

Il Trattamento con TOSSINA BOTULINICA



Elisabetta Sette

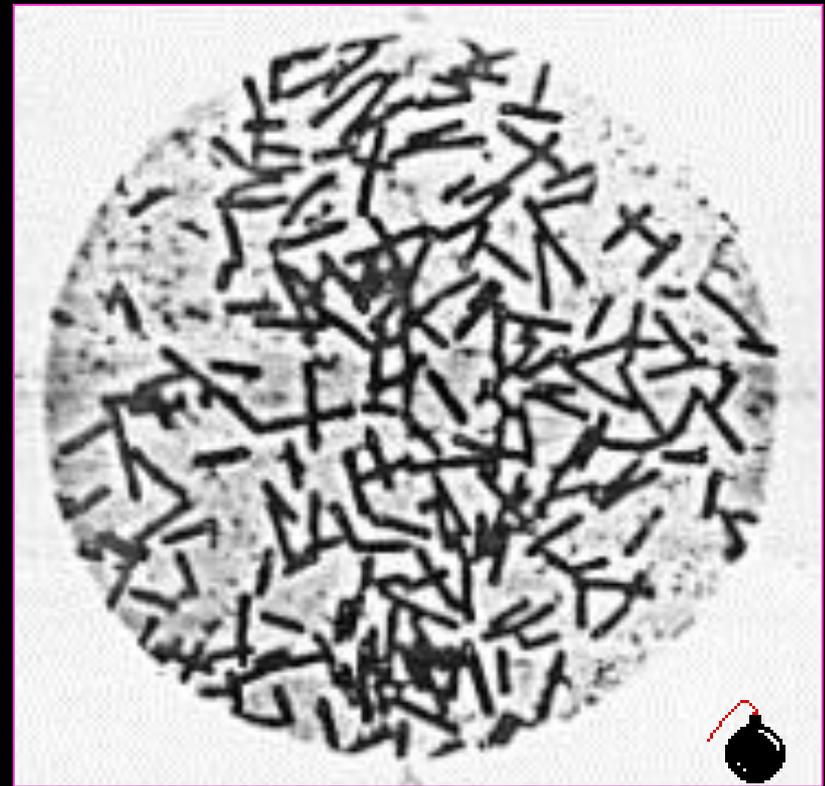
U.O.S. Neurofisiologia

Dipartimento di Neuroscienze

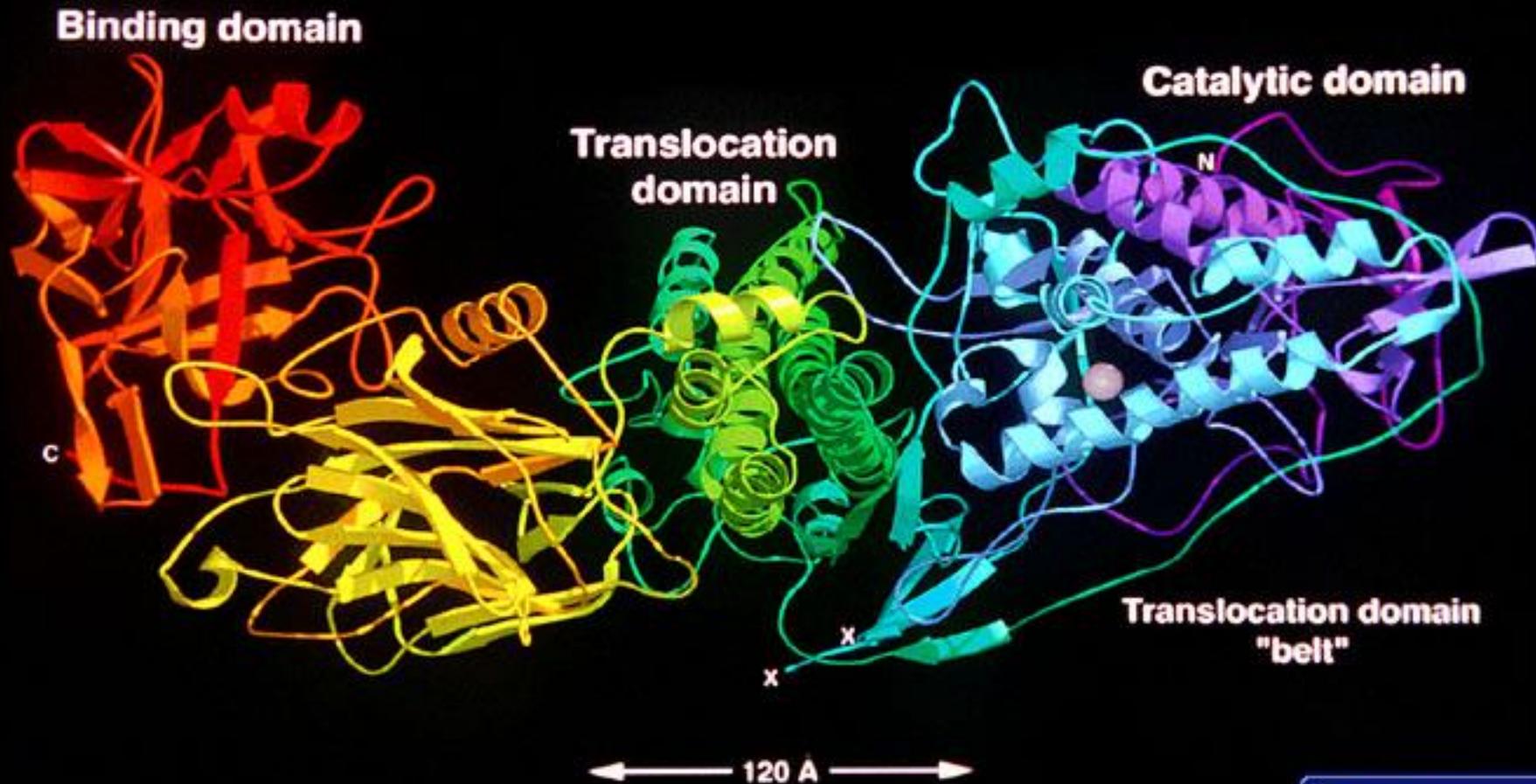
Azienda Ospedale Università di Ferrara

Le Tossine Botuliniche

- 7 neurotossine (A,B,C,D,E,F,G)
Prodotte da ceppi diversi di
Clostridium
Botulinum con diversa specificità
patogena
(BTX-C → uccelli, BTX-A → uomo)
- Molto diffuso in natura
- BTX-A, B più diffuse nelle
intossicazioni umane



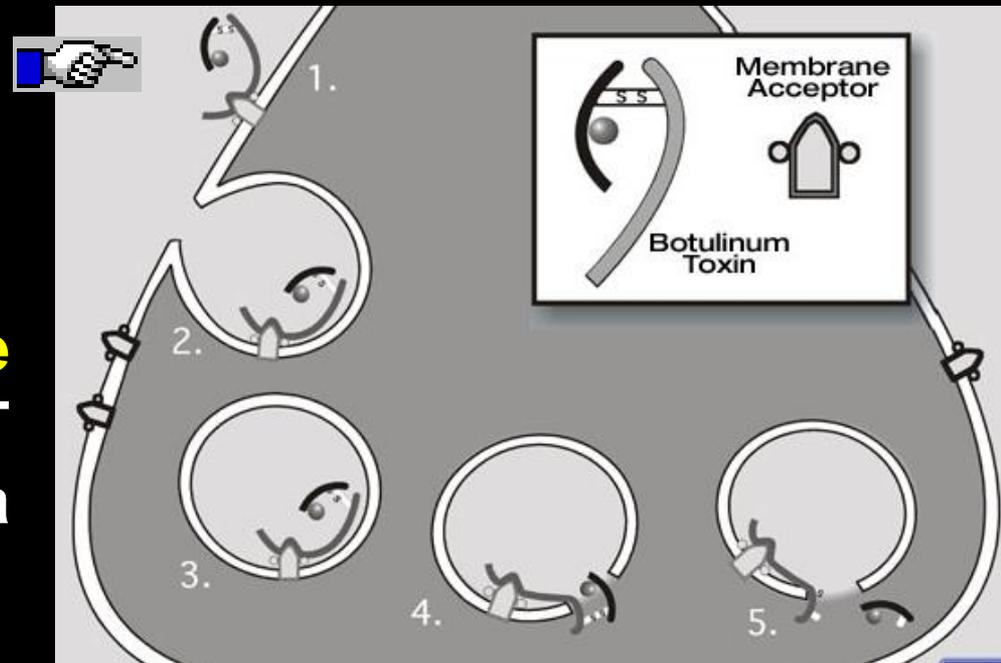
Botulinum Neurotoxin Side View



BoNT-MECCANISMO D'AZIONE

● Fasi del blocco presinaptico:

1. **Legame** **selettivo** e **irreversibile** della BoNT al **RECETTORE** sulla membrana presinaptica

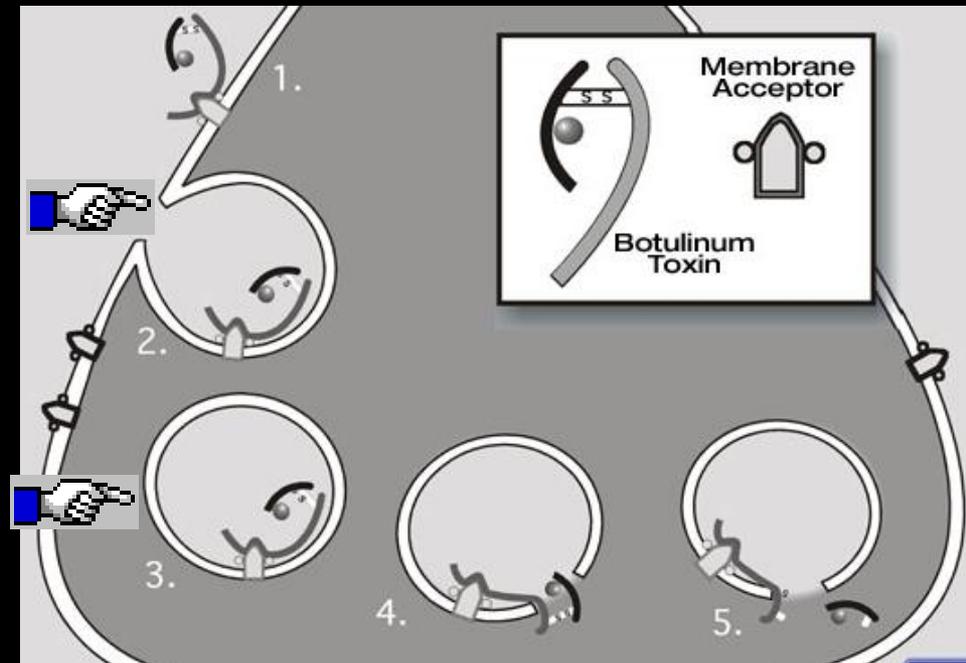


BoNT-MECCANISMO D'AZIONE

● Fasi del blocco presinaptico:

2. **Internalizzazione** della BoNT

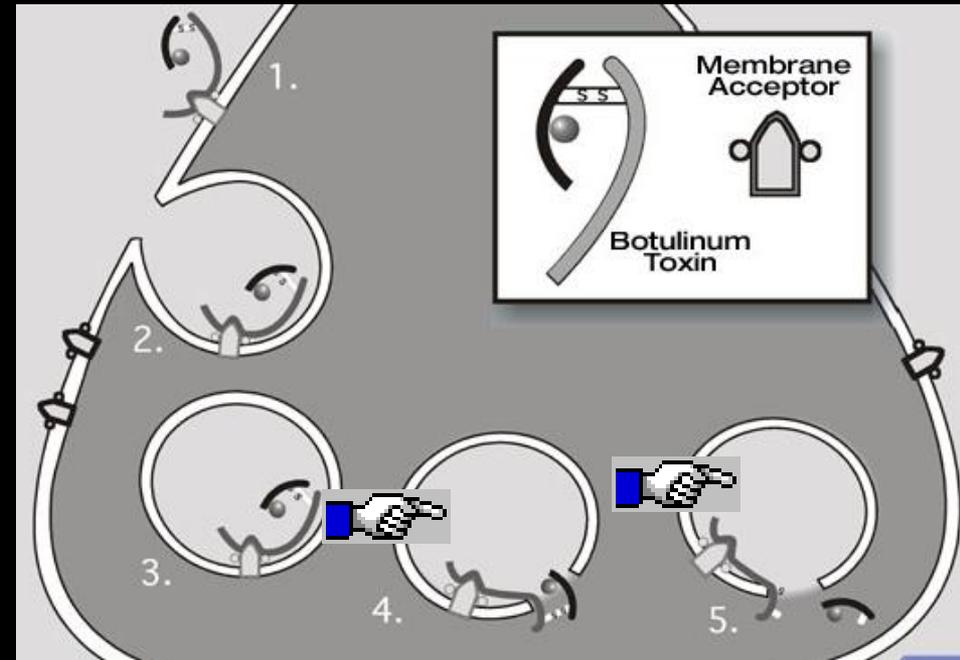
3. **Incapsulamento** in vescicole endosomiali che migrano nel citosol



BoNT-MECCANISMO D'AZIONE

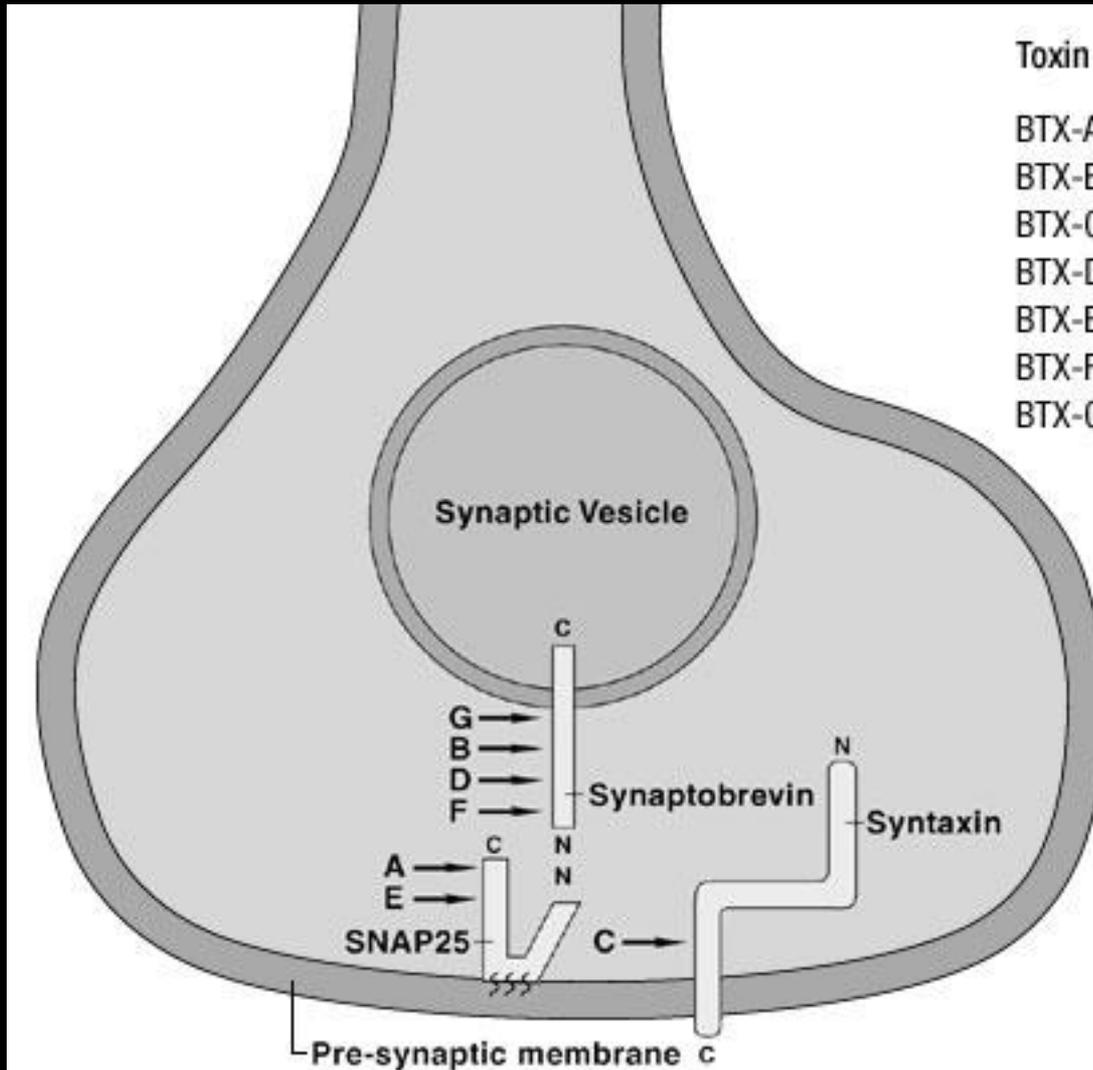
- Fasi del blocco presinaptico:

4. **Acidificazione** del lume endosomiale, **Rottura del ponte disolfato** fra le due unità
5. **Traslocazione** ATP dipendente della catena leggera BoNT nel citosol

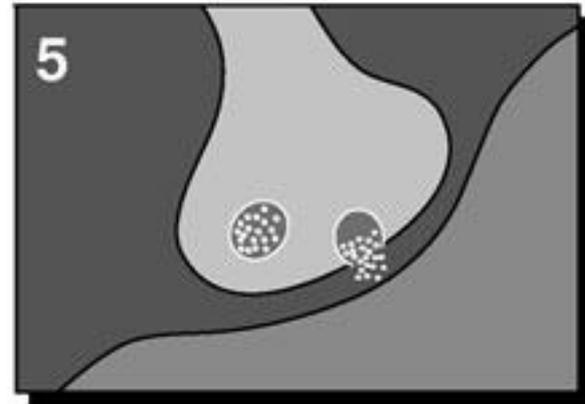
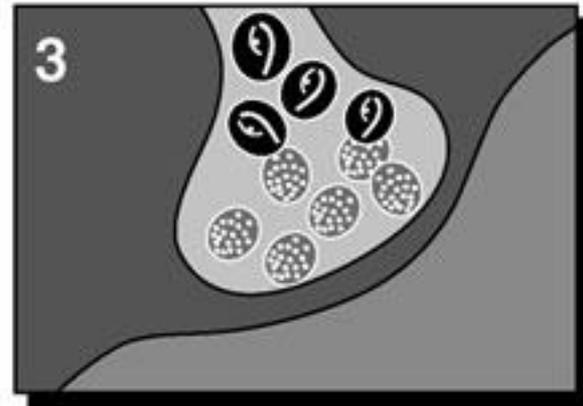
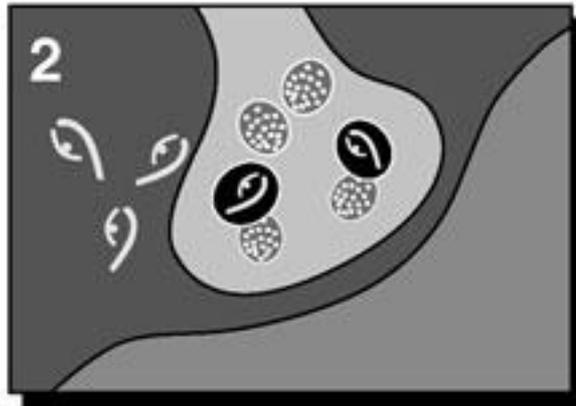
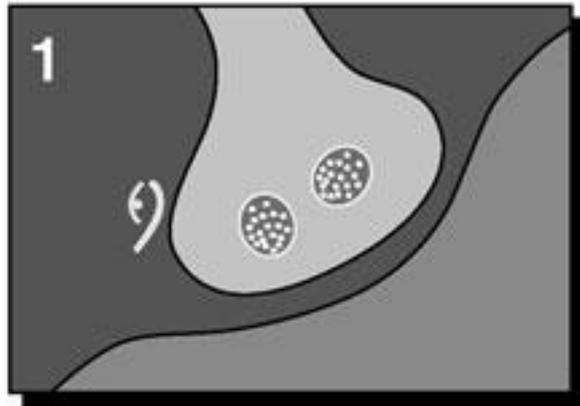


BoNT → SNARE Targets

Toxin	Substrate	Peptide Bond Cleaved
BTX-A	SNAP-25	KTRIDEANQ ¹⁹⁷ -R ¹⁹⁸ ATKMLGSG
BTX-B	Synaptobrevin	DALQAGASQ ⁷⁶ -F ⁷⁷ ETSAAKLK
BTX-C	Syntaxin	?
BTX-D	Synaptobrevin	DKVLERDQK ⁵⁹ -L ⁶⁰ SELDDRAD
BTX-E	SNAP-25	DTQNRQIDR ¹⁸⁰ -I ¹⁸¹ MEKADSNK
BTX-F	Synaptobrevin	VDKLERDQ ⁵⁸ -K ⁵⁹ LSELDDRA
BTX-G	Synaptobrevin	GASQFETSA ⁸¹ -A ⁸² KLKRKYWW

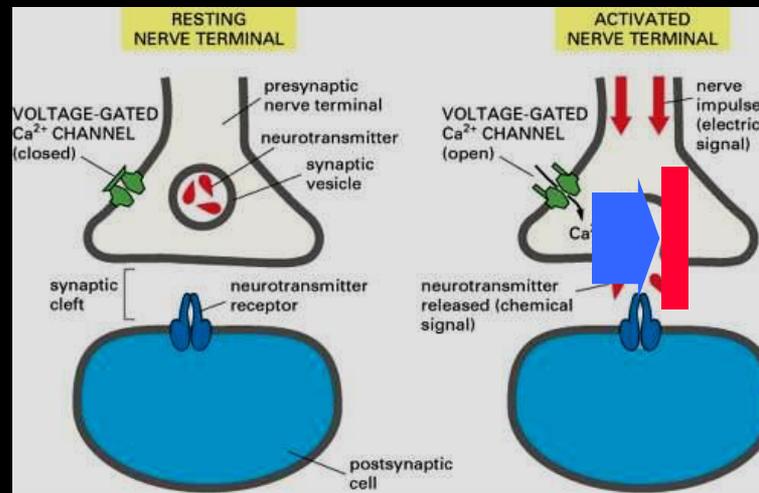


Blocco esocitosi

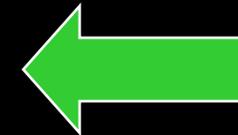


EFFETTI BIOLOGICI

- BTX causa un **blocco reversibile** con “denervazione **muscolare funzionale**” che è evidente già dopo 1-2 settimane dall’applicazione e si mantiene fino ad alcuni mesi.



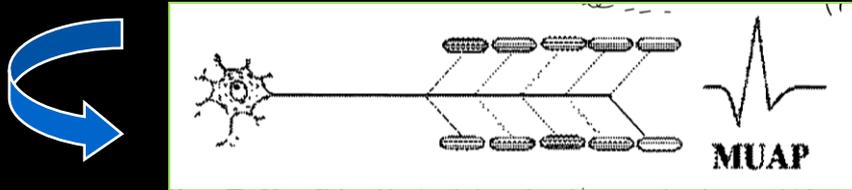
Blocco
Reversibile



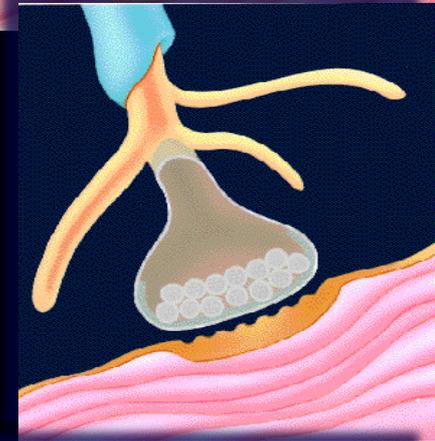
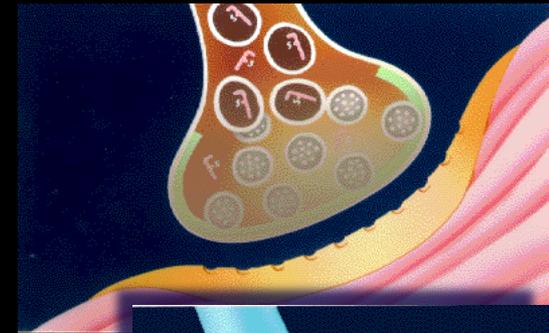
- Conseguenze del blocco funzionale sono: **paresi, amiotrofia, ipotonia, modificazioni visco-elastiche muscolari, modificazioni proprietà di membrana.** Tutti **EVENTI REVERSIBILI**
- **L'estensione dell'amiotrofia** è direttamente correlata dalla dose somministrata e dal volume di somministrazione

EFFETTI BIOLOGICI

- 7-10 gg dopo l'applicazione si evidenziano “**sprouting**” assionali
- **non** viene modificato il rapporto di innervazione

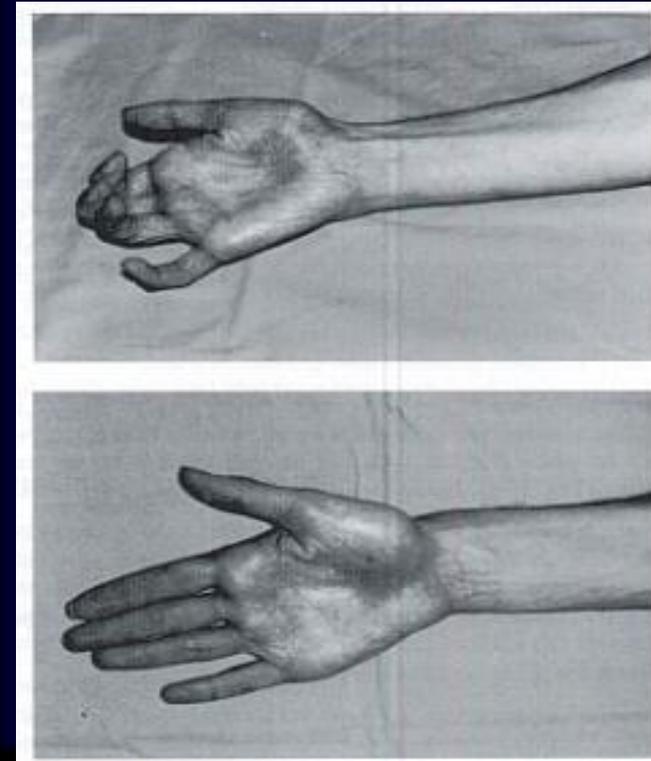


- Le modificazioni della membrana sarcolemmatica sono simili a quelle osservate in corso di denervazione
- Tipici i segni **EMG** correlati alla **Denervazione chimica**: Fibrillazione, PSW, CMAP ridotto, ridotto reclutamento



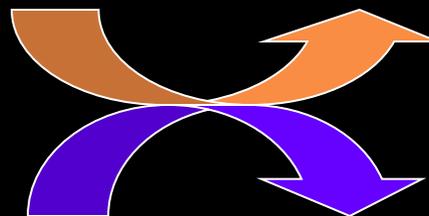
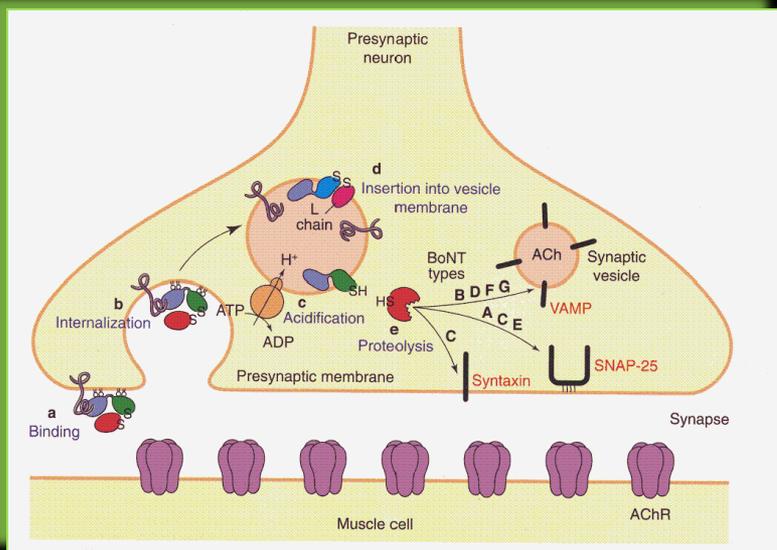
EFFETTI CLINICI

- l'effetto clinico della BTX è osservabile già dopo **24-72 ore** dall'inoculazione (**timing più precoce per sintomo dolore**).
- L'effetto può prolungarsi dai **3-6 mesi** per le condizioni di iperattività **muscolare**, fino ai 9-15 mesi per alcune condizioni di iperattività colinergica autonoma.
- Il picco max dell'effetto clinico varia fra **0.5-1,5 mesi** dalla somministrazione

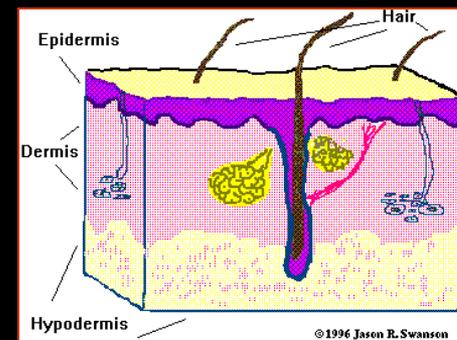


Blocco selettivo trasmissione Colinergica

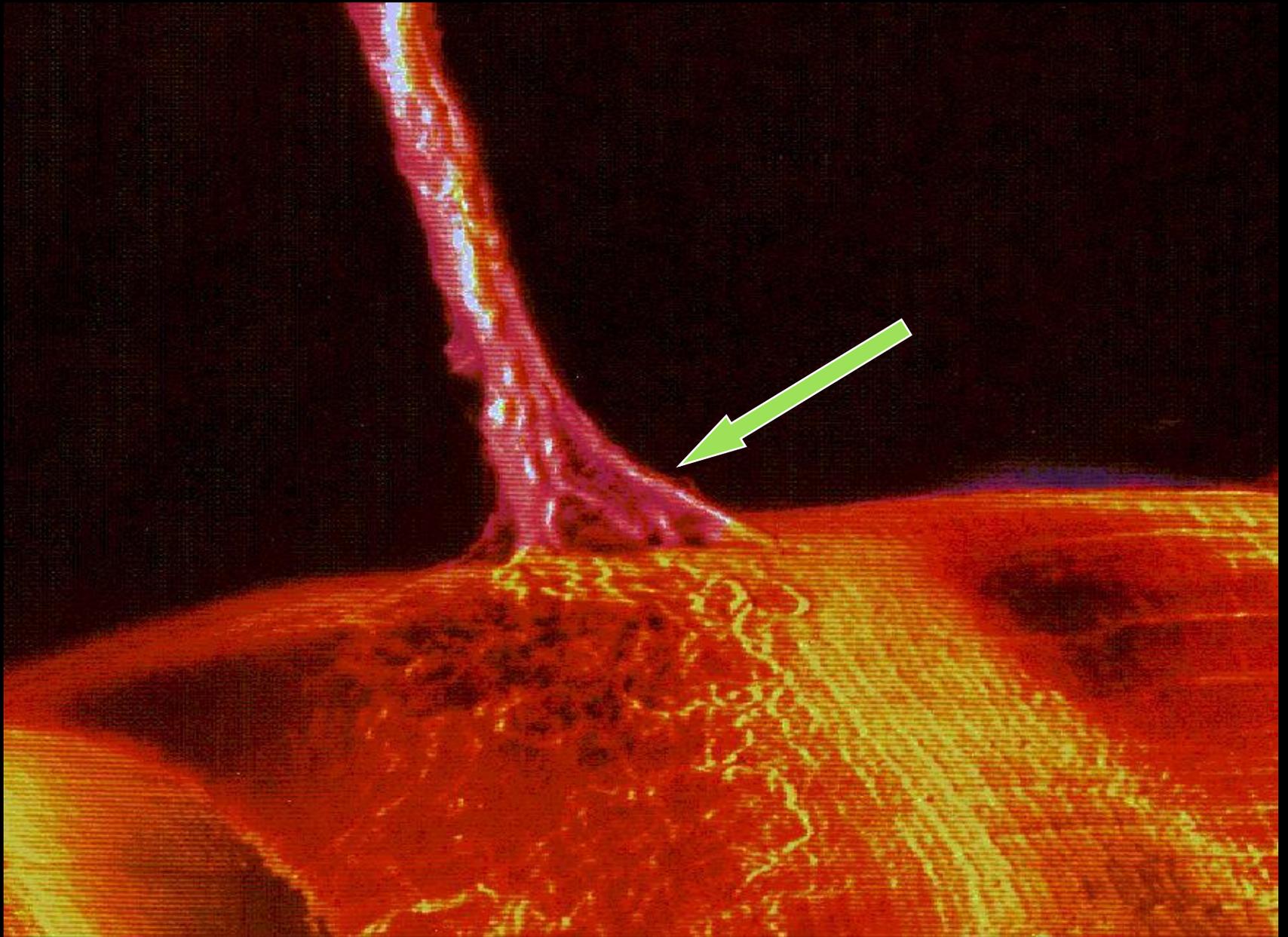
1. Neuromuscolare
2. Autonomico



From C.Montecucco et al



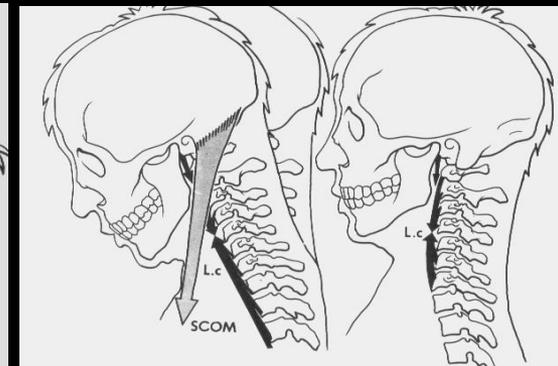
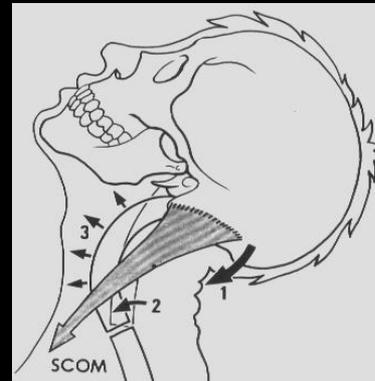
©1996 Jason R. Swanson



INDICAZIONI CLINICHE

● Condizioni di iperattività muscolare

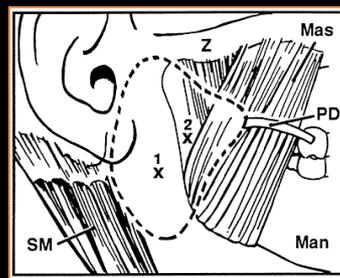
- **Blefarospasmo** 
- **Emispasmo faciale**
- **Strabismo**
- **Distonia cervicale**
- **Sincinesie pat. del n. faciale**
- **Miochimie**
- **Distonia oromandibolare**
- **Distonia laringea**
- **Distonia focali segmentarie**
- **Crampi occupazionali**
- **Spasticita' focale (piede equino esito paralisi cerebrale infantile > 2aa; arto superiore e inferiore nell'adulto)**



INDICAZIONI CLINICHE

● Condizioni di iperattività colinergica

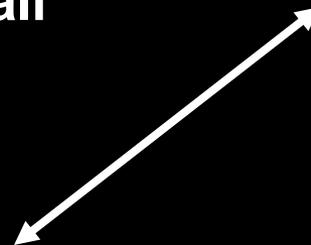
- Iperidrosi palmare
- **Iperidrosi ascellare**
- Rinorrea
- S. lacrime da coccodrillo
- Acalasia
- Stenosi ipertrofica del piloro
- Disfagia (spasmo dello sfintere esofageo superiore)
- S. di Frey
- Scialorrea



INDICAZIONI CLINICHE

● ALTRE POSSIBILI APPLICAZIONI

- Bruxismo
- Mioclono del palato
- Nistagmo
- Tarsorrafia chimica
- Tremore
- Tics
- Cefalea tensiva
- Spasmi muscolari paraspinali
- Tenesmo
- Vaginismo
- Dissinergia vescicale
- Cosmesi (rughe faciali, asimmetrie)
- Dolore: cefalee, dolore neuropatico,



BTX-A registrate in Italia

- Botox® → Allergan (USA) 100UI/flac
- Dysport® → Ipsen (GB) 500UI/flac
- Xeomin® → Merz (Germany) 100UI/flac

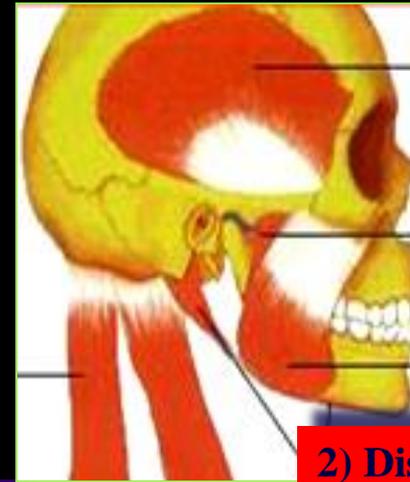


~~BTX-B registrate in Italia~~

- Neurobloc[®] → Elan (USA) 10.000UI/flac

Strategie di Somministrazione

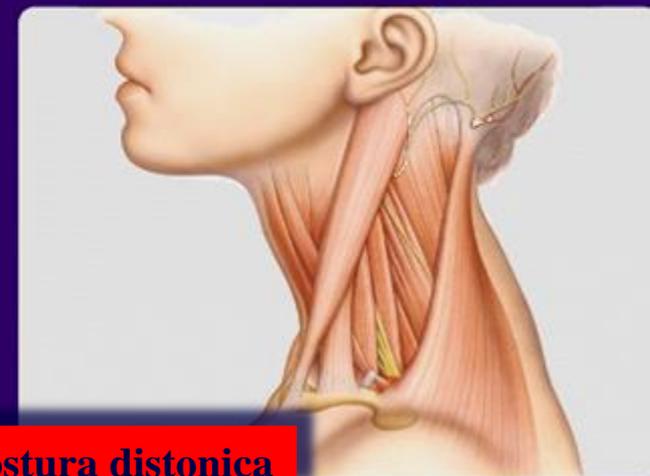
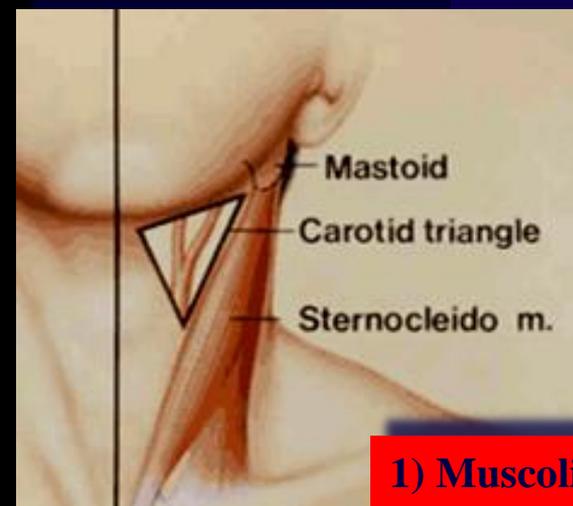
- Scelta dei Muscoli Target (1-2)
- Dosaggio di BoNT per singolo muscolo



2) Distretti pericolosi

Some patients may require injections into additional muscles.

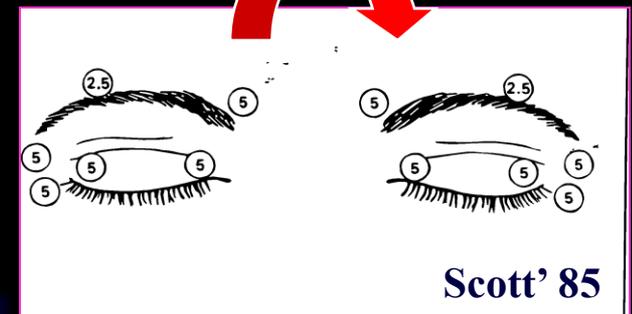
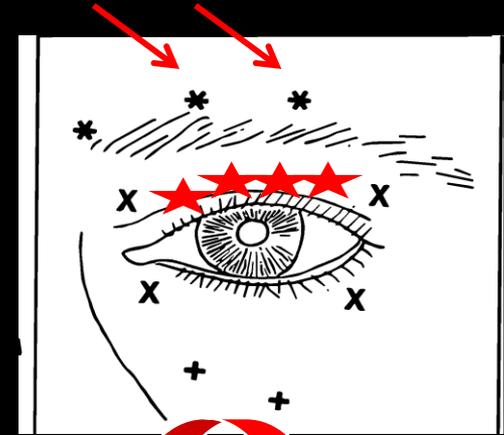
Muscle	Dose	Torticollis	Laterocollis	Retrocollis	Anterocollis
Splenius Capitis	60 - 100U	Primary	Primary	Primary†	
Levator Scapulae	25 - 60U	Primary	Primary*		
Trapezius	25 - 100U	Secondary			
Sternocleidomastoid**	40 - 70U	Primary			Primary†
Scalene	15 - 50U				Secondary
Semispinalis Capitis	30 - 60U	Secondary		Primary†	
Longissimus Capitis	55 - 90U	Secondary	Primary	Primary†	
Splenius Cervicis	60 - 100U	Primary	Secondary	Secondary†	



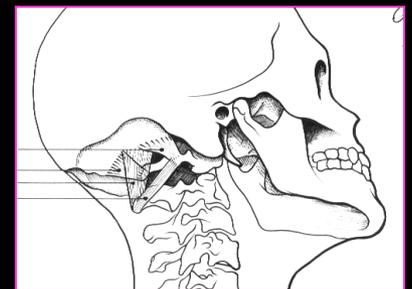
1) Muscoli prevalentemente responsabili della postura distonica

Strategie di Somministrazione

- Scelta dei Muscoli target da trattare
- Dosaggio di BTX per singolo muscolo
- Sito di inoculazione (unico o multipli)
- Diluizione da impiegare a seconda del gruppo muscolare bersaglio
- Sierotipo di BTX da inoculare
- Guida EMG



WEMOVE™
www.wemove.org



Distonia: correzione di Posture Patologiche



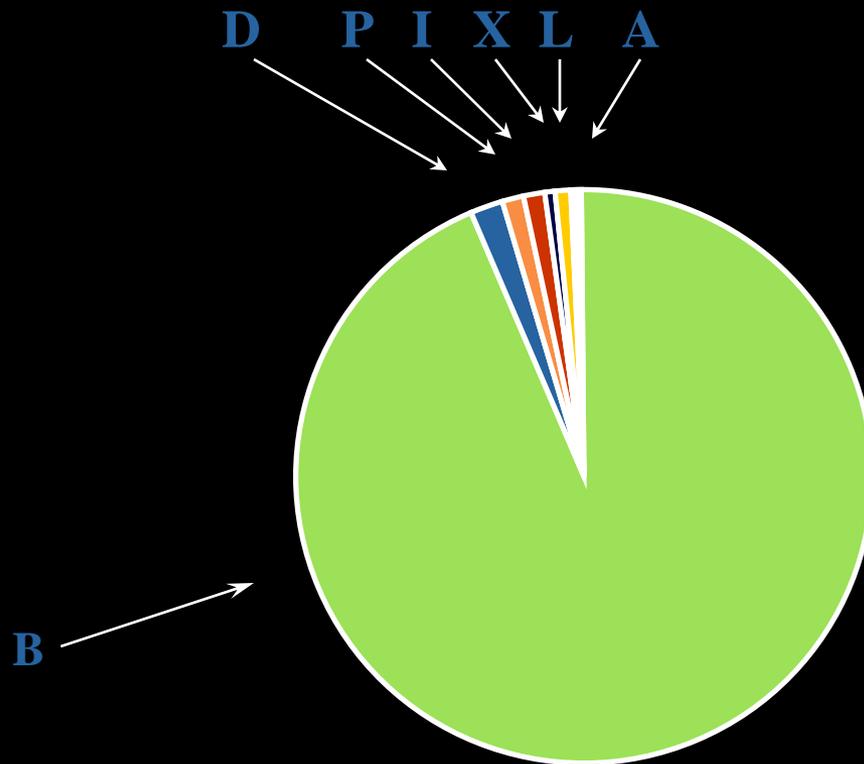
- Considerare l'impatto del deficit stenico indotto sul ruolo del distretto muscolare da trattare
- Utile se condiziona attività quotidiane come calzare scarpe,.....
- Utile se interrompe circolo vizioso → distonia-attività riflessa, distonia-dolore-distonia

Effetti Collaterali Possibili

- Dolore, ematoma, rossore cutaneo sede iniezione
- Diffusione a muscoli vicini: diplopia, ptosi, disfagia, disfonia, ipostenia.....
- Diffusione a ghiandole vicine: xeroftalmia, xerostomia
- Diffusione ematica: astenia diffusa, tachicardia fissa, HO, anidrosi,....
- Plessopatia brachiale (immunomediata?)



COMPLICANZE TRATTAMENTO DISTRETTO FACCIALE



TRATTAMENTI 2602

BENE 94%

DIPLOPIA 2%
PTOSI 1%
Ipost. Inf 1%
Xeroftalm. 0.5%
Lagoftalmo 0.5%
Accomod 0.4%
Entropion 0.00
Ematoma 0.00
Prurito loc 0.00

Ferrara, 1999

TRATTAMENTI RIPETUTI



- Effetto non cumulativo della tossina
- Maggiore effetto terapeutico alle medesime dosi
- Alcuni pazienti divengono resistenti al trattamento

Pazienti “NON RESPONDER”

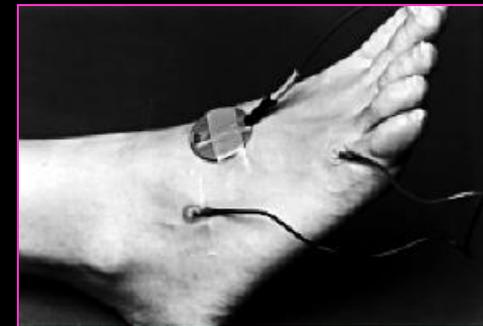
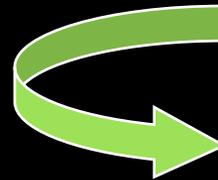
- Per “resistenza” alla BoNT/A (3-5 % → 1%)

1. PRIMARI

2. SECONDARI



- *test clinico m. frontale o SCM*
- *test elettrofisiologico (CMAP) m.EDB*
- *EMG*



- *Ab specifici (m.ELISA, mouse bioassay,....)*

3. Per motivi “non-dipendenti” da Immunoresistenza

Immunologic Considerations

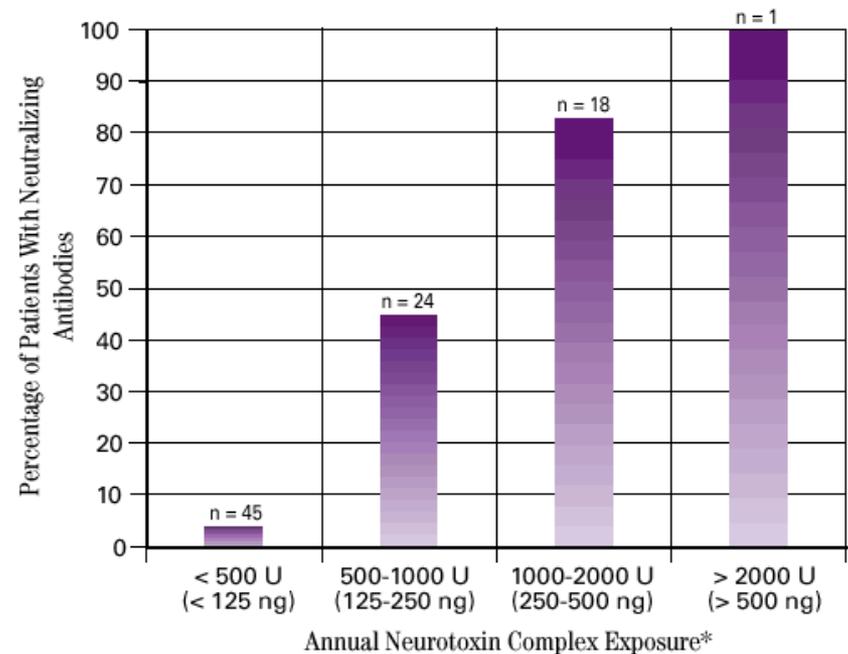
in Botulinum Neurotoxin Therapy

Although it is not currently possible to control the individual genetic characteristics that contribute to antibody formation, physicians can control the overall amount of neurotoxin complex protein to which patients are exposed.

Factors That May Influence the Risk of Antibody Formation

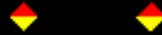
- Genetic characteristics
- Overall exposure to neurotoxin complex protein
 - Protein load per effective dose
 - Frequency of exposure
 - Dosing experience

Relationship Between Annual BTA-A Neurotoxin Complex Exposure and Neutralizing Antibody Formation⁸



*Data obtained with original BOTOX®, amount of protein calculated using 25 ng/100 U.

CONTROINDICAZIONI



- Gravidanza e allattamento
- Età → >2 aa (piede equino); >12 aa emispasmo, blefarospasmo, distonia cervicale; >18 aa iperidrosi ascellare.
- Disordini della funzionalità della trasmissione neuromuscolare (MG, EL)
- Ripetibile, non dipendenza, non tachifilassi

Tox Bot nella "paralisi cerebrale infantile"



SELEZIONE Pazienti:

- se troppo giovani per chirurgia
- se chirurgia troppo "rischiosa"
- per ottenere "correzioni focali" posture

DOSAGGIO (Guidelines for children):

- dose max per seduta: < 12 UI Botox o 50 UI Dysport / Kg [max tot 400 UI Botox o 1600 UI Dysport]
- dose max/Kg per "piccoli m.m.": 1-2 UI Botox o 4-10 UI Dysport
- dose max/Kg per "grandi m.m.": 3-6 UI Botox o 15-25 UI Dysport
- intervallo tra Trattamenti: min 3 mesi. Effetti fino a 3-8 mesi

“ma
funziona
veramente?
”



ALESSANDRO COSTANTINI VIA ZAVATTI 19
PESCARA (PN) 31044
PESCARA (PN) 31044
PESCARA (PN) 31044



11:49 AM
19. MAY. 2000



11:00 AM
24. AUG. 2000





