

## Tossina botulinica e riabilitazione: una nuova sinergia?

di Franco Molteni

Da 5 anni circa la letteratura scientifica presenta dati di grande interesse circa la possibilità di intervenire miratamente su singoli gruppi muscolari iperattivi a seguito di lesione del sistema nervoso centrale. Come? Mediante l'utilizzo di tossina botulinica di tipo A iniettata localmente. Questo farmaco induce paresi, bloccando il rilascio di acetilcolina dalle terminazioni nervose a livello della placca neuromuscolare. Gli effetti dipendono dalla dose e dalla via di somministrazione: noto a tutti è il drammatico effetto di paralisi generalizzata indotta dalla ingestione di rilevanti quantità di tossina botulinica che si sia prodotta in conserve alimentari.

Nel 1980 Scott (9), un oculista di San Francisco, decise di verifi-

care l'effetto di microdosi di tossina botulinica iniettata direttamente in muscoli oculari per il trattamento di alcune forme di strabismo. L'esperienza si è quindi estesa al trattamento del blefarospasmo, per poi rivoluzionare nei 15 anni successivi il trattamento di tutte le distonie focali: dal torcicollo spasmodico, al crampo dello scrivano, alla disfonia spastica.

Visti gli eccellenti risultati nel ridurre l'iperattività di vari gruppi muscolari, in più parti del mondo è venuta l'idea di verificare l'efficacia della tossina botulinica nella spasticità. Ripercorriamo brevemente le tappe di questa applicazione.

Nel 1989 Das e Park in Inghilterra (2) riferiscono dei positivi effetti prodotti da 20 nanogrammi di tossina botulinica (pari a 200 unità) iniettata nel bicipite brachiale e nei flessori profondo delle dita ed ulnare del carpo per ridurre la spasticità dell'arto superiore in pazienti affetti da esiti di ictus cerebrale.

La loro valutazione della spasticità e della funzionalità motoria, sia pre- che post- trattamento, era essenzialmente clinica. Il follow up era di 4 mesi: gli autori lasciarono così aperto il problema della durata d'azione del blocco neuromuscolare e quindi della necessità di ripeterlo nel tempo.

Nel 1990 Snow in Canada (10) riferisce risultati positivi in pazienti affetti da sclerosi multipla, iniettando 400 unità di tossina botulinica negli adduttori della coscia: i pazienti erano tutti in carrozzina e l'obiettivo funzionale raggiunto era quello di facilitare l'assistenza infermieristica.

Nel 1992 Dengler in Germania (3) riferisce positivi effetti funzionali iniettando i muscoli flessori plantari spastici di pazienti affetti da esiti di ictus cerebrale o di trauma cranico. Egli riferisce anche una corrispondente facilitazione del lavoro del fisioterapista.

Nel 1992 Hesse (4), sempre in

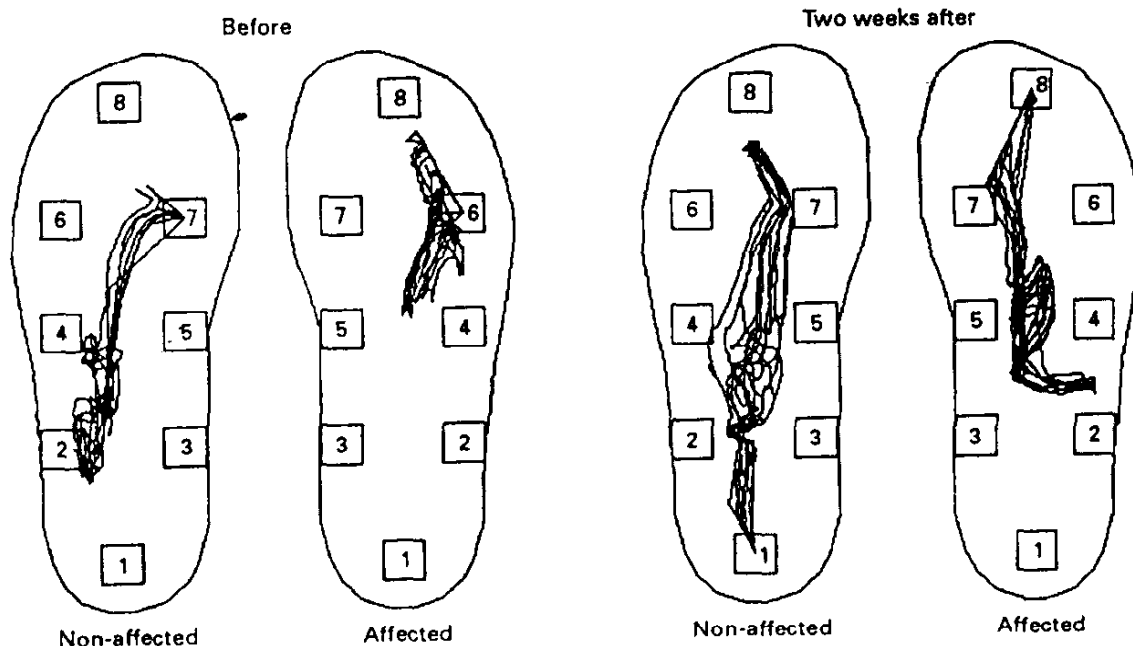


Fig 1. Traettoria del centro di pressione sull'area di appoggio durante passi successivi, in un paziente con emiparesi (lato paretico = affected). Le tracce sono rilevate con solite baropodometriche ad 8 sensori. Le impronte di sinistra si riferiscono alle condizioni basali, quelle di destra ad un controllo due settimane dopo infiltrazione della loggia posteriore della gamba con tossina botulinica. (da Hesse S. 5)

Germania, tratta la spasticità dell'arto superiore in esiti di ictus cerebrale.

Sempre nel 1992 al Congresso Nazionale della SIMFER (Società italiana di Medicina Fisica e Riabilitazione) il nostro gruppo (7) presenta risultati analoghi a quelli riportati da Dengler per quanto concerne il trattamento della spasticità dei flessori plantari del piede, utilizzando 200 unità di tossina botulinica in pazienti con emiparesi post-ictale.

In occasione del Congresso della S.I.M.F.E.R. del 1993 (8), l'incremento del periodo di follow up ci ha consentito di rilevare un'azione persistente, dal punto di vista funzionale, per 9 mesi mediamente con punte sino a 18 mesi (8).

Nel 1993 Koman (6) negli Stati Uniti segnala l'efficacia della tossina botulinica in pazienti con spasticità conseguente a paralisi cerebrale infantile (PCI); con dosaggi di 6 unità pro Kg i risultati persistevano per 3-6 mesi.

L'irlandese Cosgrove (1) nel 1994 nello stesso tipo di patologia riferisce risultati sovrapponibili, ma aggiunge alcune interessanti osservazioni:

- 1) un gruppo di 7 pazienti ha mantenuto l'effetto per 18 mesi
- 2) i pazienti con piede equino-varo sono stati infiltrati solo a livello del tibiale posteriore
- 3) dati sperimentali nel ratto evidenziano una migliore evoluzione della crescita longitudinale di muscoli spastici iniettati con tossina botulinica rispetto ai non trattati
- 4) va considerata l'ipotesi di utilizzare splint di posizionamento notturno per prolungare l'effetto del trattamento
- 5) si segnala la comparsa di re curvatum del ginocchio in un paziente trattato

Dal punto di vista della valutazione egli introduce misure oggettive della cinematica articolare

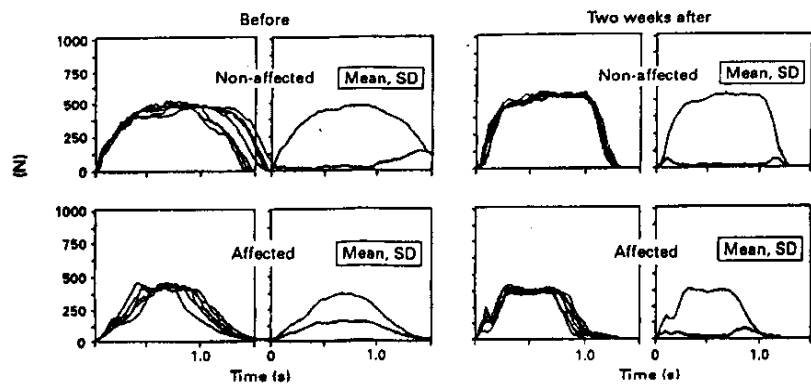


Fig. 2. Forze verticali applicate al terreno durante l'appoggio del piede, prima (curve a sinistra) e due settimane dopo (curve a destra) infiltrazione con tossina botulinica nella loggia posteriore della gamba paretica (affected) in un soggetto con emiparesi. Le curve sovrapposte si riferiscono a diversi passi successivi. Le curve singole a fianco rappresentano i valori di forza medi e la relativa deviazione standard. Dopo infiltrazione i tempi di appoggio divengono sovrapponibili dai due lati, i valori di forza sono molto meno variabili. (da Hesse S, 5)

durante la deambulazione, mediante elettrogoniometria.

Sempre nel 1994 ancora Hesse (5) segnala buoni risultati sull'arto inferiore in pazienti emiplegici, iniettando 400 unità di tossina botulinica nei flessori plantari. Si eseguivano misure strumentali, consistenti nell'analisi dei tem-

pi di appoggio piede terreno e delle risultanti forze di reazione dal suolo (grafico 1 e 2) Il risultato funzionale durava 3 mesi. Ma Hesse osservava che nessuno dei pazienti aveva effettuato trattamento fisioterapico: il che impediva di escludere che un trattamento riabilitativo avrebbe incrementato efficacia e durata d'azione

**TAB. 1. LA TOSSINA BOTULINICA NELLE DISABILITA' DA LESIONE DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE** (spasticità, distonie focali secondarie)

**Riscontri variabili in letteratura**

- 1) eziologia della spasticità: lesione del Sistema Nervoso Centrale vascolare, traumatica, demielizzante
- 2) età dei pazienti: da 3 a 75 anni
- 3) dosaggi utilizzati: da 100 a 400 unità complessive
- 4) sedi di iniezione: nel caso dell'arto inferiore, per esempio, dall'insieme di tutti i flessori plantari al solo tibiale posteriore
- 5) modalità di infiltrazione: a volte guidata da EMG, a volte no
- 6) modalità di valutazione: cliniche, cliniche e strumentali, autovalutazione da parte dei pazienti
- 7) tempi riferiti dell'effetto terapeutico: da 3 a 18 mesi
- 8) trattamento riabilitativo: talora associato, talora no

**Riscontri costanti**

- 1) assenza problemi clinici rilevanti da infiltrazione, ad eccezione di un caso di genu recurvatum, risolto con ortesi
- 2) assenza di reazioni negative a livello sia locale, sia generale
- 3) esito positivo del confronto di tollerabilità ed efficacia del blocco neuromuscolare indotto da fenolo (che può dare dolore locale)
- 4) transitorietà dell'effetto e necessità di ripetizione del blocco neuromuscolare

del farmaco.

Questo è proprio quanto stiamo osservando da 2 anni nell'emiplegico, a livello dell'arto sia superiore, sia inferiore, associando all'iniezione di tossina botulinica bendaggi funzionali, splint e trattamento riabilitativo. Con 200 unità di farmaco, i risultati persistono mediamente per 9-12 mesi.

La tabella 1 riassume lo stato dell'arte, così come emerge dalla letteratura citata.

L'assenza di fenomeni generalizzati clinicamente significativi non meraviglia, se si pensa che la dose LD50 (Lethal Dose 50=dose letale per il 50% dei soggetti) prevista per l'uomo è di 40 unità pro Kg (circa 3000 unità complessive in un adulto di 75 Kg), mentre nessuno si azzarda ad utilizzare dosi superiori a 5-6 unità pro Kg (circa 400 unità complessivamente).

Va fatta anche una considerazione generale: non tutte le iperattività muscolari involontarie da lesione del SNC sono etichettabili sotto il termine "spasticità". Vi sono situazioni funzionali (nelle PCI e nel piede dell'emiplegico adulto in particolare) che sono classificabili nell'ambito delle distonie focali, pur essendo secondarie a lesione del SNC: e nell'ambito delle distonie la tossina botulinica viene impiegata ormai da 15 anni con eccellenti risultati.

Comunque, è estremamente interessante rilevare come si stiano sviluppando esperienze analoghe in diverse parti del mondo, da parte di operatori di provenienza culturale diversa (Ortopedici, Neurologi, Fisiatri).

La strada è aperta ma è sicuramente necessario lavorare intensamente per garantirle una adeguata percorribilità. Come?

Si deve arrivare ad un sempre maggiore rigore nella selezione dei pazienti e degli obiettivi fun-

zionali da raggiungere. In particolare per l'arto inferiore vi è la necessità di precise ed obiettive analisi cliniche e chinesiolgiche, supportate da analisi strumentali eseguite in condizioni dinamiche.

Soprattutto l'Elettromiografia dinamica può essere considerata il cardine per l'individuazione dei muscoli-bersaglio. Lo studio delle reazioni del terreno all'appoggio è di ulteriore rilevanza. Esso permette di quantificare le alterazioni dell'interazione corpo-suolo. L'analisi cinematica tridimensionale può oggettivare le escursioni articolari e favorire l'analisi delle forze in gioco in punti critici del sistema corporeo.

Il trattamento riabilitativo, sia nell'immediato periodo post-iniezione, sia nel medio periodo, può avere un'importanza considerevole per il successo ed il mantenimento dell'effetto funzionale, migliorando quindi anche in termini economici i rapporti costi-beneficio della riabilitazione.

Il fisiatra è lo specialista che appare più idoneo, per formazione culturale, alla identificazione e al trattamento con tossina botulinica dei problemi funzionali causati dalla iperattività muscolare da lesione del SNC, siano esse inquadrabili come spasticità o come distonie focali secondarie. Questi problemi, non lo dimentichiamo, sono in ultima analisi menomazioni biomeccaniche, e disabilità motorie. Egli deve dare un contributo specifico sia alla valutazione clinica, sia alla impostazione del programma terapeutico complessivo, sia alla valutazione strumentale: soprattutto se quest'ultima utilizza tecniche che da tempo sono patrimonio della fisioterapia, come l'elettromiografia dinamica e l'analisi cinematica.

#### BIBLIOGRAFIA

1) Cosgrove AP, Corry IS, Graham HK Botulinum toxin in the management of the lower

limb in cerebral palsy. *Devel Med Child Neurol.* 1994; 36: 386-396

- 2) Das TK, Park DM Botulinum toxin in treating spasticity. *BJ Clin Prod* 1989; 43: 401-402
- 3) Dengler R, Neyer U, Wolfarth K, Betting U, Janzik HH Local botulinum toxin in the treatment of spastic drop foot. *J Neurol* 1992;239:375-378
- 4) Hesse S, Friedrich H, Domasch C, Mauritz KH Botulinum toxin therapy for upper limb flexor spasticity: preliminary results. *J Rehab Science* 1992;5:98-101
- 5) Hesse S, Lucke D, Malezic M, Bertel C, Friedrich H, Gregoric M, Mauritz KH Botulinum toxin treatment for lower limb extensor spasticity in chronic hemiparetic patients. *J Neurol, Neurosurg, and Psych* 1994;57 564-567
- 6) Koman CA, Modney JF, Smith B, Goodman A, Mulvaney T. Management of cerebral palsy with botulinum-A toxin: preliminary investigation. *J Ped Orthop* 1993; 13:489-495
- 7) Molteni F, Lissoni A. I blocchi nervosi periferici mediante tossina botulinica nel trattamento della spasticità: basi razionali e verifica clinica. In Cervetti (Ed) *Il ruolo dei farmaci nella Medicina Riabilitativa. Atti del XX congresso SIMFER.* Genova 1992; 112-114
- 8) Molteni F, Lissoni A. Il blocco neuromuscolare con tossina botulinica nella spasticità in esiti di ictus cerebri. In: Caruso I (Ed), *Muscolo e Riabilitazione.* Atti del XXI Congresso SIMFER. Roma 1993; 570
- 9) Scott AB. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. *Trans AM Ophthalmol Soc* 1981;79:734-770
- 10) Snow BJ, Tsui JL, Bharti MH, Varelas M, Hashimoto SA, Clane DB. Treatment of spasticity with botulinum toxin: a double blind study. *Ann Neurol* 1990;28:512-515