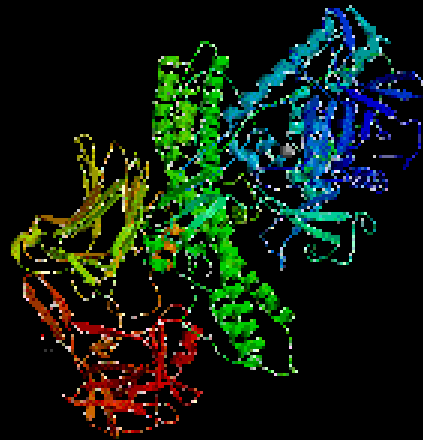


# Il Trattamento con TOSSINA BOTULINICA



**Elisabetta Sette**

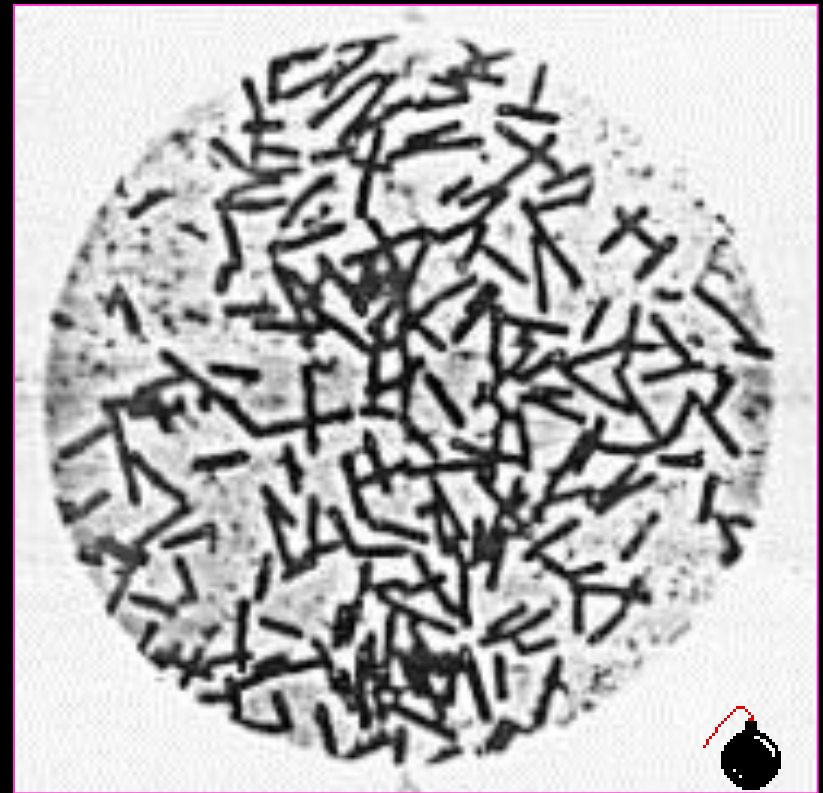
U.O.S. Neurofisiologia

Dipartimento di Neuroscienze

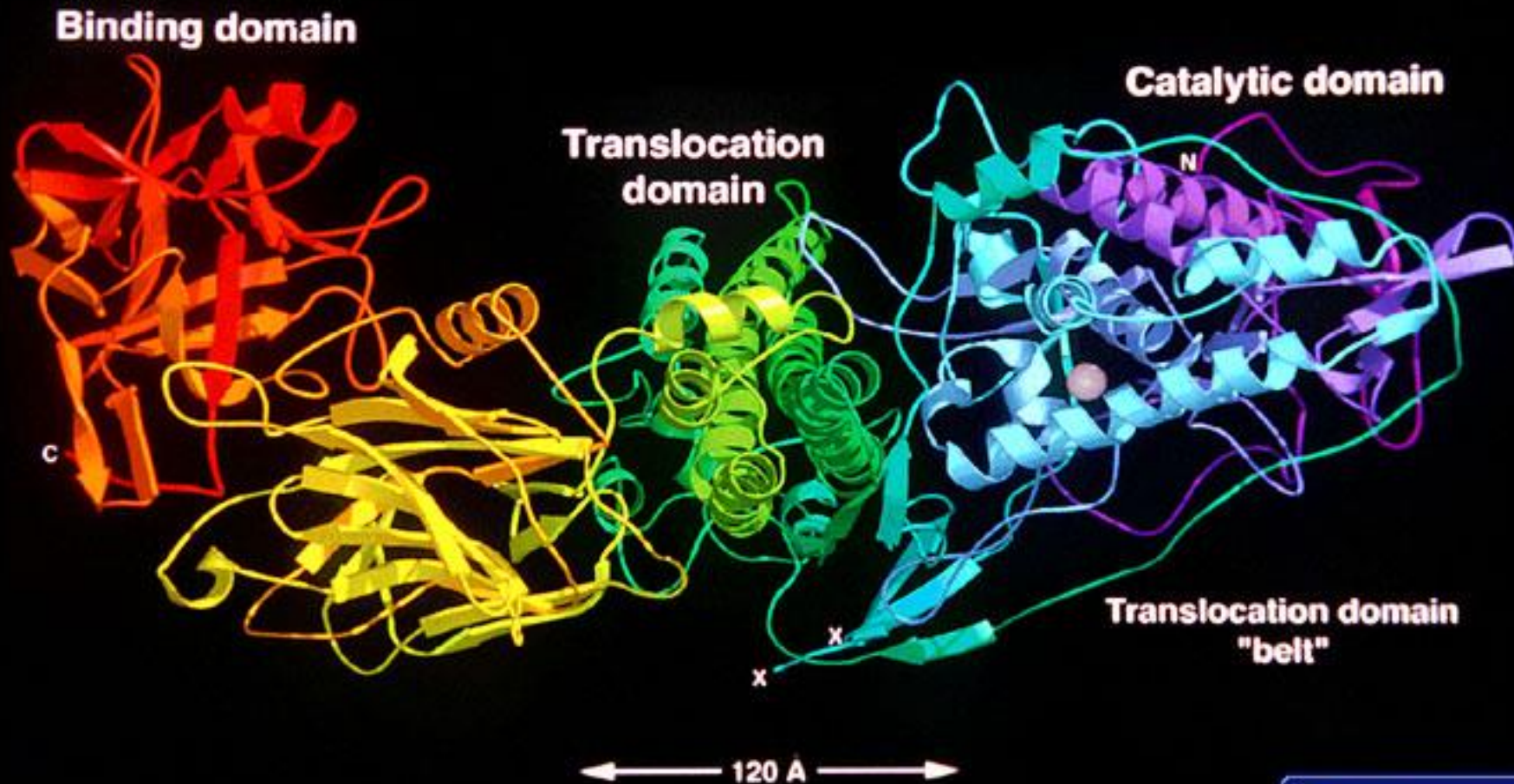
Azienda Ospedale Università di Ferrara

# 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



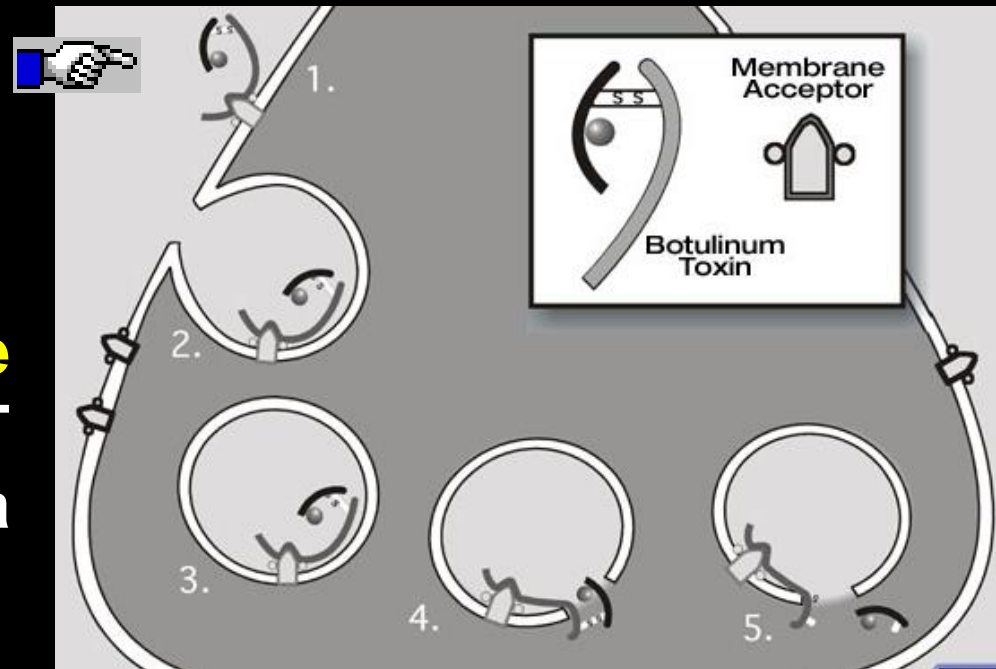
# Botulinum Neurotoxin Side View



# BoNT-MECCANISMO D'AZIONE

● Fasi del blocco  
presinaptico:

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

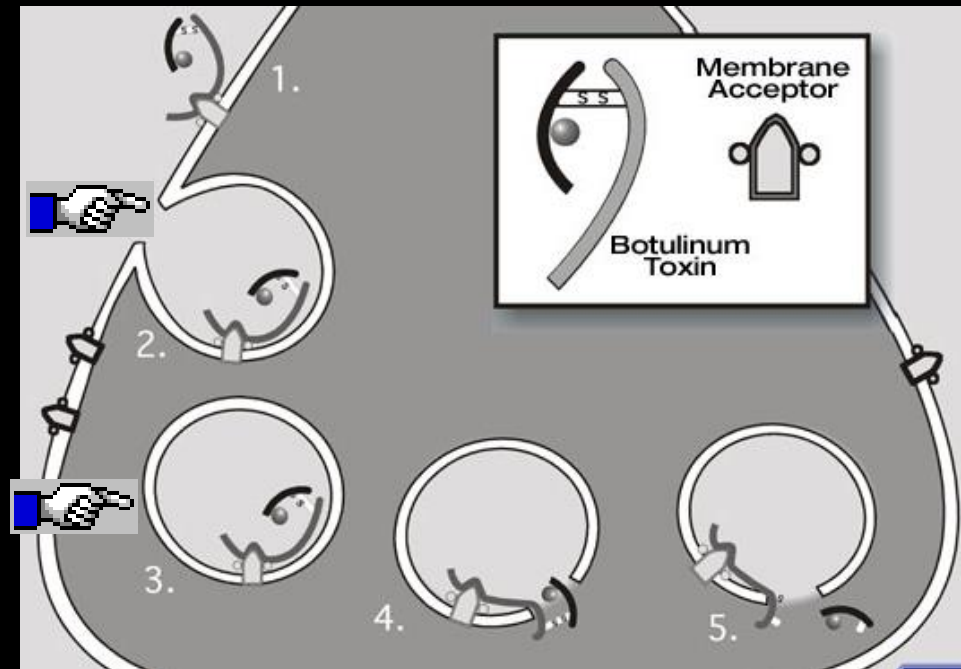


# BoNT-MECCANISMO D'AZIONE

● Fasi del blocco presinaptico:

2. **Internalizzazione** della BoNT

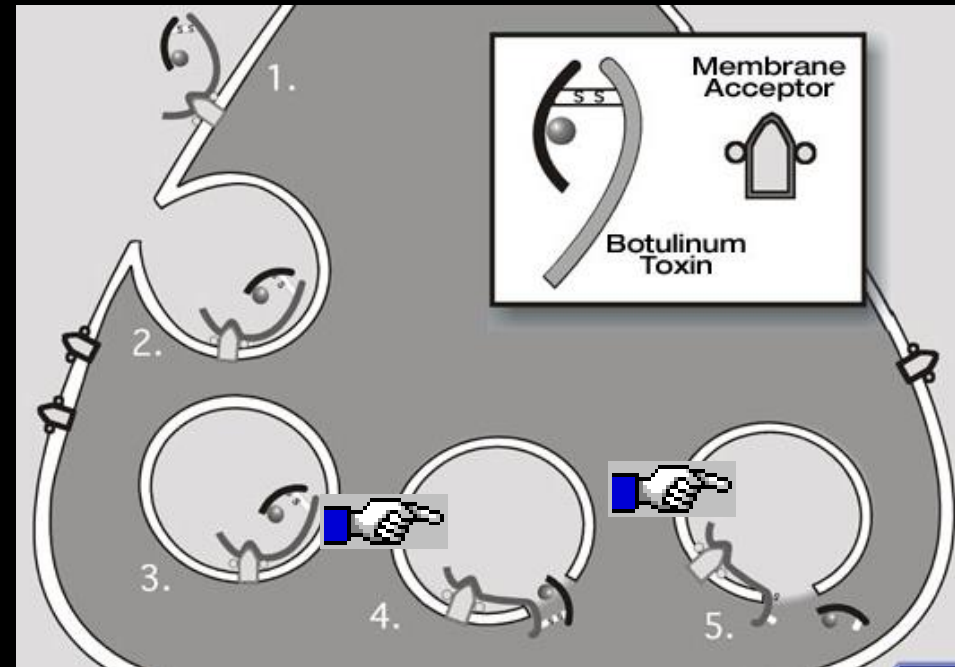
3. **Incapsulamento** in vescicole endosomiali che migrano nel citosol



# BoNT-MECCANISMO D'AZIONE

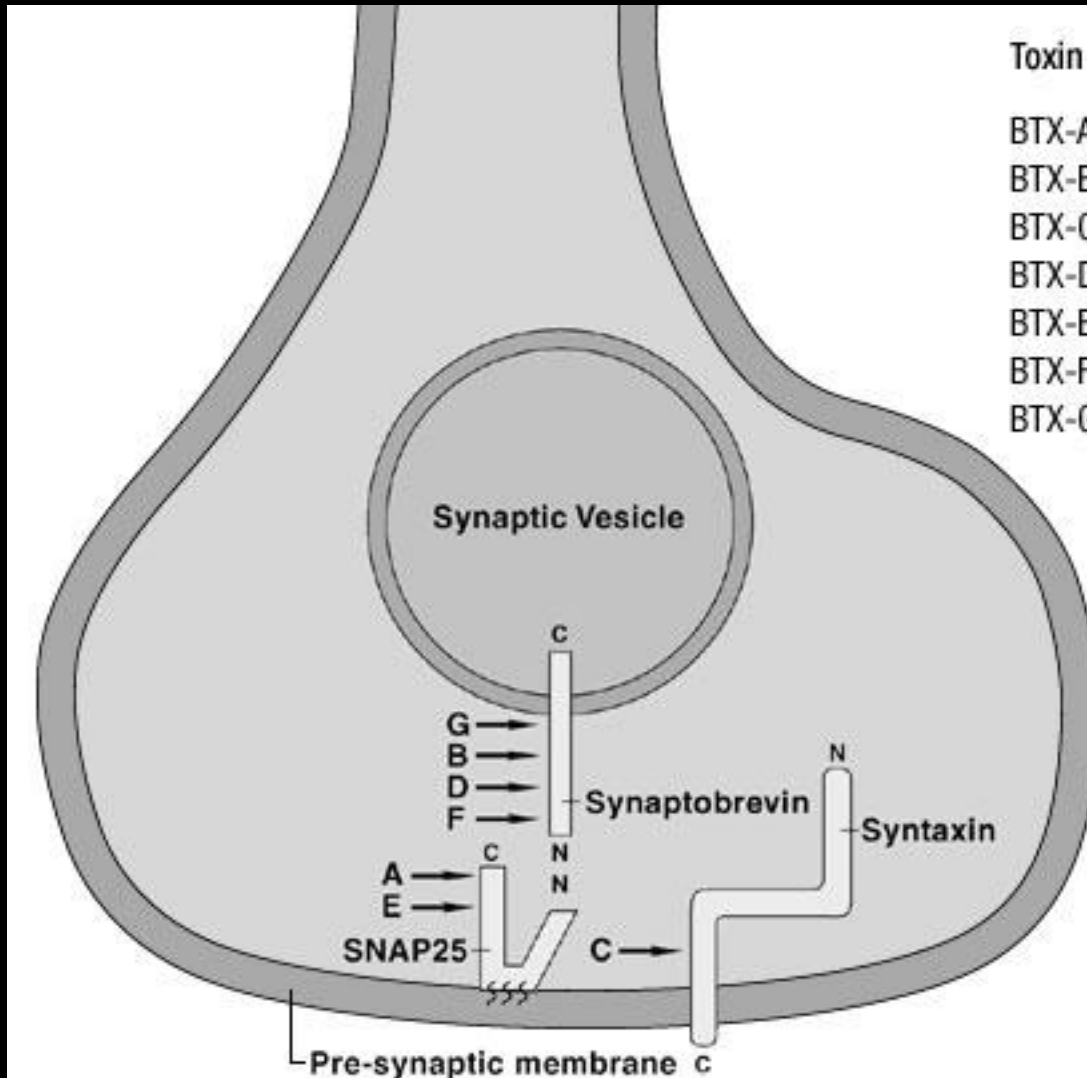
- Fasi del blocco presinaptico:

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

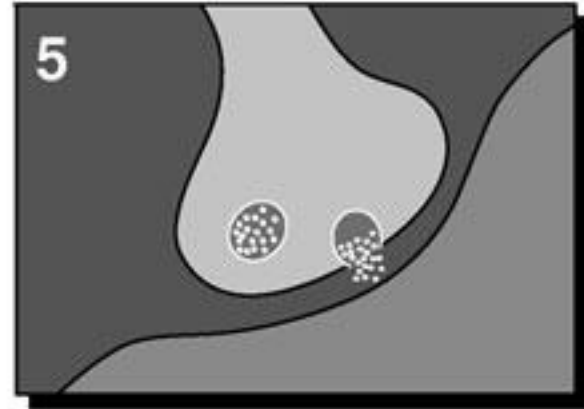
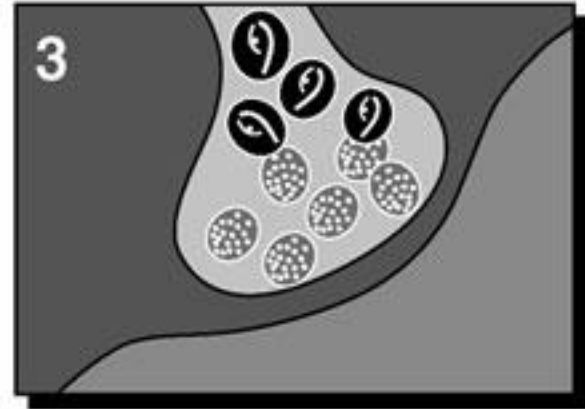
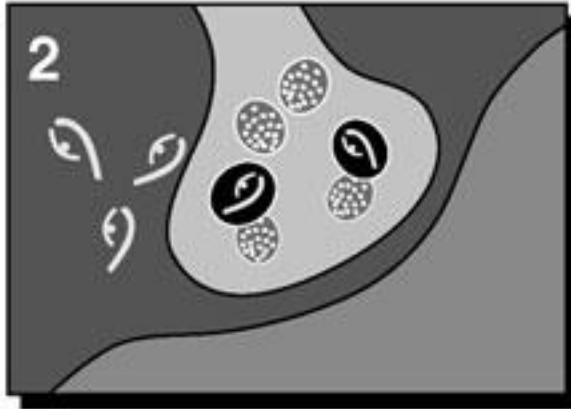
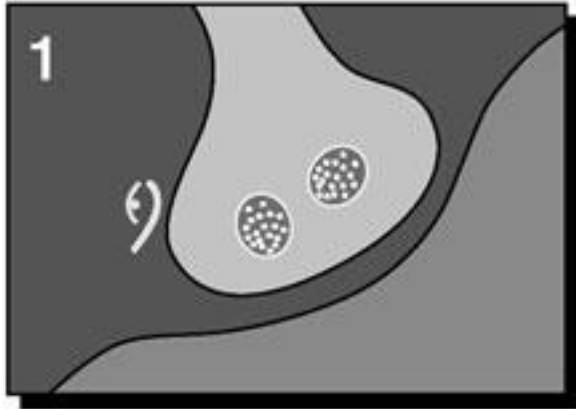


# BoNT → SNARE Targets

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



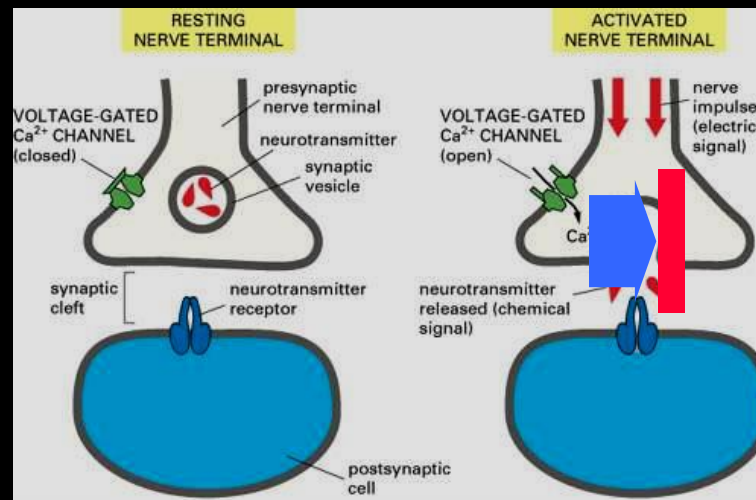
# Blocco esocitosi





# EFFETTI BIOLOGICI

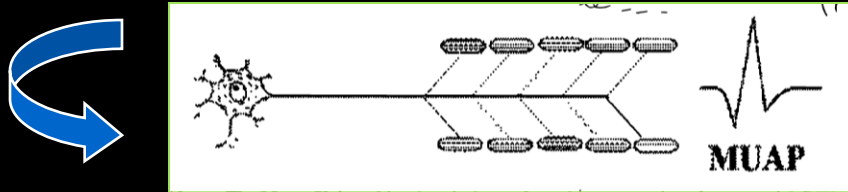
- BTX causa un **blocco reversibile** con “denervazione **muscolare funzionale**” che è evidente già dopo 1-2 settimane dall’applicazione e si mantiene fino ad alcuni mesi.



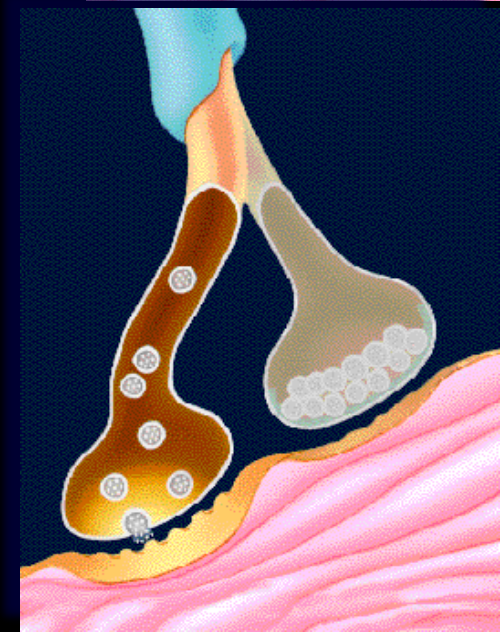
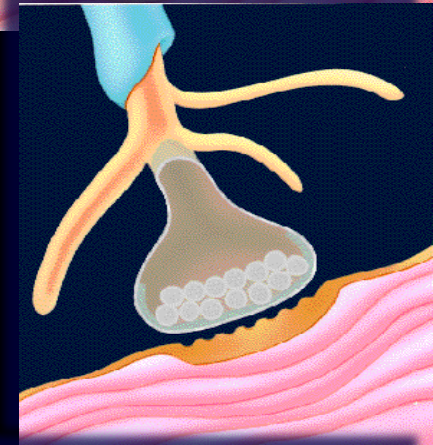
- Conseguenze del blocco funzionale sono: **paresi, amiotrofia, ipotonia, modificazioni visco-elastiche muscolari, modificazioni proprietà di membrana.** Tutti **EVENTI REVERSIBILI**
- **L'estensione dell'amiotrofia** è direttamente correlata dalla dose somministrata e dal volume di somministrazione

# EFFETTI BIOLOGICI

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

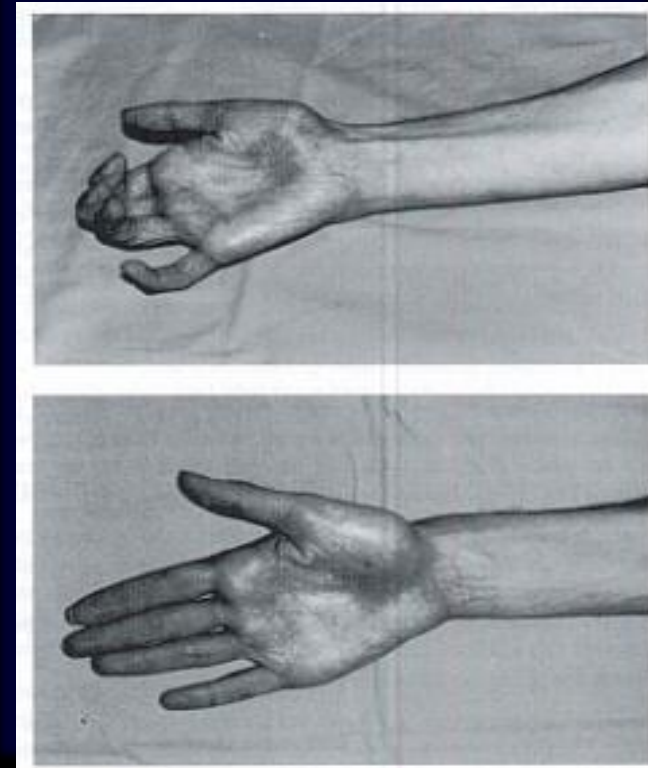


- Le modificazioni della membrana sarcolemmatica sono simili a quelle osservate in corso di denervazione
- Tipici i segni **EMG** correlati alla **Denervazione chimica**: Fibrillazione, PSW, CMAP ridotto, ridotto reclutamento



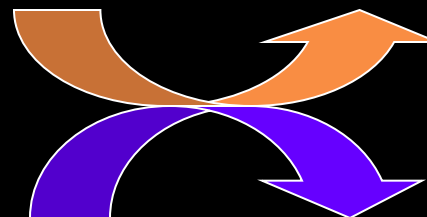
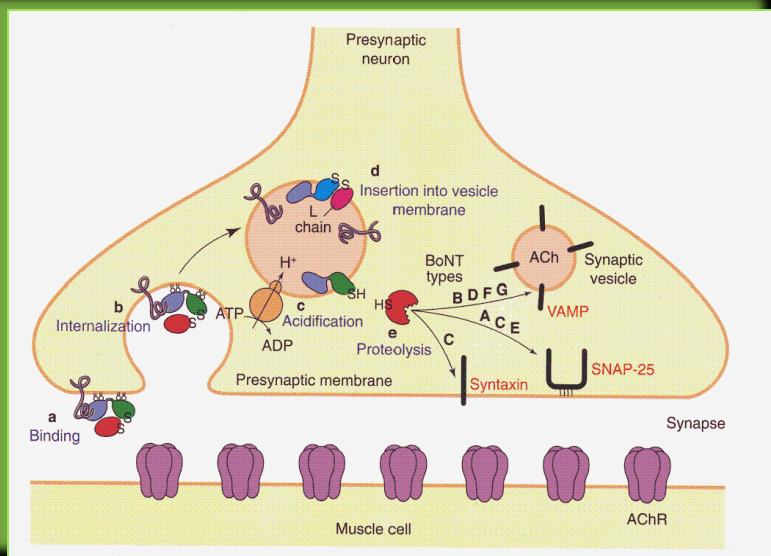
# EFFETTI CLINICI

- 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

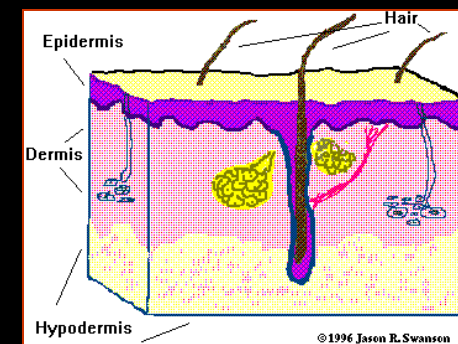


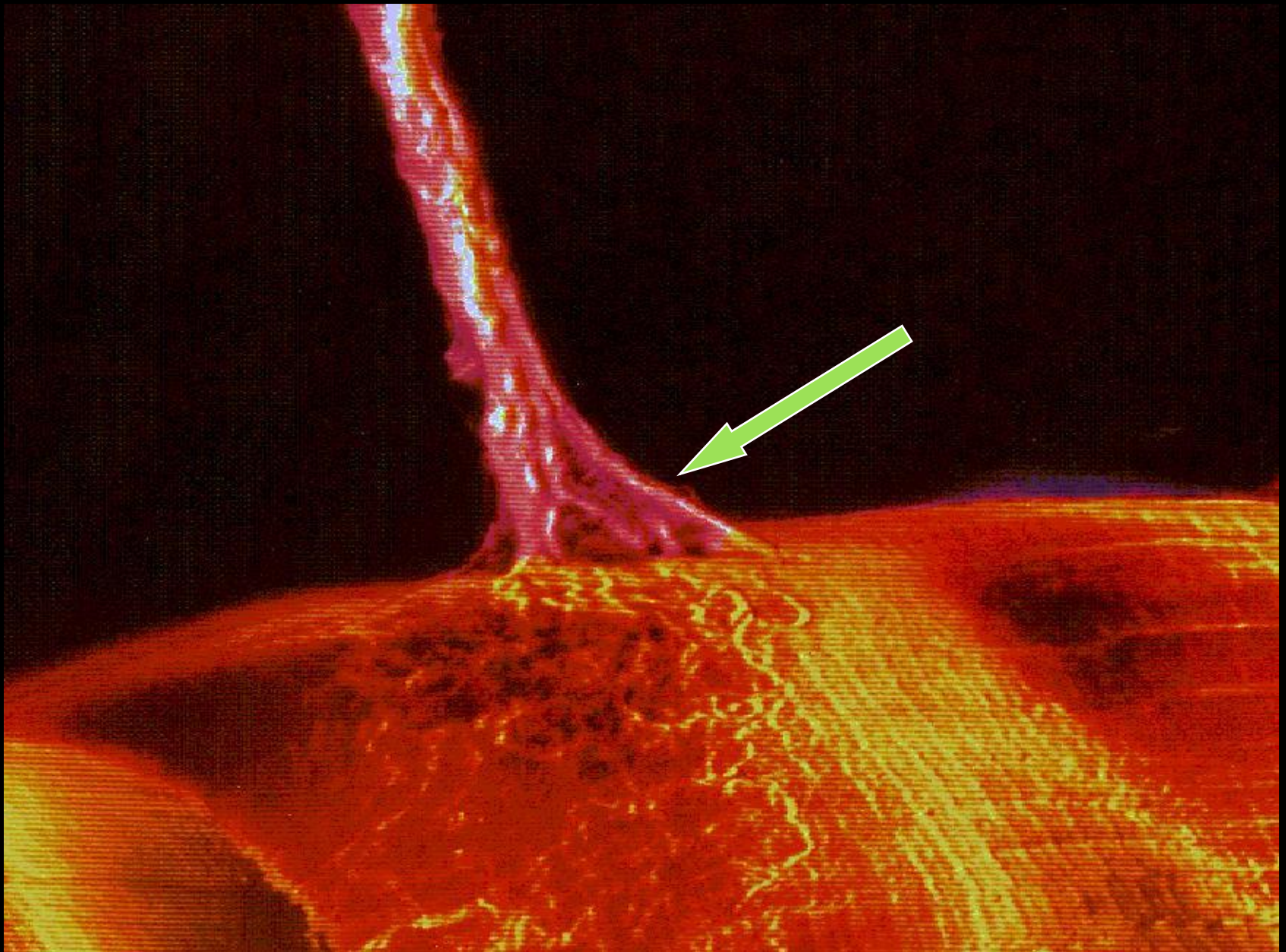
# Blocco selettivo trasmissione Colinergica

1. Neuromuscolare
2. Autonomico



From C.Montecucco et al

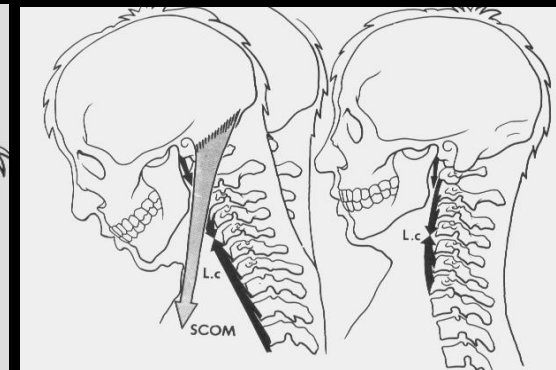
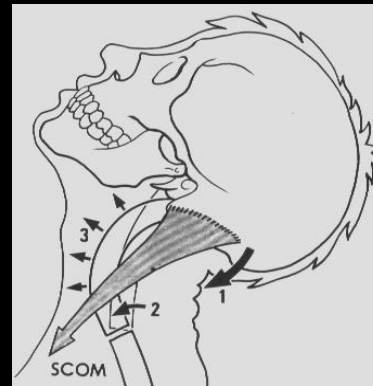




# INDICAZIONI CLINICHE

## ● Condizioni di iperattività muscolare

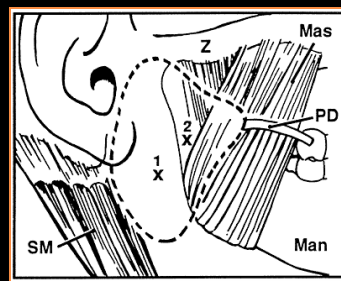
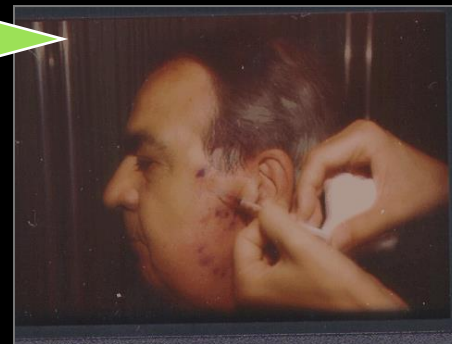
- **Blefarospasmo** 
- **Emispasmo faciale**
- **Strabismo**
- **Distonia cervicale**
- **Sincinesie pat. del n. faciale**
- **Miochimie**
- **Distonia oromandibolare**
- **Distonia laringea**
- **Distonia focali segmentarie**
- **Crampi occupazionali**
- **Spasticita' focale (piede equino esito paralisi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



# INDICAZIONI CLINICHE

## ● Condizioni di iperattività colinergica

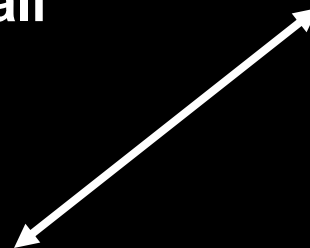
- Iperidrosi palmare
- **Iperidrosi ascellare**
- Rinorrea
- S. lacrime da coccodrillo
- Acalasia
- Stenosi ipertrofica del piloro
- Disfagia (spasmo dello sfintere esofageo superiore)
- S. di Frey
- Scialorrea



# 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

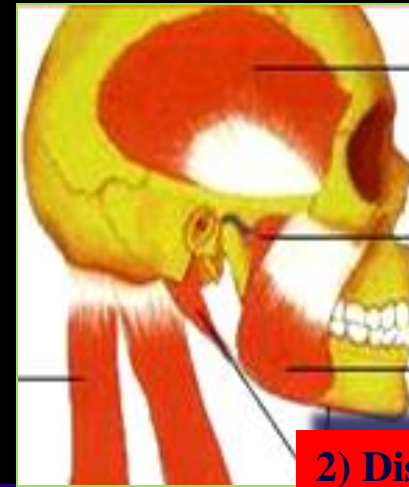


# ~~BTX-B registrate in Italia~~

- Neurobloc<sup>®</sup> → Elan (USA) 10.000UI/flac

# Strategie di Somministrazione

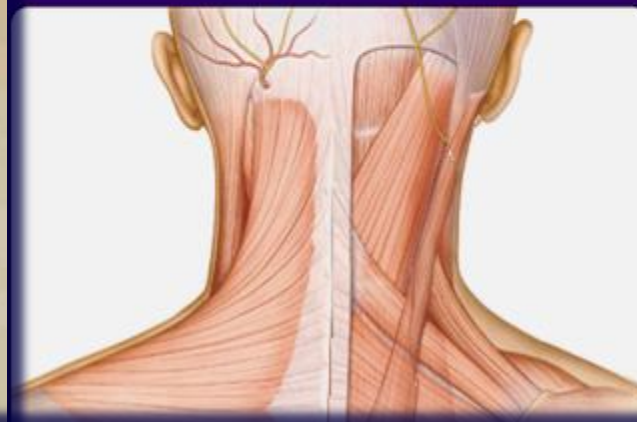
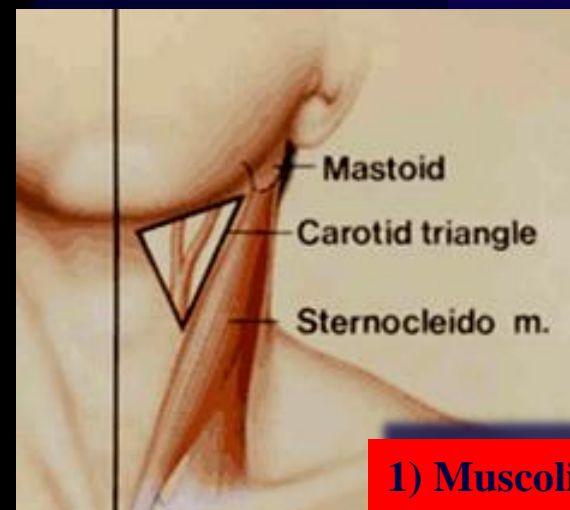
- Scelta dei Muscoli Target (1-2)
- Dosaggio di BoNT per singolo muscolo



## 2) Distretti pericolosi

Some patients may require injections into additional muscles.

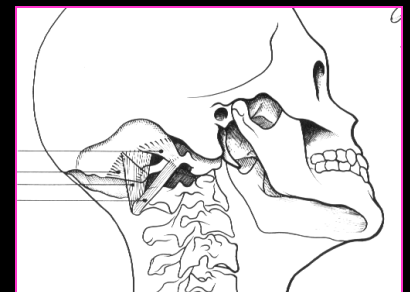
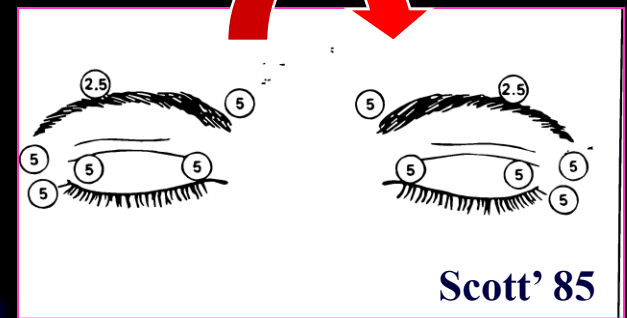
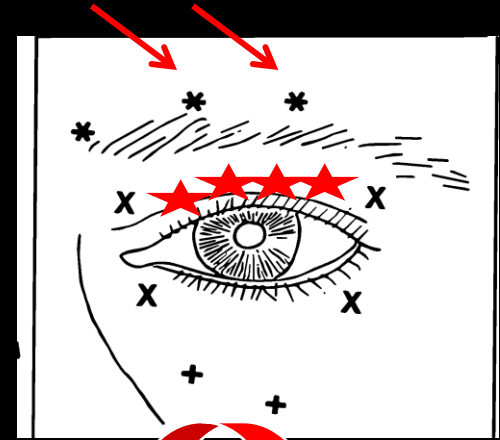
Muscle	Dose	Torticollis	Laterocollis	Retrocollis	Anterocollis
Splenius Capitis	60 - 100U	Primary	Primary	Primary†	
Levator Scapulae	25 - 60U	Primary	Primary*		
Trapezius	25 - 100U	Secondary			
Sternocleidomastoid**	40 - 70U	Primary			Primary†
Scalene	15 - 50U				Secondary
Semispinalis Capitis	30 - 60U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



# *Distonia: correzione di Posture Patologiche*



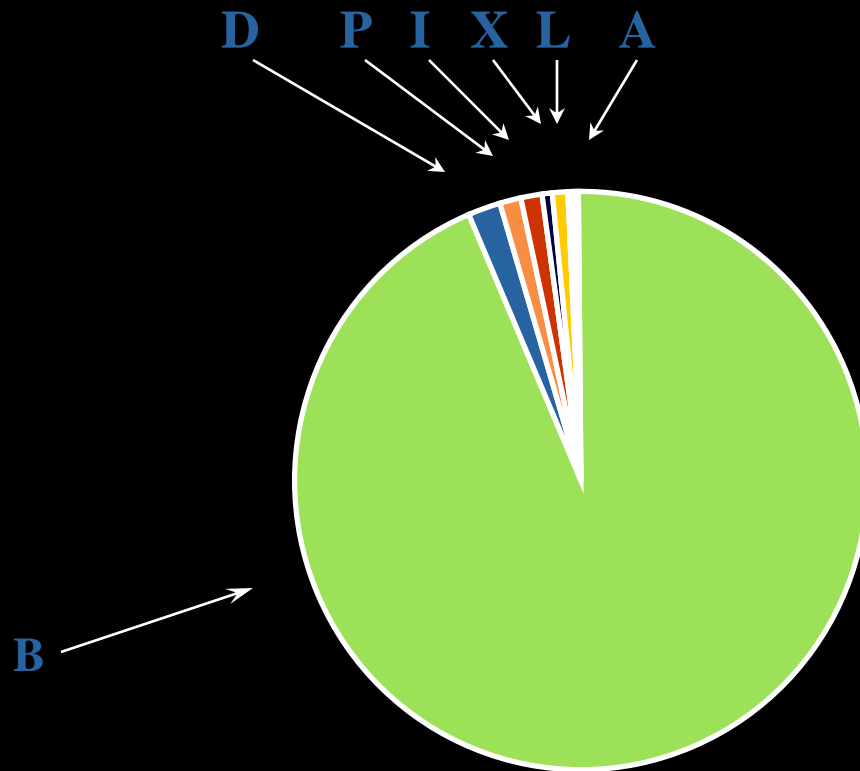
- Considerare l'impatto del deficit stenico indotto sul ruolo del distretto muscolare da trattare
- Utile se condiziona attività quotidiane come calzare scarpe,.....
- Utile se interrompe circolo vizioso → distonia-attività riflessa, distonia-dolore-distonia

# *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



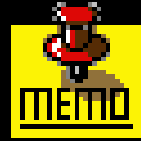
**TRATTAMENTI 2602**

**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

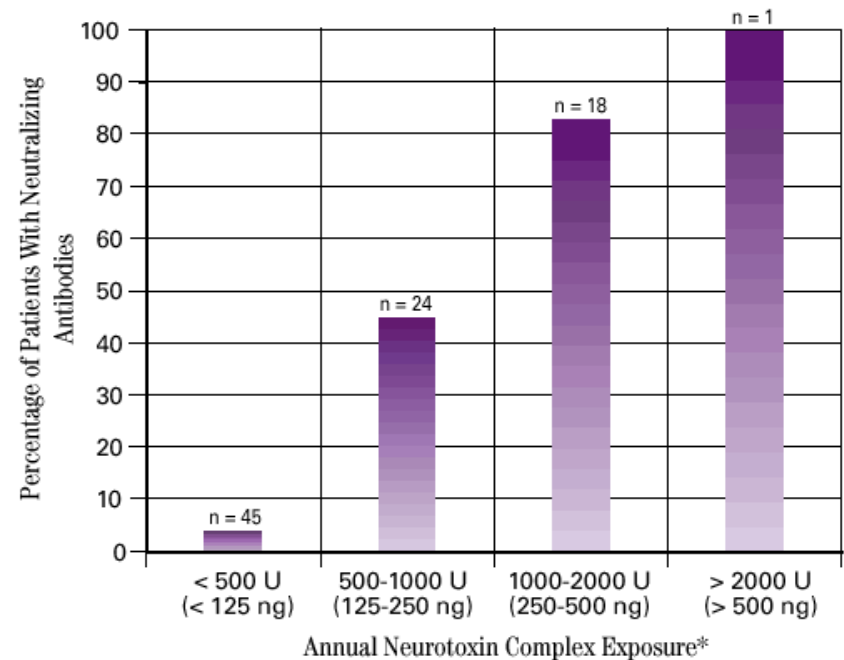
## in Botulinum Neurotoxin Therapy

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

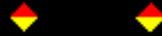
- Genetic characteristics
- Overall exposure to neurotoxin complex protein
  - Protein load per effective dose
  - Frequency of exposure
  - Dosing experience

*Relationship Between Annual BTA-A Neurotoxin Complex Exposure and Neutralizing Antibody Formation<sup>8</sup>*



\*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







