

FARMACI

Aggiornamenti per il medico pratico

Supplemento alla Rivista Farmaci Vol. 17 - n. 9/10 - '93

SOTTO L'EGIDA DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA CLINICA

Diretta da: GIORGIO SEGRE

Comitato Scientifico Editoriale:

ALLEGRA
ALTAMURA
AMBROSIONI
BASCHIERI
BASSETTI
BERTELLI

BIANCHI
BIZZI
BONATI
CAMANNI
CARRATÙ
CHIESARA

COREA
DAL PALÙ
DE GRANDIS
DI PERRI
DONATO
FAZIO

FERRARI
FIESCHI
FRASCHINI
GIALDRONI GRASSI
MANCINI
MANFREDI

MARCOLONGO
MONTORSI
OLIVIERI
ORLANDI
PANCONESI
PERITI

PRETOLANI
PUDDU
SICUTERI
SIRTORI
STERNIERI
TODESCO

La tossina botulinica

Albanese A.

Istituto di Neurologia, Università Cattolica del Sacro Cuore

Tutti i diritti sono riservati

Nessuna parte può essere riprodotta
in alcun modo,
(comprese fotocopie e microfilm)
senza il permesso scritto dell'EDITORE

Registrazione del Tribunale
di Roma N. 16551 del 6-11-1976
Sped. in abb. post. 50% - Roma

Fotocomposizione e Stampa:
Supema s.r.l.
Via G. Salvemini, 23
00177 Roma

Estratto finito di stampare nel mese di giugno 1994

MEDIPRINT s.r.l.

Direttore Editoriale: Antonio Guastella
Direttore Scientifico: Pietro Ferrara
Redazione: Maria Cristina De Maglie
Progetto grafico e impaginazione: Valerio Tozzi

© 1994

by **Mediprint s.r.l.**

Via Corsica 6/8
00198 ROMA
Tel. (06) 8845351-2
Fax (06) 8845354

La tossina botulinica

Albanese A.

Istituto di Neurologia, Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma

Introduzione

La tossina botulinica di tipo A rappresenta il composto dotato della più alta tossicità che si conosca in natura, perché è caratterizzato da una dose letale media di 5-15 ng per kg di peso corporeo (Sellin, 1981). Dopo essersi legata alle terminazioni presinaptiche dei nervi motori, la tossina viene trasferita all'interno dei terminali, dove blocca la liberazione di acetilcolina (Kao et al., 1976). Questo meccanismo di azione neurotossica può essere sfruttato per provocare paralisi o soltanto un indebolimento muscolare, mediante la somministrazione di dosi minime di tossina. L'azione di blocco neuromuscolare, dopo iniezione locale, dura in media 4 mesi (Melling et al., 1988).

L'intossicazione con tossina botulinica è nota a tutti i medici con il nome di botulismo. Si tratta di un evento raro, ma molto grave, poiché ha un'alta incidenza di letalità. Il botulismo generalmente si verifica per ingestione della tossina botulinica contenuta in alimenti all'interno dei quali è stato possibile lo sviluppo anaerobico del *Clostridium botulinum*. Questo è un germe anaerobio gram-positivo, che nel corso del suo sviluppo e durante l'autolisi libera una tossina molto potente. Lo studio delle proprietà antigeniche delle tossine botuliniche ha permesso di identificarne otto di-

versi tipi, prodotti da altrettanti ceppi di clostridio (A, B, C1, C2, D, E, F, e G), tre dei quali (A, B, E) sono patogeni per l'uomo.

Da alcuni anni, la tossina botulinica è anche utilizzata come farmaco per curare taluni disturbi del movimento. Questa nuova indicazione si è sviluppata con gradualità nel corso degli ultimi anni e rappresenta un capitolo avvincente ed in continua espansione.

Distonie

La prima distonia trattata con tossina botulinica è stata il blefarospasmo. L'idea di effettuare questo approccio terapeutico è nata dalle ricerche pionieristiche di Scott, il quale ha utilizzato la tossina botulinica per curare lo strabismo, mediante l'indebolimento selettivo dei muscoli oculomotori estrinseci (Scott, 1981). L'uso della tossina botulinica nel blefarospasmo è stato poi introdotto per semplice analogia con lo strabismo. L'idea era quella di ridurre l'eccesso di movimenti, senza produrre una paralisi del muscolo orbicolare (Frueh et al., 1984). I risultati sono stati molto incoraggianti e ben più promettenti di quelli ottenuti nelle patologie strettamente oculari. L'efficacia terapeutica della tossina botulinica nel blefarospasmo è stata confermata dal nu-

mero molto ampio di ricerche, alcune delle quali prodotte anche in doppio cieco. Questo aspetto non riveste più interesse sperimentale poiché è un dato clinico ormai acquisito. L'indicazione terapeutica per il blefarospasmo è accettata a livello internazionale; anche in Italia la tossina botulinica è registrata con l'indicazione per la terapia del blefarospasmo. Gli effetti terapeutici durano circa 3 mesi (Tab. I), il che impone la ripetizione dei trattamenti con regolarità, ma costituisce anche una salvaguardia rispetto agli effetti collaterali, che sono molto modesti e comunque transitori (Tab. II).

L'uso delle infiltrazioni locali di tossina botulinica si è esteso, per analogia, anche ad altre forme di distonie focali. Un ampio numero di distonie cervicali risponde favorevolmente al trattamento locale con tossina botulinica. Tra queste vanno inclusi il torcicollo rotazionale semplice, il retrocollo, il laterocollo e le forme composte, con prevalente impegno posturale e pochi movimenti distonici. In tutti questi casi è possibile identificare uno o più siti muscolari da infiltrare, per correggere il movimento involontario attraverso l'indebolimento selettivo dei muscoli più appropriati. Il

primo effetto benefico della tossina è generalmente costituito dalla riduzione del dolore associato alla contrattura; la correzione del movimento si ottiene in genere con dosi maggiori di quelle necessarie a contrastare il dolore. Nella maggior parte dei casi il collo non ritorna in condizioni perfettamente rettilinee; ma vi è un ridotto numero dei casi in cui la distonia non è più osservabile dall'esterno. La correzione dell'anterocollo rappresenta un obiettivo più difficile da raggiungere, poiché nella maggior parte dei casi la flessione in avanti è sostenuta da muscoli situati in profondità anteriormente alla spina dorsale, che è difficile o impossibile infiltrare. Inoltre, bisogna considerare che il trattamento delle distonie cervicali è nel complesso più delicato e più difficile da eseguire rispetto al trattamento del blefarospasmo. Gli effetti collaterali sono minimi o assenti se l'infiltrazione è eseguita da mani esperte. Nel caso in cui la tossina diffonda dai muscoli iniettati alle strutture contigue è possibile che si manifestino disfagia, disfonia o instabilità del capo. La disfagia è legata, in particolare, all'infiltrazione di tossina nei muscoli sternocleidomastoidei. Al fine di evitare questa com-

Tabella I. *Efficacia della tossina botulinica nel blefarospasmo e nel torcicollo (da Albanese et al., 1992).*

BLEFAROSPASMO

Latenza dell'effetto clinico (giorni)	5,89 ± 1.69
Media della durata dell'effetto clinico (giorni)	69,00 ± 6.03
Media del punteggio di base	2,63 ± 0.13
Punteggio di base (al momento di massima efficacia)	0,32 ± 0.10

TORCICOLLO

Latenza dell'effetto clinico (giorni)	4,82 ± 0.96
Media della durata dell'effetto clinico (giorni)	29,35 ± 5.11
Media del punteggio di base	3,07 ± 0.28
Punteggio di base (al momento di massima efficacia)	1,92 ± 0.45

Tabella II. Effetti collaterali conseguenti al trattamento del blefarospasmo e del torcicollo con tossina botulinica (da Albanese et al., 1992).

Effetti collaterali	Incidenza (%)	Durata media (giorni)
BLEFAROSPASMO		
Ptosi	48,72	26,4
Edema	15,38	13,0
Xeroftalmia	12,82	15,0
Iperemia congiuntivale	12,82	21,0
Visione offuscata	10,26	12,5
Diplopia	7,69	10,0
Dolore locale	7,69	16,0
Debolezza nella chiusura degli occhi	5,13	10,0
Lacrimazione	5,13	17,0
Ematoma locale	5,13	7,0
Stanchezza oculare	5,13	8,0
TORCICOLLO		
Disfagia	18,18	23,5
Debolezza dei muscoli del collo	18,18	12,0
Disfonia	9,09	11,0
Dolore locale	9,09	7,0

plicanza, la metodica di infiltrazione di tossina nel muscolo sternocleidomastoideo è stata modificata nel corso del tempo; attualmente si utilizza un solo sito di iniezione molto alto, vicino al mastoide, in modo da ridurre al minimo la possibilità di diffusione verso la faringe e la laringe.

Le dosi iniettate nel collo sono circa 10 volte più alte di quelle utilizzate per la terapia del blefarospasmo. Per questo motivo è possibile che alcuni soggetti trattati producano anticorpi contro la tossina botulinica. La produzione di anticorpi specifici causa una perdita di

risposta secondaria, cioè successiva ad un primo periodo in cui si è osservata efficacia terapeutica. Generalmente, la produzione di anticorpi non si verifica nel caso in cui i dosaggi di tossina iniettata siano bassi (ad esempio, nel blefarospasmo o nella disfonia distonica). La tossina botulinica è stata utilizzata anche per curare la disfonia distonica, sia di tipo abduattorio che di tipo adduattorio. In questo caso i risultati sono generalmente eccellenti, e paragonabili a quelli ottenuti nel blefarospasmo. Le dosi iniettate sono basse; la tossina viene infiltrata nel muscolo cricotiroideo per trattare la disfo-

nia adduttorica, e nel muscolo cricoariteonideo posteriore per trattare la disfonia abducentoria. Questo ultimo tipo di trattamento è molto delicato e non viene attualmente effettuato in Italia, poiché il rischio è che, in caso di sovradosaggio, le corde vocali si chiudano e non permettano più il passaggio dell'aria. In questo caso l'unico presidio utile è l'effettuazione di una tracheotomia d'urgenza, dato che l'accesso superiore dall'orofaringe è precluso. Nella disfonia adduttorica, invece, in caso di sovradosaggio si rischia una afonia transitoria, che non riveste alcun problema di urgenza. Nella stragrande maggioranza dei casi, è sufficiente iniettare dosi contenute di tossina per ridurre la presenza di spasmi distonici delle corde vocali e restituire una voce di qualità accettabile al paziente.

Le distonie degli arti sono abbastanza difficili da trattare, poiché producono generalmente movimenti alquanto complessi, che sono controllati da più di un muscolo. Ciò è ancor più vero nel caso dell'arto superiore, in cui vi è una variabilità enorme di movimenti possibili. La scelta dei muscoli da iniettare nell'arto superiore rappresenta un problema critico, che va affrontato mediante l'ausilio di una valutazione elettromiografica. Alcune forme di crampo dello scrivano, che coinvolgono soprattutto la flessione del polso e del carpo sono emendabili in alta percentuale; le forme che interessano le dita o più distretti in modo complesso (in particolare se associate a molti movimenti distonici) sono generalmente risolte in modo insoddisfacente dalle infiltrazioni di tossina botulinica. I crampi e le contratture isolate dell'arto inferiore sono, invece, facili da trattare con la tossina botulinica, poiché viene indebolito selettivamente un numero molto ristretto di gruppi muscolari.

Emispasmo facciale

L'emispasmo facciale è costituito da mioclonie ripetitive a carico del nervo facciale, che compaiono in forma idiopatica oppure come conseguenza di una pa-

ralisi periferica del facciale. Si ritiene che, in pratica, nella totalità dei casi l'emispasmo facciale idiopatico sia la conseguenza di un contatto tra il nervo facciale, prima della sua uscita dalla scatola cranica, ed un'altra struttura situata nelle sue adiacenze; nella maggior parte dei casi il contatto avviene con un vaso arterioso; si parla allora di conflitto neurovascolare. Si ritiene anche che le mioclonie si diffondano all'interno del nervo facciale mediante un meccanismo di trasmissione efaptica tra gli assoni (Woltman et al., 1951; Nielsen 1984).

Il trattamento con tossina botulinica è molto efficace per controllare l'emispasmo facciale idiopatico. È interessante notare che, in questo caso, si utilizzano dosi significativamente più basse di quelle utilizzate nel blefarospasmo. Nella maggior parte dei casi è sufficiente iniettare con tossina botulinica soltanto il distretto oculare, per osservare effetti anche a carico della contrattura nel facciale inferiore. Numerose casistiche cliniche hanno dimostrato in maniera attendibile che il trattamento con tossina botulinica rappresenta un presidio sicuro ed efficace per la cura dell'emispasmo facciale idiopatico; anche in Italia la tossina botulinica è registrata con queste indicazioni. Invece vi sono pochi dati a proposito della efficacia della tollerabilità della tossina botulinica per il trattamento dell'emispasmo post-paralitico. In questo caso il rischio di provocare una paralisi periferica iatrogena del facciale è più elevato, se esistono esiti di deficit del nervo facciale interessato.

Spasticità

Nel corso degli ultimi anni, la tossina botulinica è stata utilizzata anche come decontratturante muscolare per la spasticità. L'idea è quella di creare un indebolimento muscolare parziale, che permetta di ridurre gli effetti indesiderati della spasticità, senza far perdere la forza muscolare residua. Finora sono stati svolti soltanto alcuni studi pilota sulla possibilità di trattare la spasticità con tossina botulinica. Snow et al. (1990) ha effettuato

uno studio in doppio cieco che ha dimostrato una buona efficacia e tollerabilità della tossina botulinica nel trattamento degli spasmi dolorosi degli adduttori della coscia in soggetti affetti da sclerosi multipla. Dengler et al. (1992) ha invece utilizzato la tossina botulinica per trattare la spasticità del piede, al fine di migliorare la deambulazione e rendere più agevole la riabilitazione motoria. I risultati di questa sperimentazione sono stati positivi, ma è stata osservata una debolezza apprezzabile nei muscoli iniettati.

Attualmente sono in corso numerose ricerche volte a valutare l'efficacia della tossina botulinica nella spasticità degli arti. I risultati sono in generale promettenti, ma ancora poco conosciuti nei dettagli. Uno dei problemi principali è costituito dalla necessità di non perdere l'effetto di stabilizzazione colonnare prodotto dalla spasticità, che è essenziale per la deambulazione, e di non indebolire ulteriormente i muscoli che possiedono già una forza ridotta. Infine, non è noto con

chiarezza quale e quanta sia l'azione della tossina botulinica sulle fibre fusimotorie; questo aspetto riveste una notevole importanza per l'interpretazione dei fenomeni fisiopatologici legati alla spasticità.

Conclusioni

La tossina botulinica rappresenta uno strumento del tutto nuovo nella pratica neurologica, che consente di affrontare i problemi del movimento con un approccio innovativo ed ancora in parte da approfondire. La disponibilità di questa nuova terapia permette di trattare per la prima volta forme morbose finora ritenute intrattabili.

Inoltre, la possibilità d'uso della tossina botulinica non si limitano al campo neurologico, poiché interessano gli specialisti della riabilitazione, gli oftalmologi, gli otorinolaringoiatri, etc.

Bibliografia

- 1) Albanese A, Colosimo C, Carretta D, Dickmann A, Bentivoglio AR, Tonali P. Botulinum toxin as a treatment for blepharospasm, spasmodic torticollis and hemifacial spasm. *Eur Neurol*, 1992;32:112-117.
- 2) Dengler R, Neyer U, Wohlfarth K, Bettig U, Janzik HH. Local botulinum toxin in the treatment of spastic drop foot. *J Neurol*, 1992;239:375-378.
- 3) Frueh BR, Felt TH, Wojno TH, Musch DC. Treatment of blepharospasm with botulinum toxin: a preliminary report. *Arch Ophthalmol*, 1984;102:1464-1468.
- 4) Kao I, Drachman DB, Price DL. Botulinum toxin: mechanism of presynaptic blockade. *Science*, 1976;193:1256-1258.
- 5) Melling J, Hambleton P, Shone CC. Clostridium botulinum toxins: nature and preparation for clinical use. *Eye*, 1988;2:16-23.
- 6) Nielsen VK. Pahtophysiology of hemifacial spasm: I. Ephaptic transmission and ectopic excitation. *Neurology*, 1984;34:418-426.
- 7) Scott AB. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1981;79:734-770.
- 8) Sellin LC. The action of botulinum toxin at the neuromuscular junction. *Med Biol*, 1981;59:11-20.
- 9) Snow BJ, Tsui JKC, Bhatt MH, et al. Treatment of spasticity with botulinum toxin: a double-blind study. *Ann Neurol*, 1990;28:512-515.
- 10) Woltman HW, Williams HL, Lambert EH. An attempt to relieve hemifacial spasm by neurolysis of the facial nerve: a report of two cases of hemifacial spasm with reflections on the nature of the spasm, the contracture and mass movements. *Proc Staff Meet Mayo Clin*, 1951;26:236-240.