

Effetti della terapia con Ambroxol ad alte dosi nei pazienti con Malattia di Gaucher tipo 3

L'Ambroxol si è dimostrato utile nell'aumentare la attività della beta glucosidasi prima nelle cellule in laboratorio , poi nel cervello di topi e quindi di primati non umani (scimmie) . Finalmente è stato pubblicato uno studio su 5 pazienti con Gaucher tipo III ed epilessia (mioclonica e "normale") , mioclonie (scosse muscolari involontarie) e grave compromissione della funzionalità motoria (3 pazienti allettati e due confinati in carrozzina) . L'ambroxol fu somministrato, assieme alla terapia sostitutiva, alla dose massima di 25 mg/Kg/al giorno o comunque 1300 mg al giorno , suddivisa in 3 dosi.

Il mioclono , le convulsioni e il riflesso pupillare alla luce migliorarono in tutti i pazienti .

Il miglioramento del mioclono portò a un imponente recupero della funzione grosso motoria in 2 pazienti, confinati prima in carrozzina , permettendo loro di camminare nuovamente, mangiare da soli e adoperare uno smartphone .

Le convulsioni in alcuni migliorarono diminuendo di frequenza, in altri migliorarono nel senso di una minor durata

Veniamo ai nostri 2 casi:

Primo caso: Ragazza in cui viene fatta la diagnosi di Gaucher a 6 anni , genotipo IVS2+1G>A/N188S, questa ultima mutazione è associata ad epilessia, per cui viene classificata come tipo 3. La ragazza vien emessa in terapia e controllata ogni 6 mesi , poi 1 volta all'anno con esami di routine + Visita Neurologica (che sarà sempre normale) , Quoziente intellettivo (che rimarrà sempre normale) Elettroencefalogramma e Movimenti Oculari .

Durante i controlli, l'Elettroencefalogramma divenne progressivamente alterato , così come i Movimenti Oculari. A 14 anni prima convulsione, terapia farmacologica spinta al massimo , ma restavano 2-3 episodi per settimana . A 14 anni e 6 mesi, viene aggiunto l'Ambroxol progressivamente aumentato nel giro di 1 mese a 25 mg/Kg/al giorno in 3 dosi . La frequenza delle convulsioni diminuì , all'ultimo controllo , a 17 anni, dopo 20 mesi di terapia con Ambroxol, aveva 1 sola convulsione al mese, di breve durata, generalmente al mattino . L'Elettroencefalogramma è rimasto patologico , i Movimenti Oculari stazionari Nessun effetto collaterale

Drastica caduta della **chitotriosidasi** fino a livelli normali (da 612 a 18.16 nMol/ml/ora e 37.42 nmol/ml/ora all'ultimo controllo.

Secondo caso: Ragazzo adesso di 31 anni . : Genotipo F213I/L444P, francamente neurologico, diagnosi fatta a 4 anni , trattamento iniziato a 5 anni nel 1991 (forse il primo paziente trattato in Italia !) . A 11 anni EEG patologico, alterazione dei Movimenti Oculari e screscio del Quoziente Intellettivo

A 18 anni crisi miocloniche , che riuscivano a sbalzarlo dal letto controllate da un primo farmaco , quindi per un peggioramento a 23 anni aggiunto un secondo farmaco con miglioramento della sintomatologia. Comparsa di lieve tremore a riposo

Rimase abbastanza stabile , avendo circa 1 episodio di convulsioni generalizzate all'anno e delle scosse miocloniche (scosse muscolari) , a riposo , agli arti superiori durante il giorno e la notte

A 29 anni, ebbe 3 episodi di convulsioni generalizzate in 3 mesi

La terapia anti epilettica fu portata al massimo ed iniziò l'Ambroxol cp 30 mg, aumentandolo progressivamente a 25 mg/Kg/al giorno in 3 somministrazioni.

Le scosse miocloniche agli arti superiori si sono ridotte significativamente ("le mani mi scappano meno"), ad oggi dopo 1 anno di terapia con ambroxol non ha più avuto crisi generalizzate

Movimenti Oculari: Stazionari ,Elettroencefalogramma stazionario

Laboratorio: dopo 1 mese di trattamento con Ambroxol , **la chitotriosidasi** non è scesa in maniera significativa (da 195 a 117.3 nmol/ml/ora)e dopo 15 mesi di terapia ancora non è scesa in maniera significativa (140 1 nmol/ml/ora. Non si è registrato alcun effetto collaterale

Conclusioni:

La terapia aggiuntiva con ambroxol ad alte dosi (25mg/Kg/die o un massimo di 1300 mg/die) ha migliorato la frequenza delle crisi convulsive, anche se nel secondo paziente c'è un fattore confondente: l'ambroxolo è stato dato quando anche la terapia anti epilettica è stata portata al massimo ,

Da notare peraltro che le mioclonie (scosse muscolari) che prima il paziente aveva, sono diminuite .

In sintesi, il farmaco appare molto promettente nei pazienti con M di Gaucher tipo III, epilessia mioclonica e "normale", mioclonie