibilità di certi farmaci a determinate categorie di patologie, come ad esempio i farmaci antiserotoninergici (ad es. ondasetron) limitatamente alla profilassi e controllo della nausea e del vomito postoperatorio ovvero al controllo della nausea e del vomito indotti da chemioterapia antitumorale e dalla radioterapia⁽²⁾.

Gabapentin e pregabalin sono farmaci inibitori dei canali del calcio voltaggio dipendenti di tipo P, Q e N, presenti nel sistema nervoso centrale. In virtù del loro legame alla subunità regolatoria alfa2delta del canale, si produce una riduzione selettiva della depolarizzazione provocata dall'ingresso di ioni calcio nel neurone presinaptico, con conseguente diminuzione del rilascio di neurotrasmettitori dai neuroni ipereccitabili⁽³⁾.

Tali farmaci sono stati studiati e approvati per l'uso su patologie comportanti eccessiva eccitabilità neuronale, quali epilessia e dolore neuropatico.

In letteratura sono comunque presenti numerosi lavori che dimostrano l'utilità di tali farmaci anche su altre patologie, quali ad esempio disturbi dell'umore e del comportamento, ansia, profilassi dell'emigrania, cefalea.

Inoltre, esistono segnalazioni in letteratura scientifica dimostranti l'utilità di tali farmaci nella cura delle vertigini^(4,5).

Le neoplasie cerebrali possono indurre fenomeni di ipereccitabilità neuronale a seguito di un effetto irritativo diretto sulle fibre nervose, ovvero in conseguenza della modificazione dell'ambiente biochimico del liquido extracellulare (LEC) dovuta all'infiammazione secondaria alla presenza della neoplasia. L'ipereccitabilità neuronale può del resto essere provocata anche da altre condizioni patologiche, come ad esempio modificazioni della circolazione ematica cerebrale in corso di ipertensione

endocranica, o compressione diretta dei vasi endocranici.

Tali fenomeni esitano ad esempio nella comparsa di focus epilettogeni, ma anche in altre manifestazioni, a seconda della struttura cerebrale colpita.

Nel caso di pazienti affetti da neoplasia cerebrale con o senza ipertensione endocranica sofferenti per grave sintomatologia vertiginosa, supposta una condizione di ipereccitabilità neuronale, abbiamo ritenuto fondato l'impiego di farmaci specifici in grado di ridurre l'eccitazione dei neuroni, come gabapentin e pregabalin.

In entrambi i pazienti, si è verificata la pronta scomparsa delle vertigini e del vomito a esse associato già in seconda giornata di terapia. Tale risultato si è mantenuto nel tempo, senza bisogno di successivi incrementi della dose di partenza. Nessun effetto collaterale fu riscontrato e i pazienti poterono riprendere almeno parzialmente le loro attività, continuando il loro irreversibile percorso di malattia almeno sollevati da un fastidiosissimo sintomo.

CONCLUSIONI

La dimostrazione empirica di un notevole miglioramento dei sintomi sembrerebbe dimostrare l'utilità della somministrazione di pregabalin e gabapentin nelle condizioni in cui l'ipereccitabilità neuronale è verosimilmente causa delle vertigini. Tale evidenza ha forza maggiore nel caso della neoplasia infiltrante l'angolo ponto-cerebellare, vista la sua vicinanza con le strutture neurologiche responsabili del controllo dell'equilibrio. Concludiamo sottolineando l'importanza per i malati cronici e in condizioni di terminalità di avere a disposizione sempre nuove scelte terapeutiche per il controllo dei sintomi, con l'auspicio che la ricerca clinica, oltre alla progettazione di nuovi farmaci, non trascuri la semplice segnalazione di altre applicazioni terapeutiche dei farmaci già conosciuti.

Bibliografia

1. Goldman A. *ABC of palliative care. Special problems of children.* BMJ. 1998 3; 316(7124): 49-52.
2. Agenzia Italiana del Farmaco-AIFA, nota 57.
3. Sthal SM. *Mechanism of action of alpha2delta ligands: voltage sensitive calcium channel (VSCC) modulators.* J Clin Psychiatry 2004; 65 (8): 1033-34.
4. Kanashiro AM, Alexandre PL, Pereira CB, et al. *Vestibular paroxysmia: clinical study and treatment of eight patients.* Arq Neuropsiquiatr 2005; 63(3A): 643-7. Epub 2005 Sep 9.
5. Straube A. *Pharmacology of vertigo/nystagmus/oscillopsia.* Curr Opin Neurol 2005; 18(1): 11-4.