

La spasticità: il trattamento farmacologico. L'uso della tossina botulinica e trattamento riabilitativo specifico*

The spasticity: pharmacological treatment. The use of the botulin toxin and specific rehabilitative treatment

L. TORNETTA, M. MARTIELLI, R. CARTELLO, M. MELILLO, L. OBINO,
L. CLARICI, T. BORRO, B. BASSI, R. RIGARDETTO

*Dipartimento a Direzione Universitaria di NPI, A.S.O. O.I.R.M.-S. ANNA,
Università di Torino*

PAROLE CHIAVE. – Spasticità - Tossina botulinica - Trattamento riabilitativo - Paralisi cerebrale infantile (PCI)

KEY WORDS. – Spasticity - Botulin toxin - Rehabilitative treatment - Cerebral palsy

Summary

Introduction. *The spasticity is a complex movement disorder in which several neuro-physiological circuits are involved. This complexity added to the rheological muscle's modifications make it difficult to understand the functional meaning of the symptom. In cerebral palsy, in fact, spasticity can also be seen as positive factor and used in a functional manner. Before choosing a therapeutic strategy it is important to understand the functional meaning of spasticity for that child. Nowadays pharmacological treatments include systemic, intratecal and local approaches.*

Methods and Materials. *Our experience is focused on the use of the botulin toxin. We explain clinical assessment and protocol for post-inoculation on rehabilitative treatment.*

Results. *Results vary depending on the severity of the disability and on the age of patients, on a correct identification of muscles to inoculate, on an adequate dose of toxin and most of all on post-inoculation rehabilitative treatment.*

Conclusions. *In our experience post-inoculation rehabilitative treatment can influence the outcome especially from a functional point of view. Nevertheless, there aren't enough statistical evidence yet either to confirm or to refute advantages of using BT-A in cerebral palsy.*

Le richieste di estratti vanno inviate: dott.ssa Lorella Tornetta - Dipartimento di NPI, A.S.O. O.I.R.M.-S. ANNA, P.za Polonia 94 - 10136 Torino - E-mail: lorella.tornetta@torton.net

* Comunicazione svolta al Corso Satellite su "Riabilitazione e Trattamento Farmacologico nei disturbi neuropsichici del bambino", a cura della Sezione di Riabilitazione della SINPIA. Napoli, 7-10 Dicembre 2005.

Introduzione

Aspetti neurofisiologici

La spasticità è un fenomeno alquanto complesso: per il clinico è molto semplice riconoscerla, ma al contrario estremamente difficile identificarne le caratteristiche qualitative e quantitative.

Il termine “spasticos” risale ad Ippocrate, ma la definizione di spasticità intesa come eccesso di azione muscolare risale al 1800. Le definizioni più recenti risalgono a Lance (1980) che la definisce come un “disturbo motorio caratterizzato da un aumento velocità dipendente dei riflessi tonici da stiramento, vale a dire del tono muscolare, in presenza di riflessi osteo-tendinei vivaci”. Wiesendanger poi nel 1991 puntualizzò la definizione di spasticità come “un disturbo del movimento che si sviluppa gradualmente dopo una perdita parziale o completa del controllo sopraspinale della funzionalità midollare. Si verificano pertanto alterazioni dell’attività delle unità motorie in seguito a stimoli sensoriali e comandi centrali che portano a co-contrazioni, movimenti di massa e anomalie del controllo posturale”. La spasticità quindi, elemento caratteristico della cosiddetta sindrome del motoneurone superiore, è un disturbo complesso del movimento in cui l’elemento più facilmente riconoscibile è un aumento del tono muscolare a riposo dei muscoli antigravitari, che coinvolge in particolare i muscoli flessori a livello dell’AS (grande pettorale, flessori dell’avambraccio, della mano e delle dita, pronatori) ed i muscoli estensori a livello dell’AI (quadricipite, tricipite ed adduttori). L’eccessiva reazione allo stiramento, proporzionale alla velocità ed all’ampiezza del movimento passivo, è secondaria ad un’iperattività dei riflessi miotattici da stiramento. Dal punto di vista neurofisiologico si distingue un’ipertonìa spastica (da lesione piramidale), e un’ipertonìa plastica (da lesione extrapiramidale, dei gangli della base), anche se raramente le lesioni sono così selettive dal punto di vista topografico e clinico ^{2 8 16}.

Il controllo motorio (tono posturale, movimenti volontari, automatismi) è il risultato di un flusso continuo e di un’integrazione di innumerevoli informazioni multimodali, in cui entrano in gioco numerosi circuiti centrali e periferici e in cui hanno un ruolo importante anche le proprietà reologiche del muscolo.

I meccanismi chiamati in causa nella genesi della spasticità sono molteplici. Il più semplice è il mancato controllo inibitorio da parte dei motoneuroni centrali, per effetto della lesione sovraspinale. Ma l’ipereccitabilità dei motoneuroni α può avere altre cause che possono coesistere con la mancanza del controllo inibitorio centrale, come: una ipersensibilità da denervazione, un elevato numero di collaterali per effetto della plasticità, un accorciamento dei dendriti, una ridotta inibizione presinaptica e/o ricorrente (circuiti di Renshaw), una perdita dell’inibizione reciproca mediata dalle fibre IA uno squilibrio tra scarica inibitoria ed eccitatoria secondario ad un eccesso di impulsi eccitatori da parte del muscolo ^{2 8 16}.

Con il perdurare della patologia inoltre i muscoli spastici vanno incontro a modificazioni reologiche, che a loro volta possono contribuire ad alterare la risposta contrattile e le caratteristiche istologiche del muscolo: un aumento della stiffness, uno stato di contrattura che si evidenzia con un rilasciamento incompleto, una riduzione della lunghezza permanente con conseguente limite all’estensibilità delle fibre; dal punto di vista istologico invece si osservano fenomeni di atrofia e fibrosi, una netta riduzione delle fibre di tipo II (veloci, anaerobiche) coinvolte nei movimenti fascici, a favore delle fibre di tipo I (lente, aerobiche), un bilancio proteico negativo, con eccesso di proteolisi e difetto di sintesi proteica; sono stati osservati inoltre variazioni delle dimensioni delle fibre muscolari, vacuolizzazione e presenza di fibroblasti, disallineamento dei sarcomeri e allargamento degli spazi intermiofibrillari. Tutti questi fattori sarebbero responsabili dei sintomi “positivi” (spasticità, con tutte le sue caratteristiche) e negativi (debolezza muscolare, ipocinesia, perdita della finezza del movimento, alterazioni reologiche del muscolo) delle sindromi spastiche ^{2 8 16}.

Pur essendo la spasticità il segno più caratteristico delle paralisi cerebrali infantili, all'interno di questi quadri può assumere significati differenti, che è importante riconoscere per poter scegliere la strategia terapeutica più adeguata, anche ai fini riabilitativi. Non sempre infatti essa riveste un significato negativo in termini funzionali. La spasticità infatti può essere anche una "strategia di congelamento e di semplificazione", per migliorare il controllo simultaneo e sequenziale del movimento, attraverso la riduzione del numero e del range di mobilità delle articolazioni coinvolte, come si osserva nelle tetraparesi, oppure "l'espressione dell'affidabilità della sinergia" o "di una difesa percettiva" verso l'intolleranza cinestesica.

Nell'ambito delle paralisi cerebrali infantili le conseguenze della spasticità si evidenziano attraverso una modificazione delle proprietà contrattili e strutturali dei muscoli coinvolti, una riduzione della crescita e della calcificazione dei segmenti scheletrici, una deformità degli assetti articolari ².

Terapia farmacologica della spasticità

A seconda dell'intensità e dei gruppi muscolari maggiormente coinvolti è possibile scegliere un trattamento sistemico o un trattamento locale.

I trattamenti farmacologici sistemici sono indicati nelle situazioni in cui è necessario ottenere un rilassamento più generalizzato, ma sono gravati anche da effetti collaterali sistemici. Si tratta di farmaci da assumere in genere per via orale in più somministrazioni quotidiane; tra i più utilizzati citiamo Baclofen, Diazepam, Dantrolene sodico, Tizanidina.

Meccanismi e siti d'azione anatomici: non sono ancora completamente noti per tutti. Prevalentemente agiscono o alterando la funzione di neurotrasmettitori o neuromodulatori a livello del Sistema Nervoso Centrale (SNC), oppure intervenendo a livello di siti neuromuscolari periferici. L'azione sul SNC può comprendere la soppressione delle vie eccitatorie (via glutammato) o la stimolazione di quelle inibitorie (via GABA o glicina) oppure entrambe.

Un discorso a parte merita il Baclofen, la cui somministrazione può avvenire anche per via intratecale, attraverso l'impianto sottocutaneo di una pompa collegata ad un catetere da infusione che viene posizionato a livello intratecale, nello spazio intervertebrale più idoneo all'effetto atteso. I vantaggi di tale somministrazione sono una maggiore concentrazione nel liquor cefalo-rachidiano, anche con somministrazione di dosi molto basse, e minori effetti collaterali.

I trattamenti farmacologici locali sono attuabili quando la spasticità interessa in modo particolare alcuni gruppi muscolari localizzati. Possono essere utilizzati anestetici locali, alcool etilico e fenolo, tossina botulinica.

Tra questi la tossina botulinica negli ultimi anni ha assunto un ruolo rilevante nel trattamento dei bambini con paralisi cerebrali infantili, perché consente di aprire uno spazio di modificabilità ampliando la "finestra terapeutica" del percorso riabilitativo di tali bambini; gli scarsi effetti collaterali, la reversibilità dell'effetto, la rendono uno strumento prezioso. Il sierotipo più usato è il tipo A, anche se dal 2001 è in commercio anche il tipo B. Il meccanismo d'azione è ormai a tutti noto e consiste nell'impedire il rilascio dell'acetilcolina dalle vescicole sinaptiche, con conseguente denervazione e degenerazione delle placche motrici in prossimità del sito di inoculazione. L'effetto non è immediato, inizia dopo 24-72 ore, ma diviene più evidente clinicamente entro la prima settimana dall'inoculazione ed è massimo dopo 4-6 settimane. Dopo tale periodo, per il fenomeno dello sprouting, si ha ripristino della neurotrasmissione, con conseguente recupero della funzione muscolare. Gli obiettivi possibili di tale trattamento sono: migliorare la mobilità e lo schema funzionale, il range di movimento anche passivo, la tollerabilità delle ortesi; ritardare o prevenire gli interventi di chirurgia ortopedica funzionale; migliorare l'aspetto estetico, ridurre il dolore e/o lo spasmo muscolare ^{2 3 5-7}

Materiali e metodi

Nel nostro Dipartimento il trattamento con tossina botulinica viene effettuato da circa 6 anni, durante i quali sono stati circa 180 i bambini trattati con 1 fino a 5 inoculazioni ripetute nel tempo. Nella nostra esperienza la valutazione delle indicazioni al trattamento con tossina botulinica viene effettuata in ambulatorio congiuntamente da medico e dal terapista, e oltre che di una accurata anamnesi e valutazione clinica comprendente la scala di Ashworth, il ROM; si avvale anche della videoregistrazione del cammino, della GMFM e recentemente della Gait Analysis, grazie alla collaborazione con la Divisione di Ortopedia. Vengono inoltre valutate le aspettative e discussi gli obiettivi del trattamento con la famiglia e quando possibile con il bambino stesso.

L'inoculazione di tossina botulinica viene effettuata ambulatorialmente, previa applicazione di pomata anestetica sui siti di inoculazione. Nei casi in cui si rende necessaria, in relazione alle caratteristiche emotivo-relazionali del bambino o del numero dei siti di inoculazione, si effettua una sedazione farmacologica con Midazolam alla dose di 0,4 mg/kg per os, tenendo successivamente il bambino in osservazione per almeno 1 ora. Per rendere meno traumatico il ricordo dell'esperienza, al termine viene consegnato al bambino un "Diploma di grande coraggio" e dei timbrotti, messi a disposizione dall'URP (progetto di umanizzazione dell'ospedale).

Trattamento riabilitativo neuromotorio dopo inoculazione di tossina botulinica

Dopo un trattamento focale della spasticità tramite inoculazione di tossina botulinica, è fondamentale intervenire con un programma riabilitativo mirato. Il bambino inoculato si trova di fronte ad un cambiamento piuttosto rilevante del suo assetto posturale e motorio. Passa da una situazione di "vincoli articolari", dovuti alla tensione muscolo/tendinea, ad una situazione di maggiore libertà dove l'articolazione appare spesso instabile, ad esempio nel caso della T-T. Spesso in questa fase si può osservare ipostenia, affaticabilità/esauribilità e difficoltà nei passaggi posturali per il raggiungimento della statica eretta, a causa del deficit di forza muscolare legato alla paralisi momentanea che la tossina procura. Queste modificazioni prodotte a livello locale sull'apparato locomotore aprono una finestra di "modificabilità" sull'apprendimento di nuove strategie motorie. A questo livello deve inserirsi il trattamento riabilitativo neuromotorio mirato, che deve essere altamente individualizzato per ogni bambino, tenere conto dell'età, del suo sviluppo cognitivo, dell'aspetto emotivo-relazionale-motivazionale, in quella particolare fase organizzativa della funzione ed in quel determinato momento evolutivo ^{2 11}.

Tale trattamento si può dividere in due fasi fondamentali. Nella prima fase, detta fase muscolare, il trattamento è rivolto all'aspetto più propriamente locale, per favorire un aumento dell'allungamento muscolare ed ampliare l'ampiezza articolare, favorendo così anche una maggiore diffusione del farmaco attraverso il movimento. Alcuni autori propongono, nei primi giorni successivi all'inoculazione, un incremento dell'attività spontanea, anche se questa stimola l'utilizzo dello schema patologico, oppure l'utilizzo di esercizi attivi contro resistenza. Tali esercizi dovrebbero essere fatti per almeno dieci ripetizioni consecutive, inizialmente con contrazioni isotoniche, per terminare con contrazioni isometriche (tale contrazione va mantenuta almeno 15 secondi). Questo tipo di esercizi è però abbastanza difficoltoso da fare eseguire ai bambini con PCI, in quanto di solito non riescono a settorializzare completamente un movimento attivo per interferenza dell'irradiazione, quindi è più opportuno farli muovere liberamente, qualora ne abbiano le possibilità, anche se utilizzano lo schema patologico, con il preciso obiettivo di ottenere una maggiore diffusione e captazione del farmaco ^{4 11}.

Oltre allo stiramento, per facilitare l'allungamento muscolare e la captazione della tossina e per mantenere un corretto posizionamento dei segmenti articolari, noi prescriviamo delle ortesi (tutori GP o ginocchiere), e nel caso di inoculazione dei muscoli flessori plantari solitamente dopo circa 7-10 giorni preferiamo confezionare dei gessi inibitori o progressivi per la T-T, in quanto nella nostra esperienza, ma anche in relazione ai dati della letteratura, tale associazione potenzia e prolunga l'effetto della tossina. In questa fase siamo soliti trattare ugualmente il soggetto sfruttando il gesso, o l'ortesi, per stabilizzare l'articolazione (sempre nel caso della T-T) e diminuire così la sensazione di cedimento che possono percepire nel primo periodo post-inoculazione ^{5 9 11}.

Gli esercizi di allungamento muscolare proseguono ugualmente con lo stiramento dell'arto inferiore a livello del cavo popliteo in statica eretta o in posizione in long-sitting. Le manovre di stiramento vengono effettuate rispettando i parametri della lentezza, della gradualità e della progressività, mantenendo l'allineamento dei segmenti articolari e ripetendo la manovra almeno per dieci sequenze, mantenendo la posizione per 15-20 sec. Tali esercizi vengono anche insegnati ai genitori con l'indicazione di effettuarli a casa in modo da ripeterli almeno due volte al giorno ⁴.

In questa fase del trattamento è anche molto utile far eseguire degli esercizi mirati all'attivazione della muscolatura antagonista, ad esempio i flessori dorsali rispetto ai plantiflessori, oppure il quadricipite rispetto agli ischiocrurali, questo per migliorare la rappresentazione mentale che il soggetto ha dei propri arti.

La seconda fase del trattamento è quella funzionale in cui si sfrutta la maggiore libertà articolare e muscolare per indirizzare il soggetto verso l'apprendimento di nuove strategie motorie fino ad allora non accessibili per il vincolo articolare, dovuto alla tensione muscolare, e a riorganizzare la funzione interessata (cammino, prensione, ecc.). Il terapeuta deve impostare il trattamento secondo la predisposizione di ciascun soggetto in relazione alla sua età, alla motivazione all'autonomia e all'indipendenza, fornendo delle esperienze contestuali adeguate che portino il soggetto a stabilizzare nel tempo nuove condotte motorie, anche quando l'effetto della tossina si è esaurito. Gli obiettivi funzionali rispetto agli schemi di movimento devono tenere conto delle componenti di base dell'area posturale e motoria quali: l'allineamento/raddrizzamento /stabilizzazione assiale; il bilanciamento/distribuzione/trasferimento del carico; la stabilità della funzione di sostegno; la stabilizzazione del carico monopodalico; l'equilibrio statico e dinamico; il controllo delle singole fasi del passo; il controllo della velocità e della direzione della marcia; il miglioramento delle capacità di arresto ed inversione della marcia; il controllo motorio del gesto dell'AI (movimenti selettivi); i paracadute AASS e AAIL, ecc. ¹¹.

Risultati

Il blocco neuromuscolare con BTX-A in genere consente di raggiungere sempre dei buoni risultati, anche se temporanei, per quanto riguarda il ROM, mentre per quanto riguarda l'efficacia e la durata nel tempo delle modificazioni funzionali il risultato dipende da numerosi fattori, tra i quali i principali sono:

- l'età del bambino e la gravità della compromissione funzionale, i risultati migliori si ottengono nei bambini con i quadri più lievi e con età inferiore agli otto anni;
- la corretta individuazione dei muscoli da inoculare sulla base di una valutazione globale del bambino, che prenda in considerazione non solo la presenza della spasticità, ma anche le sue caratteristiche, il significato che questa ha in quel momento per quel bambino nelle diverse situazioni, il livello funzionale raggiunto, le strategie motorie e la loro modificabilità, il livello di sviluppo cognitivo e relazionale, l'eventuale presenza di

disturbi percettivi, il grado di collaborazione, propositività e partecipazione al trattamento riabilitativo, la sua motivazione a raggiungere nuove conquiste, nonché la presenza di eventuali problematiche famigliari che interferiscono con il percorso riabilitativo;

- la scelta della dose da inoculare, in relazione alla massa muscolare, al grado di spasticità, alla risposta ad eventuali precedenti inoculazioni, oltre che la corretta somministrazione;
- il trattamento riabilitativo post inoculazione, che, a nostro avviso, rappresenta il momento più importante, in quanto può influenzare significativamente il risultato.

Discussione

In conclusione si può affermare come sia fondamentale un trattamento riabilitativo mirato post-inoculazione per il raggiungimento ed il mantenimento dei risultati sperati nel tempo, soprattutto quelli di tipo più funzionale. Dalla nostra esperienza clinica l'uso combinato di inibizione farmacologica a basse dosi + trattamento riabilitativo mirato + uso di gessi e ortesi consente di ottenere risultati migliori e più duraturi nel tempo, tuttavia, al momento non esistono dati statisticamente significativi per confermare o smentire i vantaggi dell'uso della tossina botulinica nelle PCI; in accordo con quanto suggerito nell'ultima Cochrane Review da Ade-Hall e Moore, riteniamo sia indispensabile una corretta e sistematica valutazione dell'outcome con l'uso di una metodologia di valutazione e di un protocollo di trattamento il più omogenei possibili tra i vari centri ^{1-3 7 13 18}.

Riassunto

Introduzione. La spasticità è un disturbo complesso del movimento in cui entrano in gioco numerosi circuiti neurofisiologici che, uniti alle modificazioni delle proprietà reologiche del muscolo, rendono difficile la comprensione del significato funzionale del sintomo. Nell'ambito delle P.C.I. la spasticità può essere infatti anche un fenomeno utilizzato in senso positivo dal punto di vista funzionale. Nel decidere quale strategia terapeutica utilizzare contro la spasticità è quindi fondamentale prima riconoscere quale significato riveste in termini funzionali per quel singolo bambino. Attualmente i trattamenti farmacologici possibili sono di tipo sistemico, intratecale e locale.

Materiali e Metodi. La nostra esperienza si riferisce all'uso della tossina botulinica. Vengono illustrate le modalità di valutazione ed il protocollo di trattamento riabilitativo post-inoculazione.

Risultati. I risultati sono molto variabili in relazione all'età, alla gravità della compromissione, alla corretta individuazione dei muscoli da inoculare, alla scelta della dose e soprattutto al trattamento riabilitativo.

Conclusioni. Il trattamento riabilitativo post-inoculazione può influenzare i risultati soprattutto dal punto di vista funzionale. Al momento tuttavia non esistono dati statistici sufficienti per confermare o smentire i vantaggi dell'uso della BT-A nelle P.C.I.

Bibliografia

- ¹ Ade-Hall RA, Moore AP. *Botulinum toxin type A in the treatment of lower limb spasticity in cerebral palsy (Cochrane Review)*. The Cochrane Library, Issue 1, 2005. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- ² Alboresi S, Ferrari A, Sassi S. *La tossina botulinica*. TOI, sett 2004www.fioto/toi/edizionesetteembre2004 lo specialista 1-4.
- ³ Bakheit AM. *Botulinum toxin in the management of childhood muscle spasticity: comparison of clinical practice of 17 treatment centres*. Eur J Neurol 2003;10:415-9.
- ⁴ Bossi G, Montanari L, Ferrari A. *Lo stiramento muscolare*. TOI sett. 2004 www.fioto/toi/edizionesetteembre2004 il terapista -2.
- ⁵ Bottos M, Benedetti MG, Salucci P, Gasparroni V, Giannini S. *Botulinum toxin with and without casting in ambulant children with spastic diplegia: a clinical and functional assessment*. Dev Med Child Neurol 2003;45:758-62.
- ⁶ Detrembleur C, Lejeune TM, Renders A, Van Den Bergh PY. *Botulinum toxin and short-term electrical stimulation in the treatment of equinus in cerebral palsy*. Mov Disord 2002;17:162-9.
- ⁷ Fattal-Valevski A, Giladi N, Domanievitz D, Zuk L, Masterman R, Harel S, et al. *Parameters for predicting favorable responses to botulinum toxin in children with cerebral palsy*. Child Neurol 2002;17:272-7.
- ⁸ Giorgi L, Berzero GF, Viola F, Ceciliano L. *Eziopatogenesi della spasticità*. Rev Chir Riab Mano e arto sup 2000;38:9-13.
- ⁹ Glanzman AM, Kim H, Swaminathan K, Beck T. *Efficacy of botulinum toxin A, serial casting, and combined treatment for spastic equinus: a retrospective analysis*. Dev Med Child Neurol 2004;46:807-11.
- ¹⁰ Koman LA, Paterson Smith B, Balkrishnan R. *Spasticity associated with cerebral palsy in children: guidelines for the use of botulinum A toxin*. Paediatr Drugs 2003;5:11-23.
- ¹¹ Maoret AR, Ovi A, Romei M, Scheider A. *Il trattamento fisioterapico post tossina botulinica*. TOI, sett. 2004 www.fioto/toi/edizionesetteembre2004 il terapista -1.
- ¹² Morton RE, Hankinson J, Nicholson J. *Botulinum toxin for cerebral palsy; where are we now?* Arch Dis Child 2004;89:1133-7.
- ¹³ Pidcock FS. *The emerging role of therapeutic botulinum toxin in the treatment of cerebral palsy*. J Pediatr 2004;145:S33-5.
- ¹⁴ Placzek R, Deuretzbacher G, Meiss AL. *Treatment of lateralisation and subluxation of the hip in cerebral palsy with Botulinum toxin A: preliminary results based on the analysis of migration percentage data*. Neuropediatrics 2004;35:6-9.
- ¹⁵ Polak F, Morton R, Ward C, Wallace WA, Doderlein L, Siebel A. *Double-blind comparison study of two doses of botulinum toxin A injected into calf muscles in children with hemiplegic cerebral palsy*. Dev Med Child Neurol 2002;44:551-5.
- ¹⁶ Ricciardi L. *Fisiopatologia del muscolo spastico*. Rev Chir Riab Mano e Arto Sup 2000;38:13-6.
- ¹⁷ Wasiak J, Hoare B, Wallen M. *Botulinum toxin A as an adjunct to treatment in the management of the upper limb in children with spastic cerebral palsy (Cochrane Review)*. The Cochrane Library, Issue 1, 2005. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.