

Tossine Botuliniche

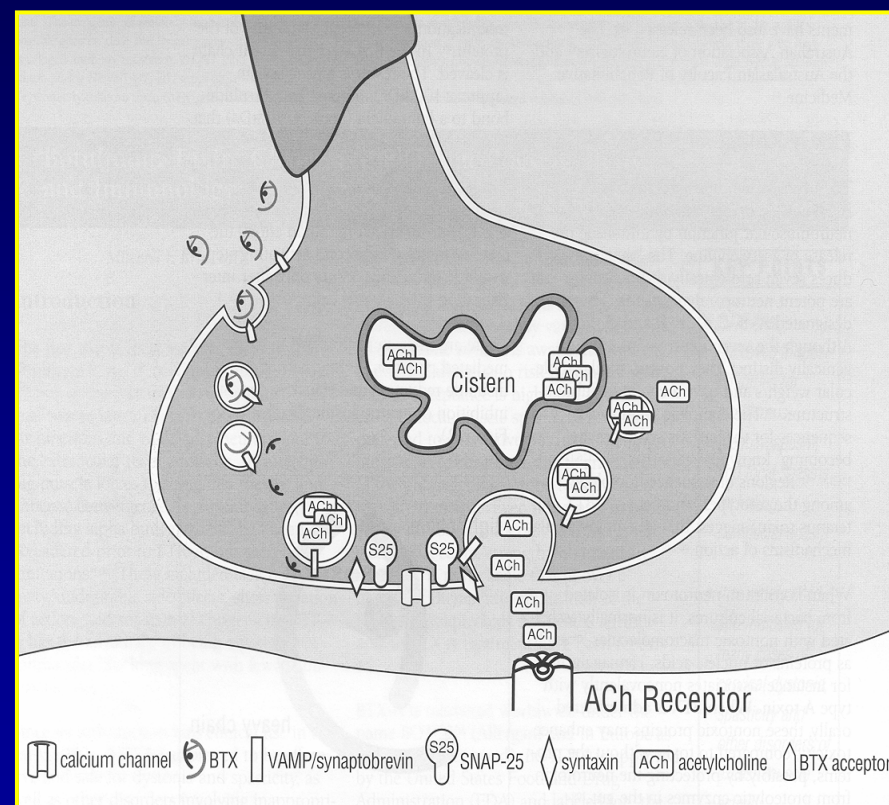
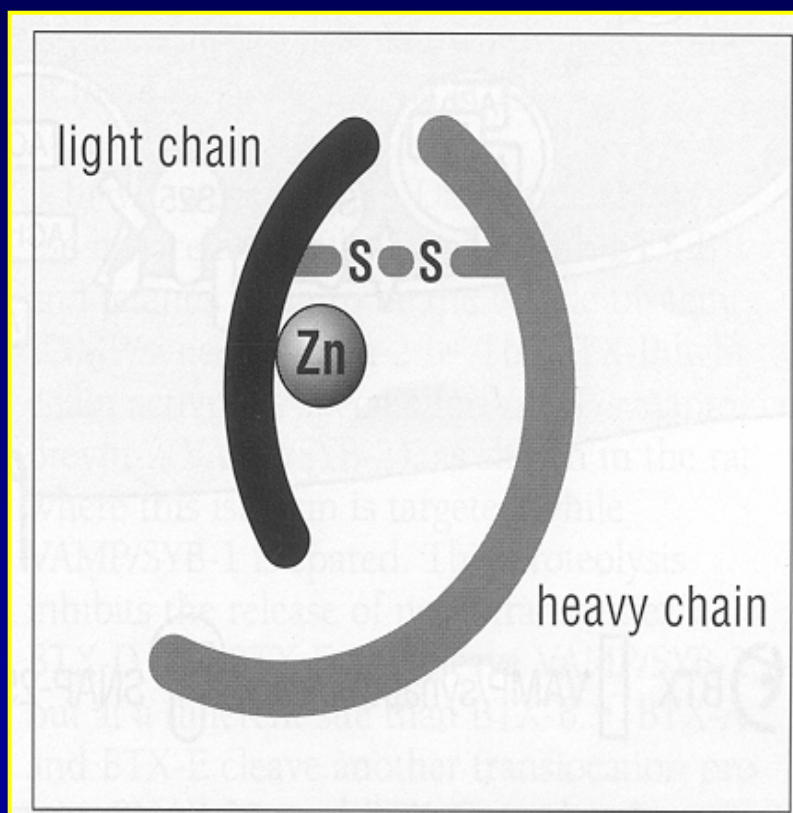
- Potenti neurotossine prodotte dal **Clostridium botulinum**
- Identificati **7 sierotipi** (A-G) con diversità:
 - proprietà antigeniche
 - meccanismi proteolitici



Cenni storici sulla Tossina Botulinica

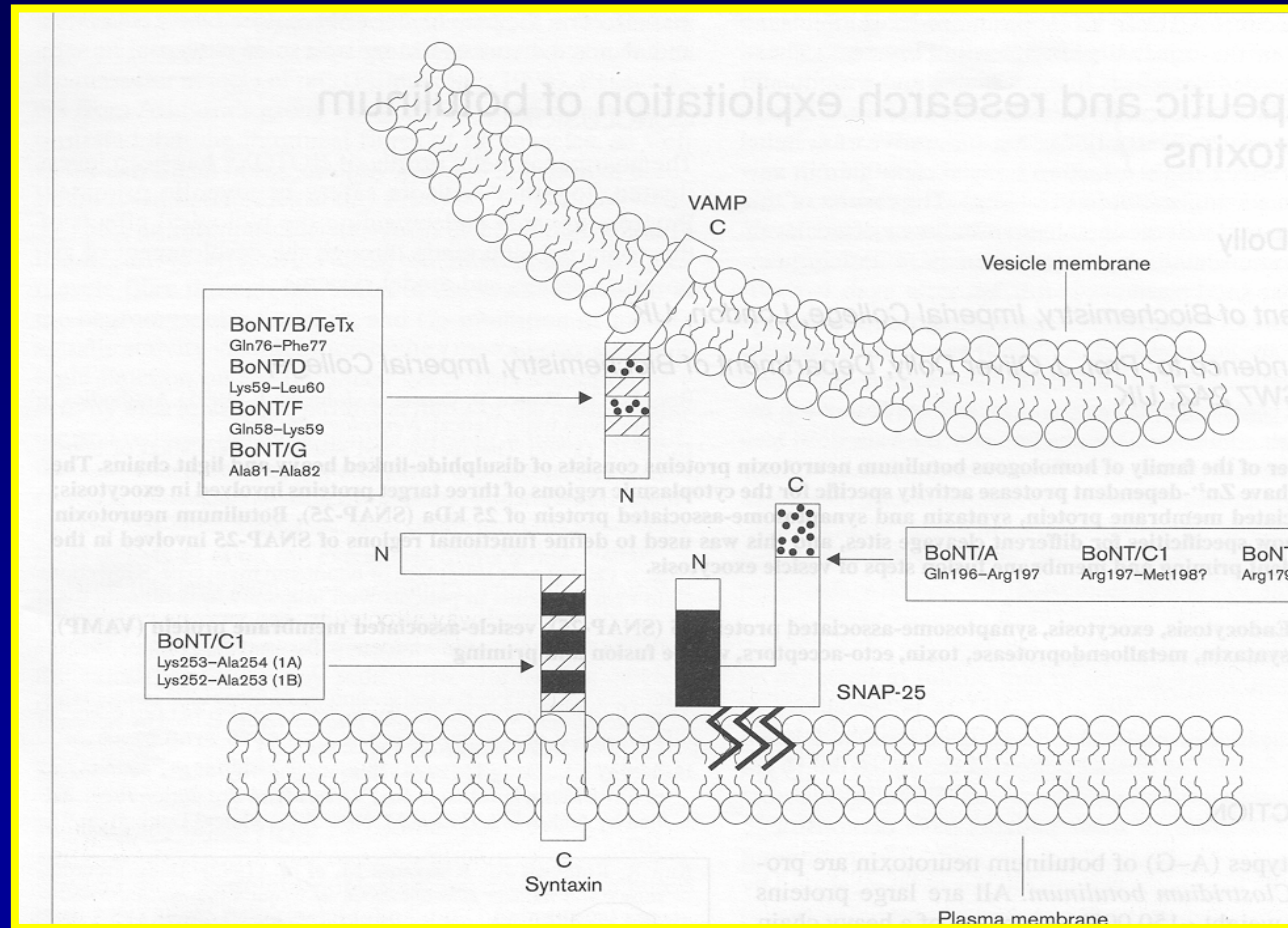
- **1897: van Emergem relates botulism to a toxin produced by Clostridium botulinum**
- **1949: BTX is shown to block neuromuscular transmission**
- **1973: BTX-A used to treat strabismus in non-human primates**
- **1981: BTX-A used to treat strabismus in humans**
- **1986: Double-blind, placebo-controlled trial demonstrates efficacy of BTX-A for cervical dystonia**
- **1987: Double-blind, placebo-controlled trial demonstrates efficacy of BTX-A for focal dystonia**
- **1988: First demonstration of therapeutic efficacy of BTX-A for adductor spasmodic dysphonia**
- **1989: First use of BTX-A for oromandibular dystonia**
- **1992-present: trials of non-type A BTX for patients resistant to BTX-A**
- **1990-present: trials on new therapeutic indications**

Meccanismo d'Azione



Blocco reversibile della liberazione di Acetilcolina a livello delle sinapsi colinergiche (muscolari, ghiandolari, etc.)

Meccanismo d'Azione



Diversi siti di azione (substrati proteici) dei diversi sierotipi di tossina botulinica

Meccanismo d'Azione

- Il GRADO della paralisi dipende dalla **DOSE**, dal **MUSCOLO**, dal **SOGGETTO** e dal **VOLUME** di diluizione e di conseguenza dalla **DIFFUSIONE**
- L'EFFICACIA CLINICA non è sempre correlata alla % di fibre bloccate
- La DURATA della paralisi dipende dal sierotipo usato e dalla dose (quale funzione della entità della paralisi indotta).

Applicazioni

Focal Dystonias

Blepharospasm (lid “apraxia”)
Oromandibular-facial-lingual dystonia
Cervical dystonia (torticollis)
Laryngeal dystonia (spasmodic dysphonia)
Task-specific dystonia (occupational cramps)
Other focal dystonias (idiopathic, secondary)

Other Involuntary Movements

Voice, head, and limb tremor
Palatal myoclonus
Hemifacial spasm
Tics

Other Applications

Protective ptosis
Essential hyperhidrosis
Cosmetic (wrinkles, facial asymmetry)
Debarking dogs

Other Inappropriate Contractions

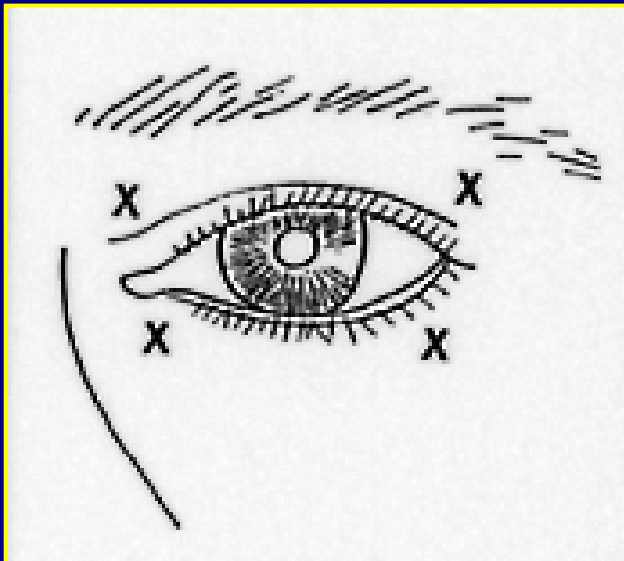
Strabismus
Nystagmus
Myokymia
Bruxism (TMJ)
Stuttering
Painful rigidity
Muscle contraction headaches
Lumbosacral strain and back spasms
Radiculopathy with secondary muscle spasm
Spasticity
Spastic bladder
Achalasia (esophageal)
Pelvirectal spasms (anismus, vaginismus)
Other spastic disorders

Dosaggio e Tecnica

L'unità di misura di bioattività è la **mouse unit** (U), equivalente alla LD 50 (dose letale per 50% di topolini del peso di 8-12)

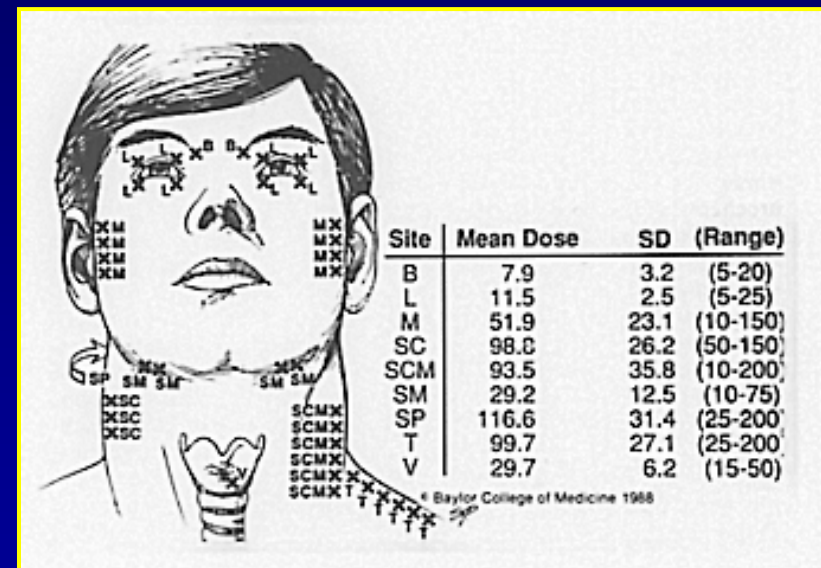
La **dose letale** nell'uomo è circa 3000 U per via parenterale; la **dose massima raccomandata** è di 200-300 U per seduta e, non oltre, 400 U ogni 3 mesi

L'unità di misura è **specifica** per i diversi prodotti commerciali disponibili.



Dosaggio e Tecnica

- L'identificazione dei **muscoli target** si basa sull'osservazione clinica.
- Il supporto della registrazione EMG è indispensabile nella **disfonia spasmodica** e utile in alcune forme di **distonia cervicale e degli arti**.

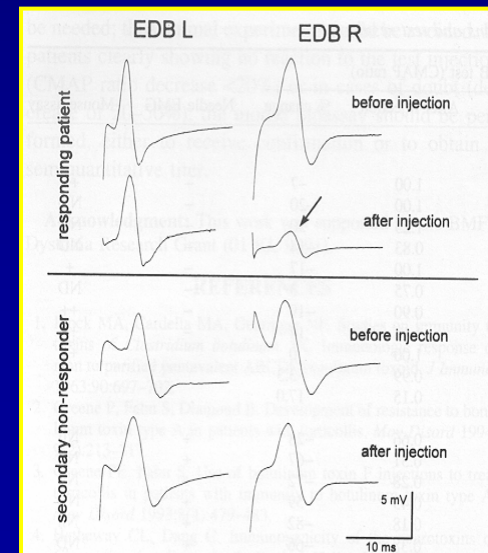
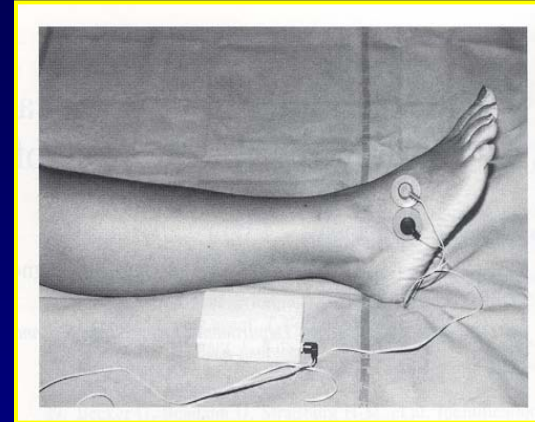


Effetti collaterali

- Effetti indesiderati prodotti dall'iniezione (dolore nel sito d'iniezione, ecchimosi, edema).
- Effetti indesiderati prodotti dal farmaco:
 - **LOCO-REGIONALI: transitori e reversibili** dipendono da eccessiva ipostenia dei mm. infiltrati o vicini (ptosi, disfagia)
 - **SISTEMICI: rari** (neurite brachiale, sindrome simil-influenzale)
 - **A DISTANZA: clinicamente non rilevanti** (alterazione trasmissione neuro-muscolare)

Immunoresistenza

- E' possibile lo sviluppo di una **'resistenza'** per produzione di **anticorpi anti-tossina** con scomparsa dell'effetto clinico e mancata atrofia muscolare post-infiltrazione
- Questa evenienza è favorita da:
 - uso di **dosi troppo elevate**
 - **intervalli troppo brevi**
(< 2 mesi) tra i trattamenti
- E' possibile l'utilizzazione alternativa di altri sierotipi (B, C, F)



EDB-test

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 (disfonia spasmodica), il collo (torcicollo), il braccio (crampo dello scrivano).

Distonie segmentali.

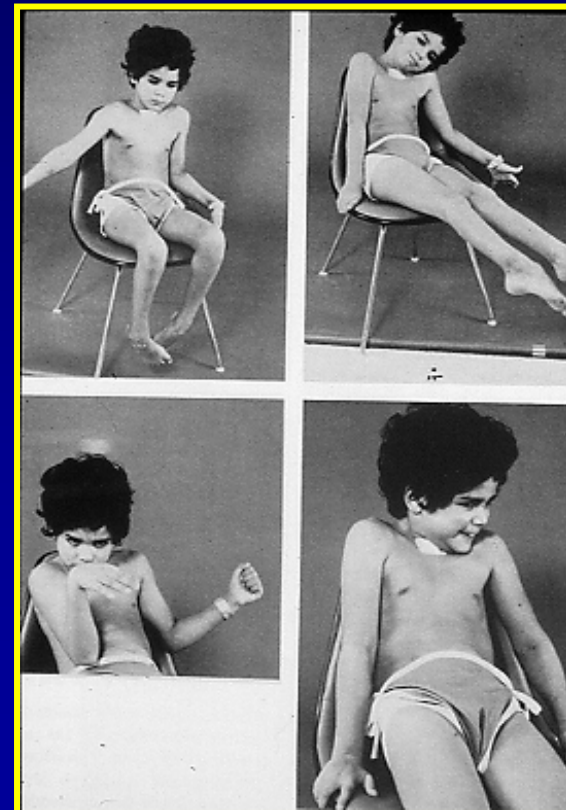
- (a) Craniocervicali: sono colpiti due o più territori muscolari del cranio o del collo.
- (b) Assiali: sono colpiti il collo e il tronco.
- (c) Brachiali: sono colpiti un solo braccio e la muscolatura assiale, oppure entrambe le braccia con o senza interessamento del collo e con o senza interessamento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

Primary Generalized Dystonia



Primary (Focal-Segmental) Dystonias



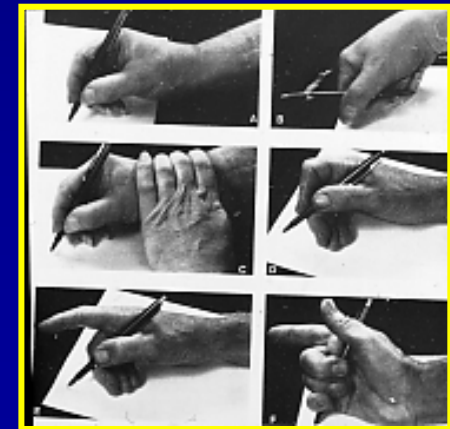
Blepharospasm



Cervical Dystonia

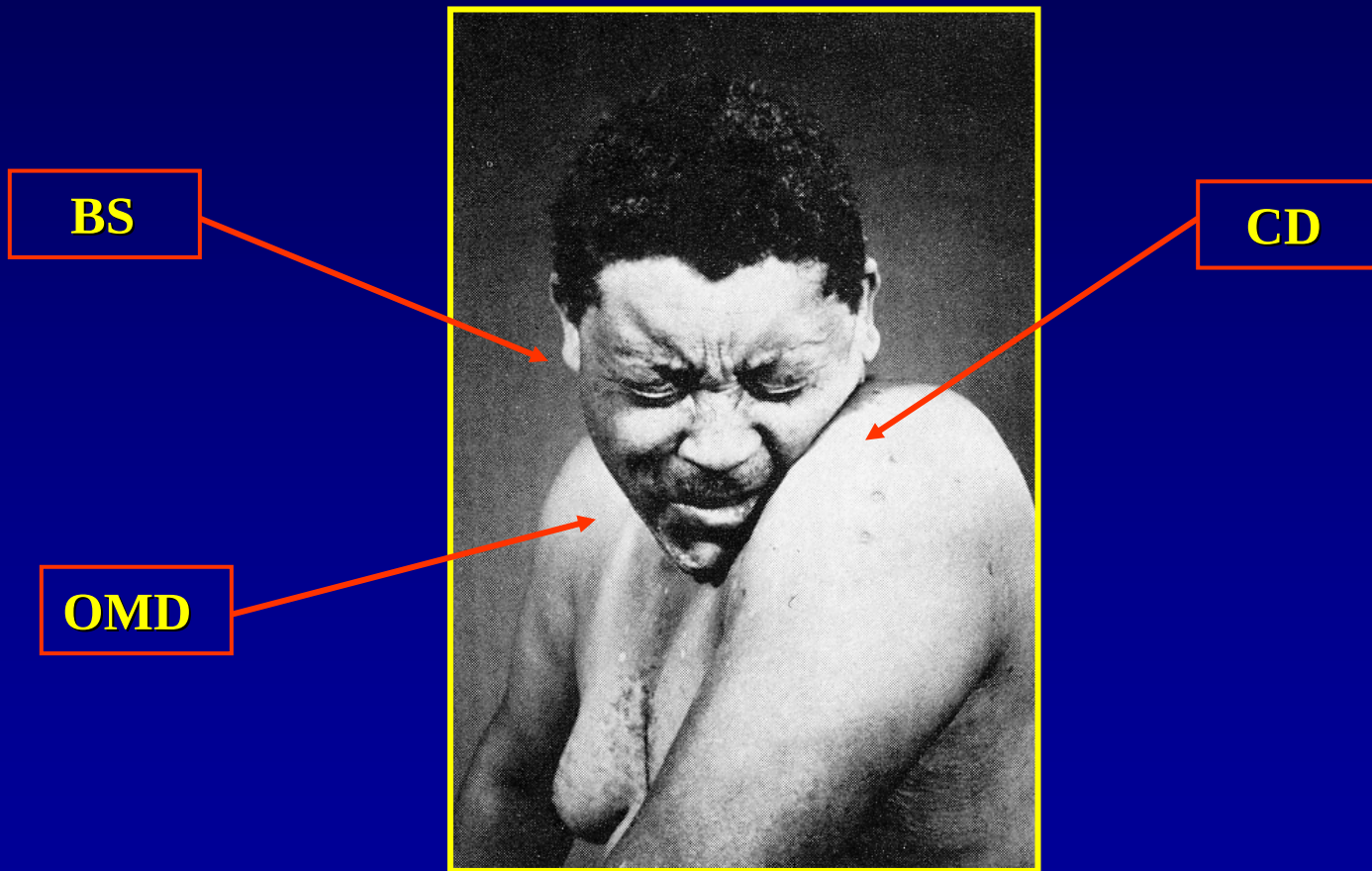


Axial Dystonia



Writer's
Cramp

Distonie Multifocali



Distonia oculo-palpebrale

Blefarospasmo

- Spasmi della muscolatura perioculare (parte pre-tarsale ed orbitaria del m. orbicolare)
- **Risultati:**
positivi nel **90-95%** dei casi
possibili effetti collaterali transitori (ptosi)
- Minor efficacia nelle forme atipiche (*“eyelid opening apraxia”*).

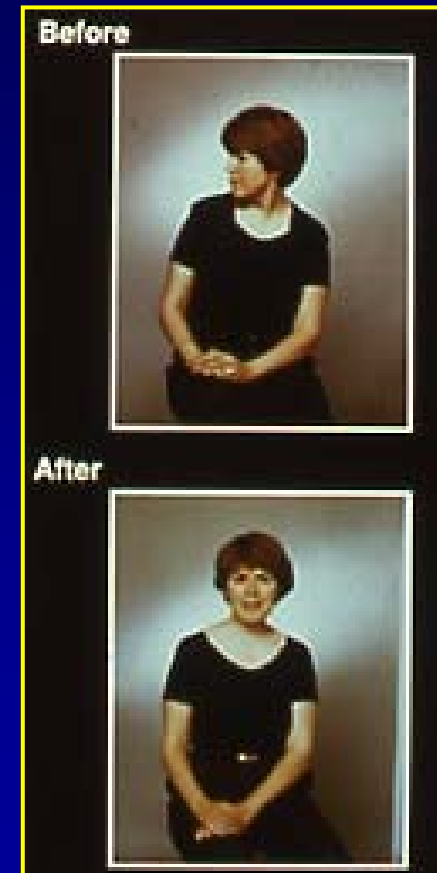


Distonia cervicale

Torcicollo Spasmodico

- **Spasmi (dolorosi) della muscolatura cervicale con alterata postura del capo e del collo**
- **Risultati.** positivi in ~ 80% dei casi (63-93%)
(l'effetto è > per dolore !!)
- **Problemi:**
 - Selezione muscoli target (compensi)
 - Quantificazione effetto
 - Possibile effetto collaterale: Disfagia
 - Immunoresistenza
- ✓ 63% di 100 pz. ancora in trattamento dopo 10-12 a.

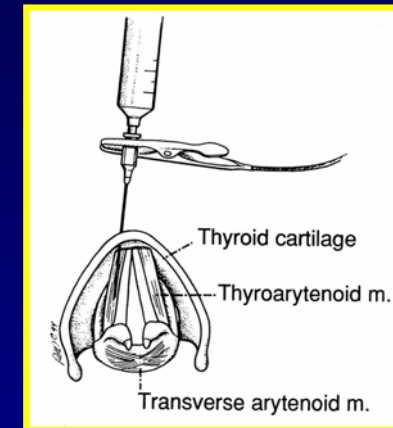
Haussermann et al. 2004



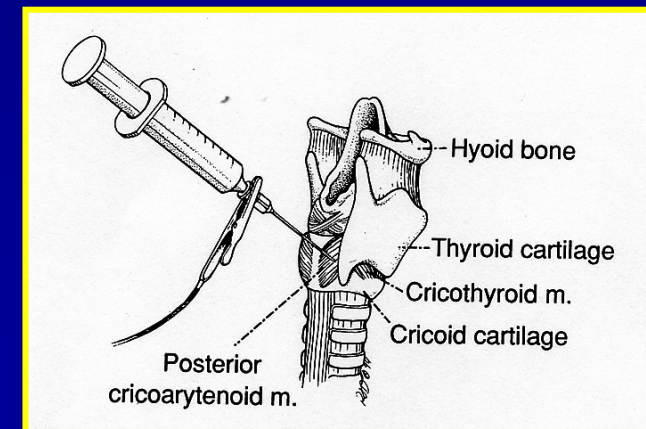
Distonia laringea

Disfonia Spasmodica

- Spasmi in adduzione o abduzione della muscolatura laringea
- Infiltrazione percutanea sotto guida EMG (o transorale in laringoscopia)
- Risultati:
 - positivi nel 90% delle forme in adduzione
 - < al 65% nelle forme in abduzione



m. tiroaritenideo

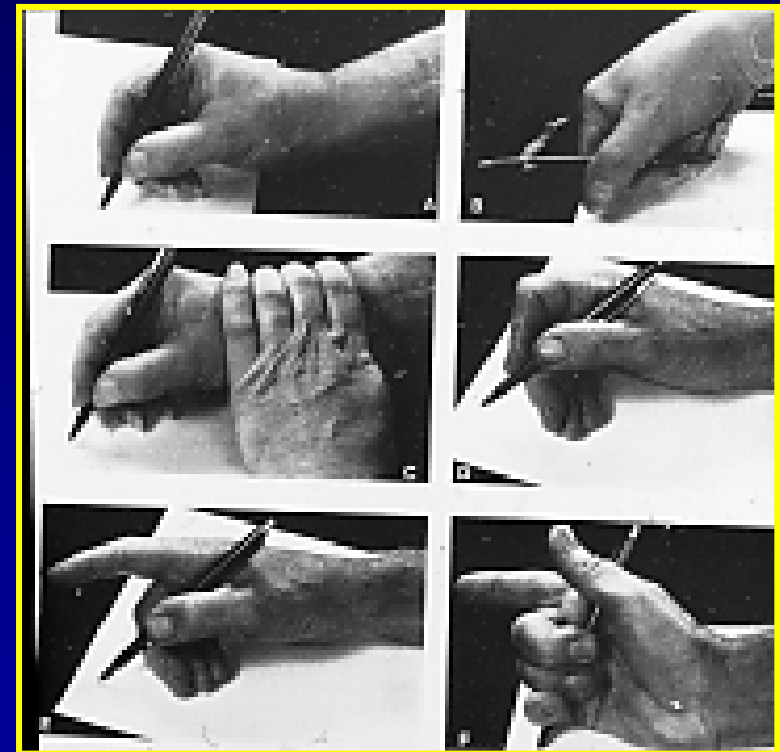


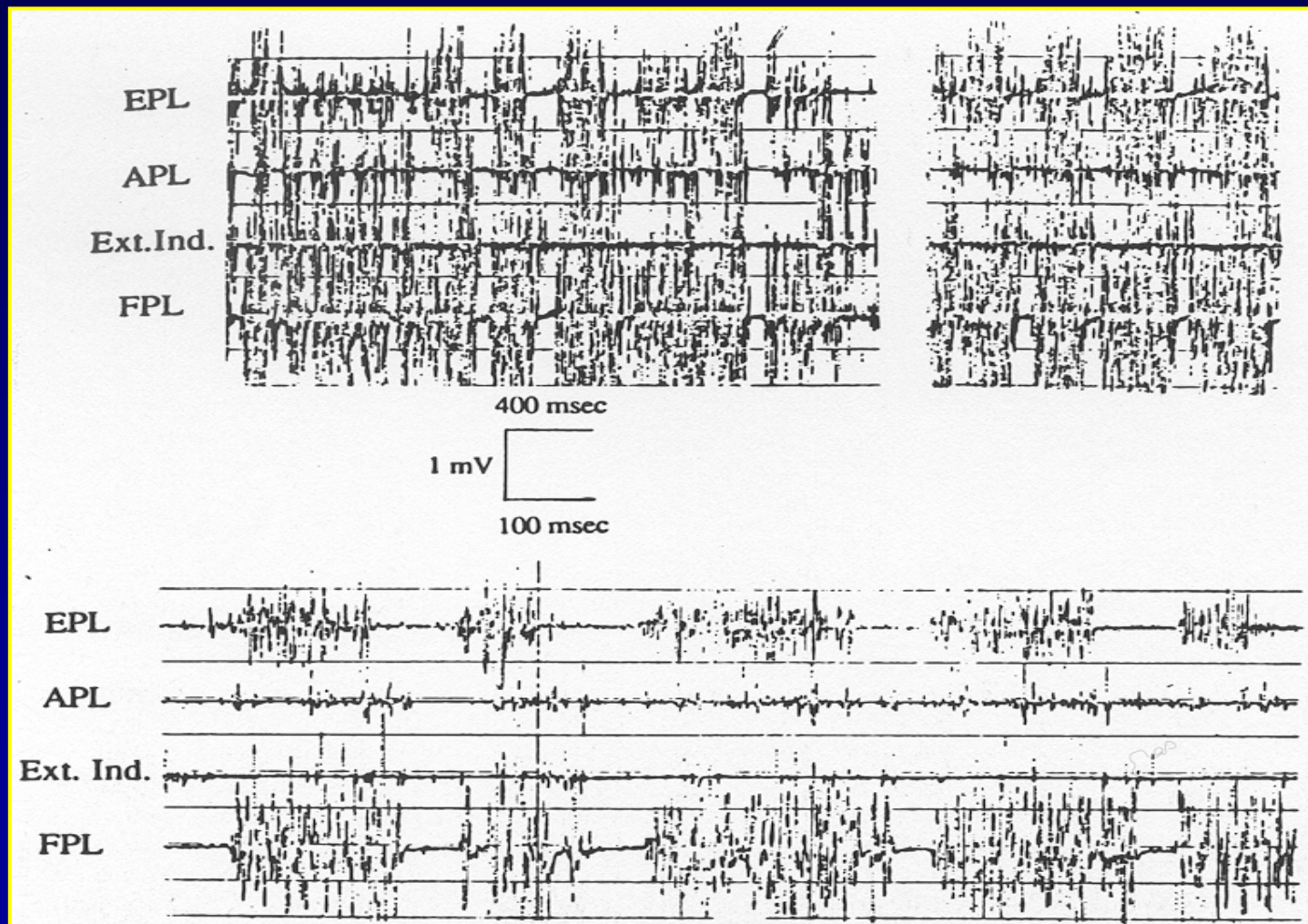
m. cricoaritenideo

Distonie Occupazionali

Crampo dello scrivano

- **Contrazioni localizzate di muscoli segmentali durante specifici compiti motori.**
- Riduzione dolore e contrazione, ma modesto recupero funzionale
- Il beneficio si associa (in oltre il 70% dei casi) ad ipostenia che può compromettere la performance motoria (spesso di alto livello)
- **Selezione** dei muscoli target è critica per la presenza di movimenti di tipo compensatorio





Cohen & Hallett, 1988

DISTONIE FOCALI

Trattamento con BTX

Miglioramento Clinico (% pazienti):

- BLEFAROSPASMO	90-95 %
- ORO-MANDIBOLARE	< 80 %
- TORCICOLLO SPASMODICO	69-93 %
- DISFONIA SPASMODICA	65-90 %
- DISTONIE OCCUPAZIONALI	49-89 %

Conclusioni

L'infiltrazione locale con tossina botulinica
risulta **sicura** ed **efficace** nel trattamento
sintomatico delle principali forme di distonia
'focale' e può essere considerata attualmente il
trattamento di prima scelta

www.fisiokinesiterapia.biz

Treatment of Spasticity with Botulinum Toxin: A Double-Blind Study

Barry J. Snow, MB ChB, FRACP, Joseph K. C. Tsui, MB, MRCP, FRCPC, Mohit H. Bhatt, MD, DM, Michael Varelas, FRCPC, Stanley A. Hashimoto, FRCPC, and Donald B. Calne, DM, FRCP, FRCPC

We studied the effect of botulinum-A toxin on spasticity of the leg adductors in 9 patients who were either chair-bound or bed-bound with chronic stable multiple sclerosis. We injected botulinum toxin (400 mouse units) or placebo into the adductor muscles in a randomized, crossover, double-blind design. Two physicians, who were unaware of the treatment order, used an objective rating scale and independently assessed the patients; interobserver correlation was excellent ($r = 0.93-0.81$). We found that botulinum toxin produced a significant reduction in spasticity ($p = 0.009$) and a significant improvement in the ease of nursing care ($p = 0.009$). There were no adverse effects during this short-term trial. This is the first demonstration of the beneficial effect of botulinum toxin on focal spastic muscle contractions.

Snow BJ, Tsui JKC, Bhatt MH, Varelas M, Hashimoto SA, Calne DB. Treatment of spasticity with botulinum toxin: a double-blind study. *Ann Neurol* 1990;28:512-515

BTX e Spasticità

Indicazioni

- Trattamento della spasticità focale, cioè di limitati gruppi muscolari la cui iperattività o ipertonia interferisce con lo svolgimento di specifiche attività 'funzionali' statiche o dinamiche
 - Lo scopo è ottenere un effetto locale, in assenza di effetti sistemici
- **Controindicazioni:**
- mancanza di un'adeguata attività dinamica
 - presenza di contratture fisse o deformità

BTX e Spasticità

- **Fattori critici:**
 - **Selezione dei pazienti candidati:**
 - Presenza di un'adeguata attività dinamica
 - Assenza di contratture fisse o deformità
 - Esclusione della spasticità come “fulcro” per l'appoggio
 - **Scelta dei muscoli bersaglio:**
 - Sinergie e priorità
 - **Identificazione degli obiettivi terapeutici:**
 - Tecnici o funzionali

BTX e Spasticità

Possibili obiettivi

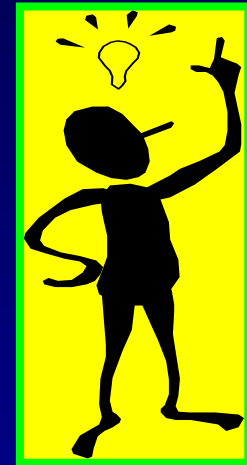
- **Prevenzione complicazioni (evitare chirurgia)**
- **Controllo del dolore**
- **Facilitazione dell'igiene e/o assistenza**
- **Miglioramenti funzionali**
 - adattabilità ortesi, ampliamento ROM
 - incremento autonomia (controllo motorio, appoggio, autonomia)

BTX-A e Spasticità

Effetti principali

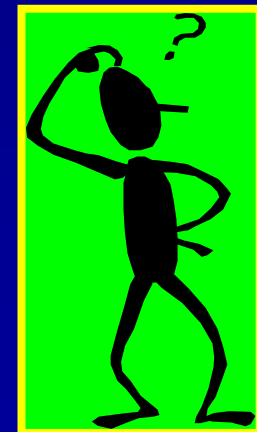
- **Riduzione dell'iperattività muscolare:**

- ↓ riflesso tonico da stiramento (Ashworth Scale)
- ↓ dolore
- ↑ 'range' di movimento passivo



- **Modificazioni funzionali:**

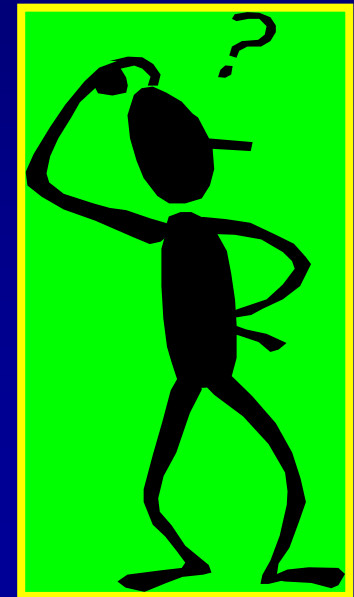
- incertezza sulle misure di “outcome”
- effetti a distanza ed efficacia nel tempo
- interazione con trattamenti concomitanti



BTX e Spasticità

Effetti principali

- **INCERTEZZA SULLE MISURE DI OUTCOME**
 - scale di autovalutazione (patient/caregiver)
 - scale di valutazione funzionale
(ADL, FIM, Rivermead)
 - test motori
(Frenchay Arm test, reaching, tapping)
 - analisi EMG/Video del cammino



BTX e Spasticità

Problemi metodologici

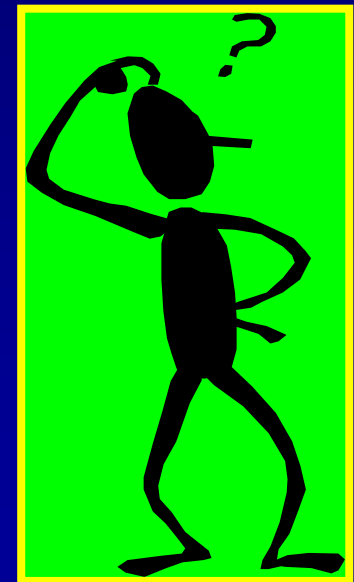
- **Sede d'iniezione: Quali criteri ??**

valutazione clinica e/o infiltrazione EMG-guidata

- pattern MUPs
- localizzazione punto motore
- 'turns amplitude analysis'
- stimolazione elettrica

Childers et al., 1996 - Finsterer et al., 1997

- **Numero iniezioni e volume diluizione ??**



BTX e Spasticità

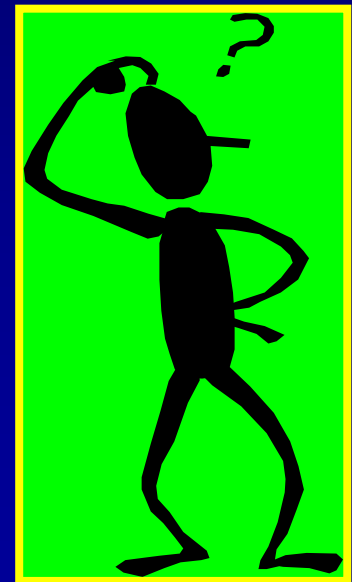
Problemi metodologici

- **Dosaggio ??**

- l'entità (ma non la durata) del miglioramento funzionale può essere dose-dipendente

Wissel et al., 1999; Hyman et al., 2000; Smith et al., 2000; Bakheit et al., 2000

- problema della **'immunoresistenza'**
- 'basse dosi' in associazione a procedure riabilitative



La riduzione del tono muscolare di *per se* non è un obiettivo, ma deve rappresentare uno strumento per il raggiungimento di benefici funzionali

Esistono evidenze che la tossina botulinica può incrementare la forza muscolare ed il controllo motorio (oltre a ridurre la “spasticità”)

Pandyan et al., 2002

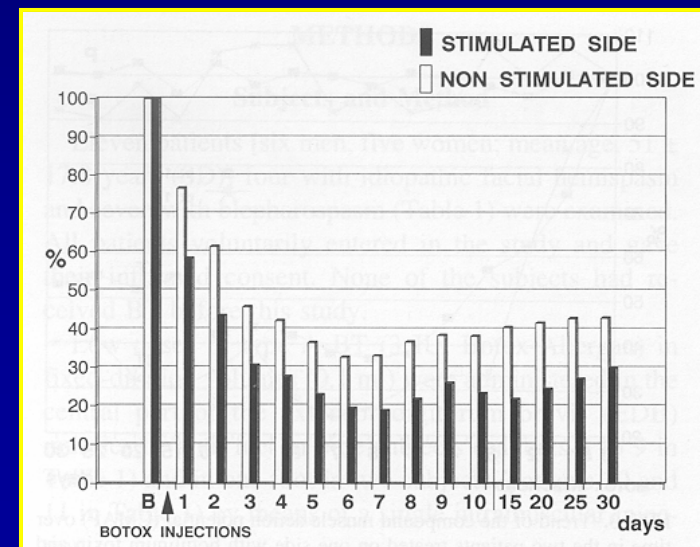
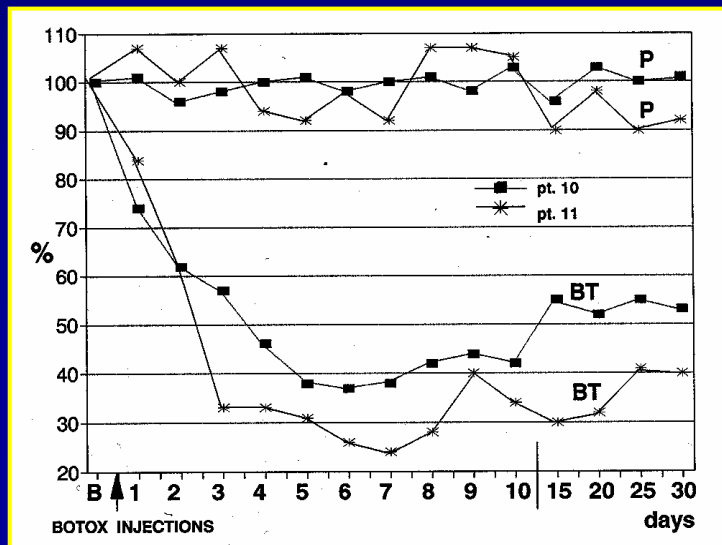
- **Uso combinato di BTX-A con:**
 - **Stimolazione Elettrica Funzionale (FES)**
 - **Stiramento Tónico**
 - **Bendaggio**
 - **Fisioterapia Attiva**
 - *Modified constraint-induced therapy*

BTX e Spasticità

Trattamenti concomitanti

- La stimolazione elettrica o l'attività muscolare potenzia l'attività della tossina

Hesse et al., 1995 e 1998, Eleopra et al. 1997



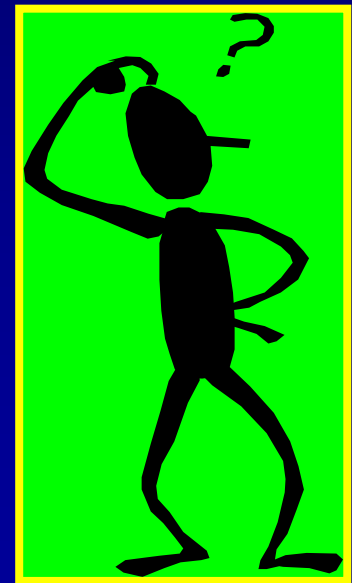
BTX e Spasticità

Follow-up

- **Efficacia nel tempo del trattamento ??**
 - analogia con altre indicazioni

📄 *Lagalla et al. 2000*

- efficacia invariata a 3 anni in pz. con 'stroke'
dose invariata, > intervallo



Azione intrafusale della Tossina Botulinica

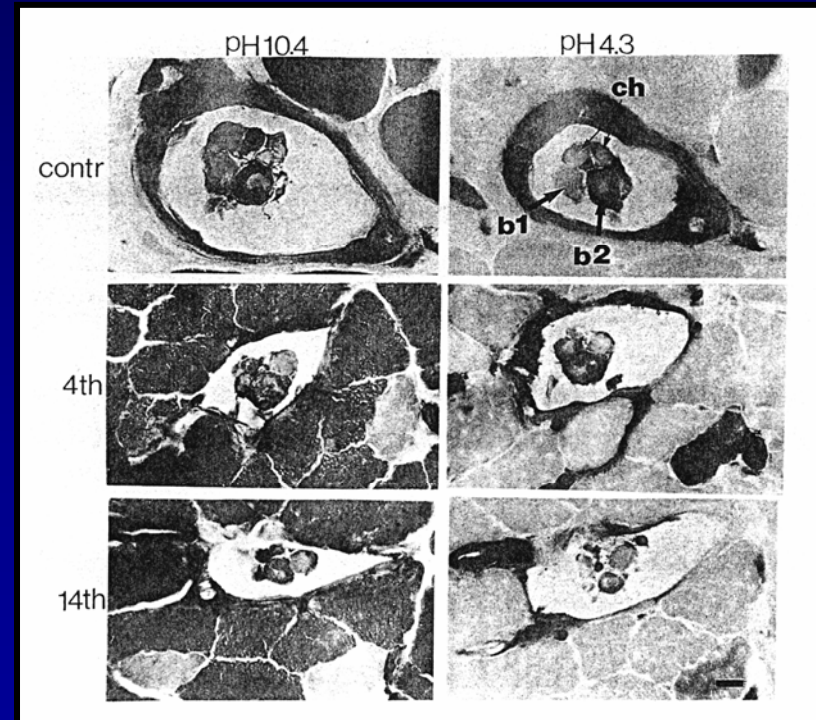
Evidenze Sperimentali

- BT-A blocca anche le terminazioni gamma e riduce la scarica afferente fusoriale senza modificare la tensione muscolare

Filippi et al., 1993

- BT-A determina un'atrofia parallela (con diffusione di Ach) delle fibre intra- ed extra-fusali

Rosales et al., 1996



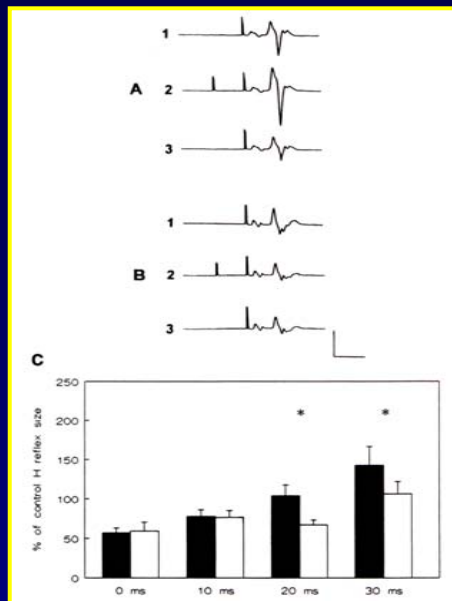
Movement Disorders
Vol. 19, Suppl. 8, 2004, pp. S60-S64
© 2004 Movement Disorder Society

Central Effects of Botulinum Toxin Type A: Evidence and Supposition

Antonio Currà, MD,¹ Carlo Trompetto, MD,² Giovanni Abbruzzese, MD,² and Alfredo Berardelli, MD^{1*}

¹*Dipartimento di Scienze Neurologiche and Istituto Neurologico Mediterraneo Neuromed IRCCS,
Università degli Studi di Roma "La Sapienza," Italia*

²*Dipartimento di Neuroscienze, Oftalmologia e Genetica, Università di Genova, Italia*

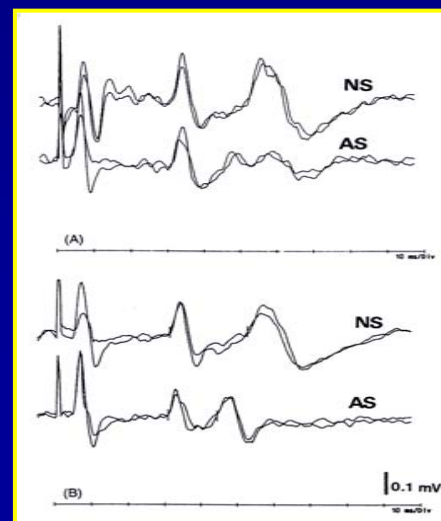
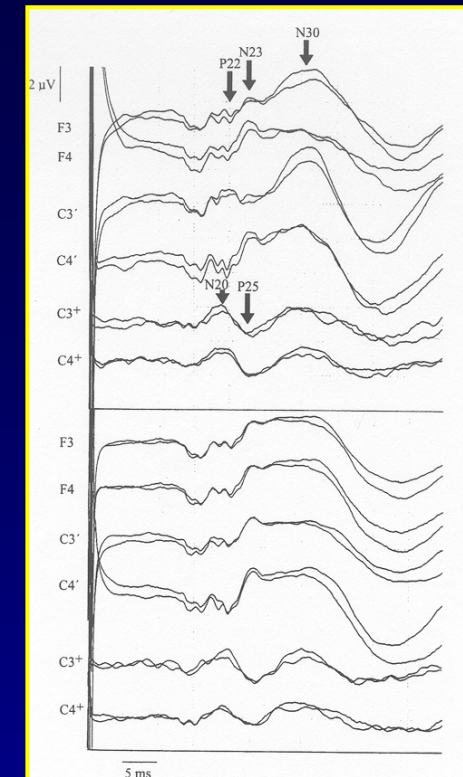


Normalizzazione fase tardiva dell'inibizione reciproca in pazienti con distonia o TE

Priori et al., 1995;
Modugno et al., 1999

Riduzione d'ampiezza della componente pre-centrale P22/N30 dei SEP nei pazienti distonici

Kanovsky et al., 1998



Riduzione d'ampiezza dei LLR in pazienti distonici

Naumann & Reiners, 1997

**La tossina botulinica modificherebbe
l'eccitabilità dei circuiti spinali e delle
aree sensori-motorie corticali tramite una
modulazione delle afferenze periferiche
(riduzione dell'input fusoriale)**

Tossina Botulinica - Nuove Indicazioni

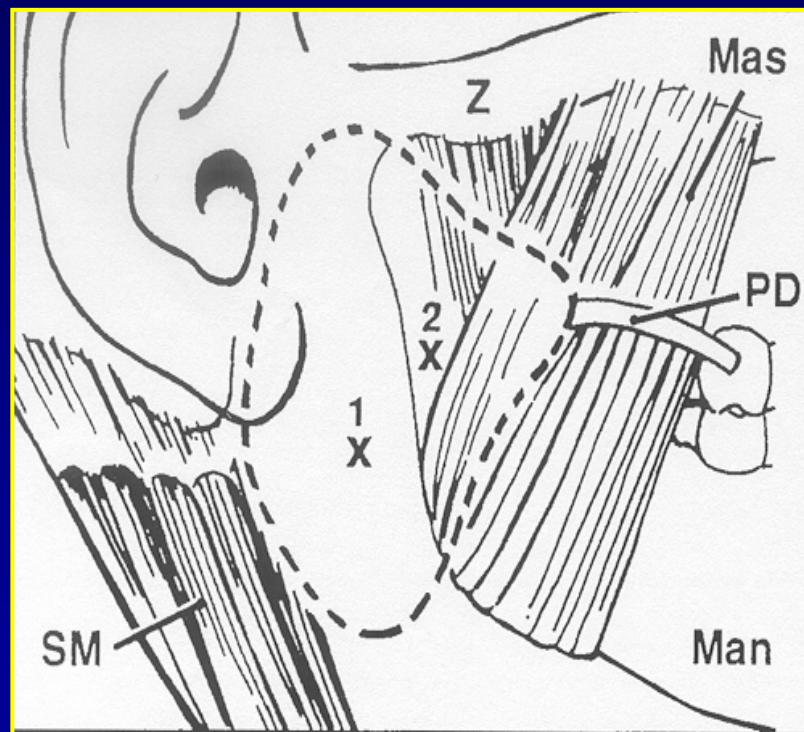
Scialorrea

- **Pal et al. Neurology 2000**

Botulinum toxin as treatment for drooling saliva in PD

- **Giess et al. JNNP 2000**

Injections of botulinum toxin A into the salivary glands improve sialorrhoea in amyotrophic lateral sclerosis



Tossina Botulinica - Nuove Indicazioni

Dermatologia

- **IPERIDROSI**

- Goldman Aesthetic Plast Surg. 2000

- Treatment of axillary and palmar hyperhidrosis with botulinum toxin.

- Dulguerov et al., Otolaryngol Head Neck Surg. 2000

- Frey syndrome treatment with botulinum toxin.

- **RUGHE**

- Binder et al., Dermatol Surg. 1998

- Treatment of hyperfunctional lines of the face with botulinum toxin A.

Tossina Botulinica - Nuove Indicazioni

Gastroenterologia

- **ACALASIA ESOFAGEA**

Kolbasnik et al., Am J Gastroenterol. 1999

Long-term efficacy of Botulinum toxin in classical achalasia: a prospective study.

- **RAGADI**

Maria et al., Am J Surg. 2000

Influence of botulinum toxin site of injections on healing rate in patients with chronic anal fissure.

Tossina Botulinica - Nuove Indicazioni

Cefalea - Emicrania

- **Rollnik et al., Headache 2000**

Treatment of tension-type headache with botulinum toxin type A: a double-blind, placebo-controlled study.

- **Binder et al., 2000 Otolaryngol Head Neck Surg.**

Botulinum toxin type A (BOTOX) for treatment of migraine headaches: An open-label study

- **Silberstein et al., Headache. 2000**

Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. For the BOTOX Migraine Clinical Research Group.