

Uso della tossina botulinica nella malattia di Parkinson e nei Parkinsonismi

Maria Briccoli Bati

U. O. di Neurologia
Ospedale Santo Stefano
Prato

MEETING DELLE NEUROSCIENZE TOSCANE

 Società dei Neurologi,
Neurochirurghi e
Neurofisiologi Ospedalieri

Sin
Società Toscana di Neurologia

**DALLA EPIDEMIOLOGIA
AI PERCORSI INTERDISCIPLINARI**

**6-8 aprile 2017
GROSSETO**

**HOTEL CONFERENCE CENTRE
FATTORIA LA PRINCIPINA**
S.P. 159 dalla Colliarotta, 486
58100 Principina Terra (GR)



Le fasi avanzate della Malattia di Parkinson (MP) e i Parkinsonismi sono spesso complicati da severi problemi motori, cognitivi e autonomici che determinano un notevole scadimento della qualità di vita.

Tabella 5 Malattia di Parkinson in fase avanzata: complicanze motorie

| Fluttuazioni motorie | Movimenti involontari |
|-----------------------------|-----------------------|
| Perdita di risposta | Discinesie di picco |
| Risposta subottimale | Discinesie difasiche |
| Deterioramento di fine dose | Distonie di picco |
| Wearing off | Distonia del mattino |
| Acinesia al risveglio | |
| Fenomeni <i>on-off</i> | |
| Freezing | |

La tossina botulinica nella malattia di Parkinson e nei Parkinsonismi

Il trattamento delle fasi avanzate è reso particolarmente difficile dalla progressiva perdita neurale delle reti dopaminergiche associata agli effetti collaterali a lungo termine correlati alla terapia antiparkinsoniana.

TABLE 1. *The levodopa unresponsive motor features of Parkinson's Disease*

Gait dysfunction

Falling
Freezing of gait
Postural instability

Speech and swallowing impairment

The nonmotor symptom complex of Parkinson's disease

A. Neuropsychiatric symptoms

Apathy, Anxiety, Panic attacks
Anhedonia, Depression
Delirium
Hallucinations, illusions, delusions
Dementia
Impulse Control Disorders

B. Sleep disorders

Rapid eye movement (REM) sleep behaviour disorder (RBD)
Excessive daytime somnolence(EDS)
Vivid dreaming
Insomnia
Restless legs and periodic limb movements

C. Autonomic symptoms

Orthostatic hypotension
Urinary disturbances like urgency, frequency, nocturia
Sexual dysfunction, Hypersexuality (likely to be drug induced)
Paroxysmal Sweating
Seborrhoea
Dry eyes (xerostomia)

D. Gastrointestinal symptoms (overlaps with autonomic symptoms)

Drooling of saliva
Ageusia
Dysphagia
Constipation
Fecal incontinence

E. Sensory symptoms

Pain
Olfactory disturbance
Visual discrimination deficits

F. Miscellaneous

Fatigue
Diplopia
Blurred vision
Weight loss, Weight gain (often drug related)



Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

Toxicol

journal homepage: www.elsevier.com/locate/toxicol



I primi disordini del movimento ad essere trattati con tossina botulinica sono state le **distonie focali** (blefarospasmo, distonia cervicale, distonie occupazionali, disfonia spasmodica) e l'**emispasmo facciale**; solo successivamente la TB ha trovato indicazione nel trattamento della **spasticità**.

Review

Disease-oriented approach to botulinum toxin use

Joseph Jankovic*

Parkinson's Disease Center and Movement Disorders Clinic, Department of Neurology, Baylor College of Medicine, 6550 Fannin, Suite 1801, Houston, TX 77030, USA

ARTICLE INFO

Article history:

Received 30 October 2008

Accepted 28 November 2008

Available online 6 December 2008

Keywords:

Blepharospasm

Botulinum toxin

Bruxism

Camptocormia

Constipation

Dystonia

Parkinson disease

Sialorrhea

ABSTRACT

Botulinum toxin (BoNT) has been used for over a quarter of century for the treatment of well over 100 different indications. Many of the symptoms for which BoNT has been found to be effective occur in a variety of neurological disorders. One neurodegenerative disorder in which BoNT has been used extensively to treat various symptoms is Parkinson's disease (PD). This review will highlight the following therapeutic applications of BoNT in conditions associated with PD: limb dystonia, blepharospasm and lid apraxia, bruxism, cervical dystonia (anterocollis), camptocormia, hand and jaw tremor, rigidity (painful shoulder), freezing of gait, sialorrhea, dysphagia (achalasia), seborrhea, hyperhidrosis, overactive bladder, and constipation.

© 2008 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Da diversi anni la TB viene utilizzata in ambito di ricerca e clinico per altre forme di ipertono focale, nell'ambito di diverse patologie, come ad esempio il parkinsonismo.



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Toxicol

journal homepage: www.elsevier.com/locate/toxicol



Review

Disease-oriented approach to botulinum toxin use

Joseph Jankovic*

Parkinson's Disease Center and Movement Disorders Clinic, Department of Neurology, Baylor College of Medicine, 6550 Fannin, Suite 1801, Houston, TX 77030, USA

....Different forms of dystonia may be present in up to 60% of patients with PD, particularly those with early onset (Jankovic and Tintner, 2001). In addition, dystonia may occur as one of several motor complications of levodopa therapy (Jankovic and Stacy, 2007).

Disease-oriented approach to botulinum toxin use

Joseph Jankovic*

Parkinson's Disease Center and Movement Disorders Clinic, Department of Neurology, Baylor College of Medicine, 6550 Fannin, Suite 1801, Houston, TX 77030, USA

Botulinum toxin in the treatment of symptoms associated with Parkinson's disease.

Dystonia

- Blepharospasm – lid apraxia
- Bruxism
- Limb – striatal hand/foot, levodopa-related dystonia
- Cervical dystonia (anterocollis)
- Camptocormia

Tremor – hand, jaw

Rigidity (painful shoulder)

Freezing of gait

Sialorrhea

Dysphagia (achalasia)

Seborrhea

Hyperhidrosis

Overactive bladder

Constipation

Nella Malattia di Parkinson e nei Parkinsonismi, l'uso della tossina botulinica (TB) ha riscosso negli ultimi 25 anni un crescente interesse soprattutto per i sintomi scarsamente responsivi alla terapia dopaminergica (Jankovic et al. 2001).

Tali sintomi “orfani” motori e non-motori, possono infatti beneficiare del trattamento con tossina botulinica (TB).

La TB agisce:

- **riducendo le contrazioni muscolari involontarie eccessive (distonie degli arti, aprassia palpebrale)**
- **attenuando il dolore (distonie dolorose)**
- **modulando le contrazioni involontarie con alterata coordinazione (disfagia, disfonia, stipsi, stridore laringeo)**
- **riducendo l'attività delle ghiandole salivari (sialorrea).**

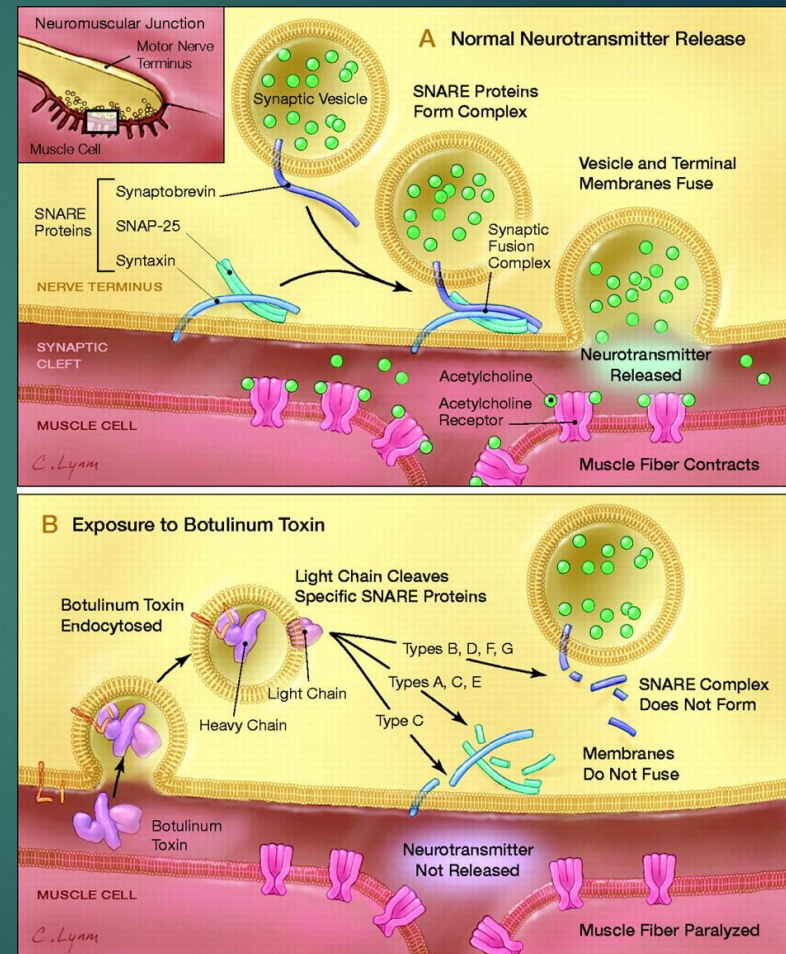
MECCANISMO D'AZIONE

L'azione della tossina è dovuta all'inibizione presinaptica della liberazione di acetilcolina con conseguente blocco della trasmissione neuromuscolare nei muscoli striati e nei gangli colinergici ad innervazione simpatica del Sistema Nervoso Periferico.

Rilasciata nello spazio intersinaptico la tossina botulinica agisce attraverso 4 fasi:

- si lega alla membrana cellulare della terminazione nervosa presinaptica tramite recettori proteici polisialogangliosidici.
- viene internalizzata per endocitosi in compartimenti di tipo endosomiale
- determina il blocco del rilascio di acetilcolina con conseguente
- denervazione funzionale muscolare

Nel giro di 3-6 mesi si ha la ricrescita di una singola terminazione nervosa che ristabilisce la giunzione neuromuscolare.



Ambulatorio per l'uso clinico delle tossine botuliniche

U.O. Neurologia Ospedale di Prato



Abbiamo analizzato i pazienti trattati presso il nostro ambulatorio dedicato all'uso clinico delle tossine botuliniche che presentavano distonia nell'ambito di una s. extrapiramidale.

- **648 pazienti** seguiti presso l'ambulatorio per all'uso clinico delle tossine botuliniche della U.O. di Neurologia di Prato
- **189 pazienti** affetti distonia.
- **25 (13%)** con distonia nell'ambito di MP o Parkinsonismo.

Numero di pazienti trattati: 26 pz (F=10 M=16)

M. Parkinson: 16 pz

-Forme acinetico-rigide: 11 pz

-Forme tremorigene: 5 pz

Parkinsonismi vascolari: 7 pz

Parkinsonismi degenerativi: 3 pz

Età media all'esordio della distonia M=67 F= 64

Ambulatorio per l'uso clinico delle tossine botuliniche
U.O. Neurologia Ospedale di Prato

| | |
|---|-----------|
| Distonia ad esordio in fase precoce: | 20 |
| Distonia ad esordio in fase tardiva: | 5 |
| Pazienti in monoterapia con levodopa: | 4 |
| Pazienti in monoterapia con dopaminoagonisti: | 2 |
| Pazienti in politerapia levodopa + dopaminoagonisti: | 14 |

Ambulatorio per l'uso clinico delle tossine botuliniche
U.O. Neurologia Ospedale di Prato

| | |
|--|-----------|
| BLEFAROSPASMO/APRASSIA PALPEBRALE | 12 |
| EMISPASMO | 4 |
| DISTONIA DOLOROSA DEGLI ARTI | 3 |
| DISTONIA DEL COLLO | 3 |
| DISTONIA DEL TRONCO | 3 |
| SCIALORREA | 1 |

Ricostituzione della forma farmaceutica di TB tipo A tramite diluizione della polvere sterile con soluzione salina (NaCl 0,9%)

Eventuale applicazione di anestetici per uso topico

Sedazione con farmaci per via orale (riservata unicamente ai paziente più ansiosi e non collaboranti).

Al fine di una precisa individuazione del muscolo da trattare (distonie dolorose degli arti, distonie cervicali, distonie del tronco) le infiltrazioni sono state effettuate utilizzando la metodica EMGrafica ad ago.

La misura della efficacia del trattamento con TB-A è stata quantificata secondo una scala di valutazione soggettiva* (E-K Tan, J. Jancovic: Jada 2000).

* 0= non effetto, 1= lieve miglioramento, ma non cambiamenti nella funzionalità, 2= moderato miglioramento per quanto riguarda la severità del disturbo e la funzione, 3= marcato miglioramento per quanto riguarda la gravità del disturbo e la funzione.

BLEFAROSPASMO

Di solito caratteristico delle fasi avanzate della MP, più spesso presente in parkinsonismi atipici, anche associato ad aprassia palpebrale.

Evidenza di tipo B → considerare come opzione nel trattamento

(Therapeutics and Technology Assesment Subcommittee of the American Academy of Neurology)
(Simpson et. Al. 2008).

Pazienti: 12

Dose media di TB iniettata per trattamento: 25 U (range 20-40 U)

Ricorrenza media del trattamento: 4 mesi

Complicanze: ptosi palpebrale (2.3%)

*Ambulatorio per l'uso clinico delle tossine botuliniche
U.O. Neurologia Ospedale di Prato*

EMISPASMO

Pazienti: 4

Dose media di TB iniettata per trattamento: 13 U (range 10-15 U)

Ricorrenza del trattamento: 4,5 mesi

Complicanze: nessuna

DISTONIA CERVICALE

Patogenesi della anomale posture del capo nella MP e nei parkinsonismi (*Jancovic and Tintner, 2001; Ashour and Jancovic, 2006*)

- distonia cervicale
- rigidità
- combinazione di più fattori

Sicurezza del trattamento

- retrocollo → sicuro ed efficace (*Papapetropoulos et al. 2007*)
- antecollis → risultati contrastanti, per i frequenti e severi effetti collaterali (disfagia)

Pazienti: 3

Muscoli trattati

- SCM: 3 soggetti (dose media 40 U)
- splenio del collo: 1 soggetto (40 U)

Ricorrenza media del trattamento: 3,6 mesi

Complicanze: nessuna

Beneficio*: 3 soggetti (punteggio medio 2).

* (scala di valutazione soggettiva con punteggio 0-1-2-3)

DISTONIA DOLOROSA

Tipica della fase avanzata della malattia di Parkinson (fasi OFF) (*Jancovic and Stacy, 2007*).

Precoce nella Paralisi Sopranucleare Progressiva, presente anche all'esordio della malattia.

Pazienti con “off painful dystonia” trattati sui mm. tibiale posteriore, tibiale anteriore, gastrocnemio, flessore lungo delle dita del piede ed ELA → remissione del dolore dopo circa 10 giorni, con miglioramento della postura e della marcia (*Pacchetti et al.1995*)

Pazienti: 3

Muscoli trattati

- **tibiale posteriore: 2 soggetti (dose media 50 U)**
- **bicipite brachiale + flessori del carpo e delle dita: 1 soggetto (100U)**

Complicanze: nessuna

Beneficio*: 2 soggetti (punteggio 3)

* (scala di valutazione soggettiva con punteggio 0-1-2-3)

DISTONIA DEL TRONCO

Le anomalie di postura del tronco sono responsabili di dolori lombari acuti e/o cronici, scarsamente sensibili ai trattamenti farmacologici per la MP. L'eziologia e la fisiopatologia sono multifattoriali, non completamente chiarite.

Camptocormia → possibile transitorio beneficio senza significativi effetti collaterali (*Azher et al. 2005*)

Pazienti: 3

Muscoli trattati: m. paravertebrale lombare

m. paravertebrale dorsale

m. obliquo dell'addome

Ricorrenza media del trattamento: 4,7 mesi.

Complicanze: nessuna

Beneficio*: punteggio 2

* (scala di valutazione soggettiva con punteggio 0-1-2-3)

SCIALORREA

Compare nelle fasi tardive della Malattia di Parkinson (75%), può essere precoce nei parkinsonismi

E' correlata ad una disregolazione della funzione salivare per coinvolgimento dei gangli parasimpatici, associata a difficoltà nella deglutizione (disfunzione del nucleo motore del vago, degenerazione del plesso mienterico dell'esofago, postura flessa del capo).

L'infiltrazione di TB nelle ghiandole parotidi e/o sottomandibolari sotto guida ecografica può migliorare la sintomatologia sia nei pazienti con MP, sia nella MSA

(Mancini et al., Mov Disord 2003)

Pazienti: 1

Ghiandola parotide: 60 U /ghiandola

Ricorrenza media del trattamento: 6 mesi.

Complicanze: nessuna

Test della salivazione: riduzione della produzione salivare.

Beneficio*: punteggio 3

* (scala di valutazione soggettiva con punteggio 0-1-2-3)

CONCLUSIONI

La sintomatologia correlata ai disturbi distonici nei parkinsonismi non è sempre controllabile solo con una ottimizzazione della terapia farmacologica.

Sulla base dei nostri dati, seppur relativi ad un limitato numero di pazienti, si conferma l'utilità del trattamento con TB nelle distonie focali in corso di malattie extrapiramidali, con buona risposta clinica e ottima tollerabilità.

CONSIDERAZIONI

Nella popolazione pratese (240.000 ab), il numero atteso di pazienti con MP è di circa 1200 (tasso di prevalenza 5,3; ARS toscana 2016)

- Di questi, sulla base dei dati della letteratura, circa 720 pazienti dovrebbero presentare disturbi di tipo distonico.

Considerato l'elevato numero di disturbi distonici attesi in questa popolazione di pazienti, la nostra impressione è che questa semplice opportunità terapeutica sia per vari motivi sottoutilizzata.

E' auspicabile pertanto una sempre maggiore attenzione del neurologo nella loro identificazione e nella scelta dell'appropriato trattamento.

Grazie per l'attenzione



BIBLIOGRAFIA

- 1) Jankovic J, et al. 2001. Dystonia and parkinsonism. *Parkinsonism Relat. Disord.* 8, 109-121.
- 2) Jankovic J, et al. 2007. Medical management of Levodopa associated motor complications in patients with Parkinson's Disease. *CNS Drugs* 1, 677-692.
- 3) Jankovic J, et al. 2009. Disease-oriented approach to botulinum toxin use. *Toxicom* 54 614-623.
- 4) Jankovic J, et al. 2008. *Botulin and Other Neurotoxins: Translating Science into therapeutic Applications* Elsevier
- 5) Tan E.K et al. 2000. Treating severe bruxism with botulinum toxin. *J. Am. Dent. Assoc.* 131, 211-216.
- 6) Simpson et. al. 2008. *Therapeutics and Technology Assesment Subcommittee of the American Academy of Neurology.*
- 7) Azher S.N et al. 2005. Camptocormia: pathogenesis, classification, and response to therapy. *Neurology* 65, 355-359.
- 8) Mancini F. et al. 2003. Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of drooling in parkinsonism. *Mov. Disord.* 18, 685-688.

CONCLUSIONI

Sulla base dei nostri dati, seppur relativi ad un limitato numero di pazienti, si conferma l'utilità del trattamento con TB nelle distonie focali in corso di malattie extrapiramidali, con buona risposta clinica e ottima tollerabilità.

Il sintomo più frequentemente trattato è rappresentato dal blefarospasmo.

Nelle distonie assiali, la TB è in grado di determinare un miglioramento funzionale (intervento sulle alterazioni posturali) e della qualità della vita (controllo della sintomatologia dolorosa distonica).

CONSIDERAZIONI

La sintomatologia correlata ai disturbi distonici nei parkinsonismi non è sempre controllabile solo con una ottimizzazione della terapia farmacologica.

In questi casi il trattamento con tossina botulinica rappresenta una valida opportunità terapeutica, in grado di controllare i deficit funzionali e la sintomatologia dolorosa correlati alla distonia, con conseguente miglioramento della qualità della vita.