

INSUFFICIENZA RESPIRATORIA ACUTA NEL PAZIENTE AFFETTO DA STIFF-PERSON SYNDROME: UN CASO CLINICO

M PARISI¹, B FERRERO¹, M RIZZONE¹, P CERRATO², U DIMANICO³, M LANOTTE⁴, L LOPIANO¹

1. Department of Neuroscience - University of Turin - Turin

2. Department of Neuroscience, Stroke Unit - University of Turin - Turin

3. Physical Medicine and Rehabilitation Unit, Department of Orthopedics, Traumatology and Rehabilitation - University of Turin - Turin

4. Department of Neurosurgery - University of Turin - Turin

Introduzione

La Stiff Person Syndrome (Sindrome dell'Uomo Rigido, SPS) è il più comune e caratteristico disturbo dello spettro legato agli anticorpi anti-GAD (acido glutammico decarbossilasi). L'80% dei pazienti presenta tali anticorpi che interferiscono, sia in vitro che in vivo, con il sistema GABAergico, causando l'ipereccitabilità dei neuroni gamma e conseguentemente dei fusi muscolari con attivazione contemporanea di muscoli agonisti e antagonisti. I pazienti presentano tipicamente rigidità e spasmi muscolari degli arti e soprattutto a livello toraco-lombare paraspinale e addominale, rendendo difficili i movimenti di flessione e rotazione del tronco. Si possono associare frequentemente ansia e fobie task-specifiche e paura di cadere durante la deambulazione. I sintomi possono essere scatenati anche da stimoli improvvisi e inaspettati o da forti emozioni, e divenire tanto prolungati e dolorosi da causare, per coinvolgimento della parete toracica, difficoltà respiratoria, tachicardia e iperidrosi. Questa situazione prende il nome di "stato spastico" e può rappresentare un'emergenza che richiede l'utilizzo di benzodiazepine per via endovenosa come il diazepam 10 mg (Tsiortou et al. 2021). Sono descritti in letteratura casi di morti improvvise in pazienti con SPS, tutti associate ad apnea. Descriviamo quindi il caso di un paziente affetto da Stiff-Person Syndrome (SPS) che ha presentato due episodi di insufficienza respiratoria acuta, refrattario alle terapie sintomatiche e immunomodulanti, e che infine è stato trattato con successo con baclofene intratecale.

Il caso clinico

Un uomo di 50 anni, affetto da SPS (diagnosticata nel 2012) con positività degli anticorpi anti-GAD, da diabete mellito di tipo 1 e OSAS di grado moderato, aveva avuto un decorso clinico caratterizzato da numerose cadute, complicanze internistiche quali polmonite, numerosi accessi in pronto soccorso per crisi spastiche e cadute (complicate anche da fratture costali) e progressiva compromissione della vita quotidiana e lavorativa del paziente. Il paziente era stato trattato con corticosteroidi, immunoglobuline per via endovenosa (IGIV), micofenolato mofetile e con rituximab e sottoposto periodicamente a iniezioni di tossina botulinica nei muscoli del tronco e infiltrazioni con corticosteroidi a livello dell'articolazione acromio-clavicolare. Il paziente assumeva cronicamente clonazepam (fino a 10 mg/die), baclofene, pregabalin, tizanidina cloridrato e morfina solfato.

Nell'ottobre del 2018 è stato condotto presso il Pronto Soccorso dell'Ospedale Molinette di Torino, per l'insorgenza di insufficienza respiratoria, scialorrea e rigidità muscolare marcata. La TC torace eseguita in urgenza ha evidenziato la presenza di edema polmonare acuto (EPA) per cui veniva ricoverato nel reparto di Medicina d'Urgenza e trattato con diuretici, midazolam e corticosteroidi con beneficio. Contestualmente veniva potenziata la terapia miorilassante con tizanidina, midazolam e clonazepam e antidolorifica con morfina per via endovenosa. All'elettrocardiogramma ed ecocardiogramma non sono emersi elementi suggestivi per cardiopatia ischemica. In seguito, il paziente è stato trasferito nel reparto di Neurologia e sottoposto a infusione di Rituximab, con lo schema 375 mg/m²/settimana per 4 settimane e la terapia con benzodiazepine e morfina è stata progressivamente passata dalla somministrazione per via endovenosa a quella orale. Il paziente veniva dimesso l'indicazione ad assumere clonazepam 8 mg/die, baclofene 75 mg/die, pregabalin 150 mg/die, morfina solfato 60 mg/die, tizanidina cloridrato 16 mg e citalopram cloridrato 32 mg/die.

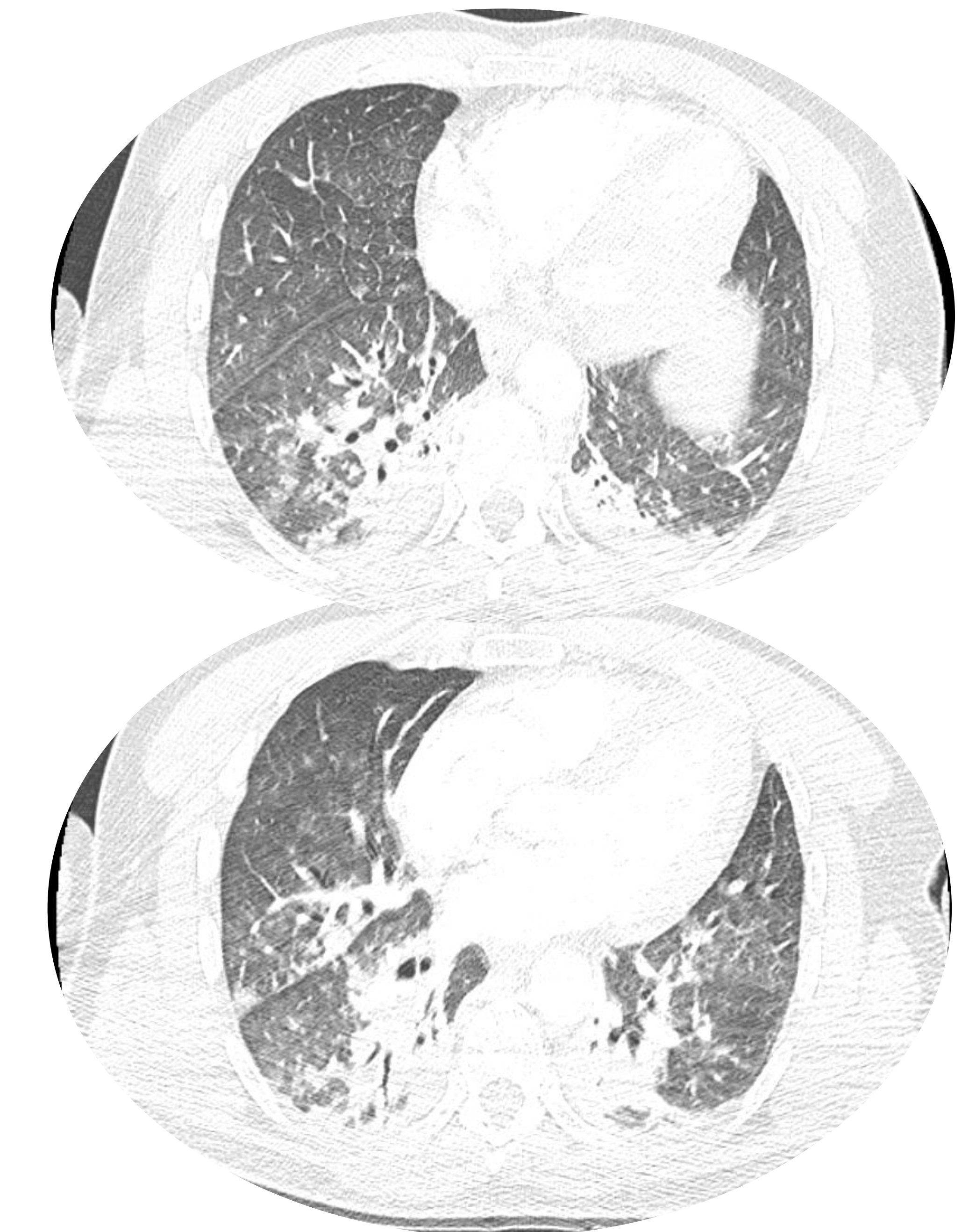
Nel marzo del 2020, il paziente, durante un accesso in regime di Day Hospital poco prima dell'infusione di IGIV, ha presentato ipertono muscolare, dispnea con cianosi e desaturazione (SaO₂<70%), tachicardia e ipertensione (210/100 mmHg). Veniva quindi praticato un bolo di midazolam 5 mg con risoluzione del quadro in circa 15 minuti e in seguito veniva sottoposto a infusione di IGIV. Al termine dell'infusione, con la ripresa della deambulazione si è verificato un'ulteriore crisi ipertonica con dispnea, tachipnea e desaturazione (SaO₂<70%) con cianosi. A questo punto, veniva somministrato un nuovo bolo con midazolam 5 mg e allertato il collega anestesista-rianimatore. Alla luce dello scarso compenso clinico veniva quindi ricoverato in Neurologia e durante la degenza si è resa necessaria la somministrazione di midazolam in infusione continua (fino a 120 mg/die) per il controllo delle crisi. Anche in questo caso, sono stati eseguiti accertamenti volti ad escludere cause extra-neurologiche di insufficienza respiratoria quali elettrocardiogramma, ecocardiogramma e TC del torace.



In accordo con gli specialisti fisiatri e neurochirurghi, il paziente è stato sottoposto a due test con baclofene intratecale (rispettivamente 50 e 75 mcg), in modalità TC guidata per via della severa lordosi lombare. Il test ha evidenziato una significativa risposta caratterizzata dalla riduzione soggettiva del senso di rigidità e oggettiva dell'ipertono a carico degli arti, del tronco e del collo e riduzione del dolore. Veniva quindi sottoposto il paziente all'intervento di posizionamento della pompa al baclofene intratecale. Il decorso post-operatorio è stato complicato da un'infezione della tasca sottocutanea, sede della pompa, che ha necessitato di terapia antibiotica con ciprofloxacina ed ertapenem. Inoltre, lo scarso controllo glicemico ha richiesto diverse rivalutazioni della terapia insulinica. Dopo la risoluzione di tali complicanze, il paziente veniva infine dimesso con la seguente terapia: clonazepam 4,5 mg/die, morfina solfato 40 mg/die, citalopram cloridrato 32 mg/die e baclofene per iniezione intratecale alla dose di 120 mcg/die.

Discussione

La SPS può presentare crisi respiratorie dovute alla rigidità muscolare e a disfunzioni autonome parossistiche che possono essere anche causa di morte improvvisa. Nel nostro caso, la SPS ha provocato diverse crisi respiratorie di cui una con evidenza di edema polmonare non cardiogeno. La rapida identificazione di tale complicanza e il trattamento tempestivo con benzodiazepine può evitare l'intubazione e altre procedure diagnostiche o terapeutiche invasive. L'utilizzo della ventilazione meccanica in questi casi può non essere efficace se non associata all'utilizzo di bloccanti neuromuscolari (Jachiet et al. 2016). Inoltre, gli anestetici inalatori e i bloccanti neuromuscolari possono anche causare prolungata ipotonia dopo la sospensione dell'anestesia con insufficienza respiratoria e difficoltà allo svezzamento dalla ventilazione meccanica (Hylan et al. 2016). Superata la fase iperacuta, nei casi refrattari alle terapie sintomatiche e immunosoppressive, il baclofene intratecale rappresenta un'efficace opzione da considerare, in quanto sembrerebbe agire come agonista diretto dei recettori GABA-B e non richiede la presenza di GABA endogeno per l'inibizione presinaptica (Ortiz et al. 2020). Tale trattamento consente di somministrare dosi di baclofene, più basse e in modo costante rispetto alla via orale, di minimizzare gli effetti collaterali e di ridurre sensibilmente i dosaggi degli altri farmaci sintomatici.



Bibliografia

- Ortiz JF, Ghani MR, Morillo Cox Á, et al. Stiff-Person Syndrome: A Treatment Update and New Directions. *Cureus*. 2020;12(12). doi:10.7759/cureus.11995
- Mitsumoto H, Schwartzman MJ, Estes ML, et al. Sudden death and paroxysmal autonomic dysfunction in stiff-man syndrome. *J Neurol*. 1991;238(2):91-96. doi:10.1007/BF00315688
- Jachiet V, Laine L, Gendre T, Henry C, Da Silva D, de Montmollin E. Acute Respiratory Failure in a Patient with Stiff-Person Syndrome. *Neurocrit Care*. 2016;25(3):455-457. doi:10.1007/s12028-016-0296-0
- Crescimanno G, Algeri M, Canino M, Romano M, Cosentino G, Marrone O. Severe breathlessness in Stiff person syndrome (SPS). *Looking under the bonnet*. *J Neurol Sci*. 2020;418(August):117144. doi:10.1016/j.jns.2020.117144
- Tsiortou P, Alexopoulos H, Dalakas MC. GAD antibody-spectrum disorders: progress in clinical phenotypes, immunopathogenesis and therapeutic interventions. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:1-17. doi:10.1177/17562864211003486
- Hylan K, Vu AD, Stammen K. Anesthetic Considerations of Stiff-Person Syndrome: A Case Report. *AANA J*. 2016 Jun;84(3):181-7. PMID: 27501653.