

**2° Riunione Gruppo di Studio SIN
Rete Italiana Tossina Botulinica (RITB)**

Roma, 16 Marzo 2018

Hotel Domus Nova Bethlem - Via Urbana 1



***Il trattamento con tossina
botulinica in età evolutiva***

Dott.ssa A. Cersosimo

***Direttore SC Medicina Riabilitativa Infantile
IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna***

TARGET SPASTICITA': QUALI PATOLOGIE



- **PARALISI CEREBRALI INFANTILI**
- Encefalopatie METABOLICHE E GENETICHE
- Toe Walker
- Esiti di Mielolesione congenita o acquisita
- Equinismo da “ostinazione” nei disturbi cognitvi-comportamentali (DSA)
- ECC.



Botulinum toxin and cerebral palsy: time for reflection?

Gough M, Fairhurst C, Shortland AP.

Dev Med Child Neurol. 2005 Oct;47(10):709-12. Review.

Utilizzo nel trattamento precoce della spasticità con lo scopo di:

- Migliorare la funzione
- Favorire la crescita del muscolo
- Ridurre l'incidenza degli interventi chirurgici sull'apparato muscolo tendineo





Limiti degli studi



- **Disomogeneità dei pazienti**
- Difficoltà nelle indagini morfo strutturali del muscolo
- Campioni relativamente piccoli di pazienti
- Controlli a lungo termine limitati
- Disomogenea definizione degli outcome (e relative scale di valutazione)
- **Scarsa attenzione agli aspetti cognitivi**
- **Eterogeneità dei protocolli di trattamento FT post-inoculo**
- Molti studi sulla funzione, scarsi sull' attività/partecipazione

Botulinum toxin and cerebral palsy: time for reflection?

Gough M, Fairhurst C, Shortland AP.

Dev Med Child Neurol. 2005 Oct;47(10):709-12. Review.

- Concludono che i pazienti con diplegia da CP non sono un gruppo omogeneo
- Non è chiaro se le variazioni di sviluppo delle deformità esprimono differenti sottogruppi di pazienti o rappresentino stadi diversi della storia naturale della CP
- Importante considerare gli effetti a lungo termine
- Importante considerare la debolezza muscolare come “altra faccia” della spasticità
- Importante stabilire delle misure di outcome standardizzate

QUESTIONI APERTE



- Outcome a lungo termine
- Debolezza muscolare come aspetto centrale della spasticità
- Aspetti dubbi sulla crescita del muscolo nel lungo periodo
- Necessità di un approccio multidisciplinare e di strumenti omogenei di valutazione



Trattamento precoce ?

Muscolo ?



Cervello ?



Funzione ?





SUL MUSCOLO?

SVILUPPO DELLE DEFORMITÀ ↔ SNC LESO

- La lesione del SNC produce un'alterazione della struttura muscolare (debolezza, rigidità, ipotrofia) e probabilmente del connettivo
- In assenza di significative tensioni muscolo-tendinee alcune deformità potrebbero essere correlabili con la mancata tipizzazione tissutale indotta dal danno del SNC (es. lussazione dell'anca)
- L'alterazione tissutale non é attualmente correlabile con la forma clinica

Modificazioni strutturali del muscolo scheletrico di soggetti spastici nella PCI

(Castle 1979, Romanini 1989, Tardieu 1982, O' Dwyer 1989, Rose 1994,1998, Ito 1996, Lieber 2002....2009...2012, 2016)

- ▶ Gradi variabili di atrofia delle fibre tipo I e II
- ▶ Ipertrofia con predominanza delle fibre tipo I o II
- ▶ Presenza di fibre fetali 2c
- ▶ Fenomeni degenerativi di tipo miopatico
- ▶ Processi di denervazione / reinnervazione
- ▶ Aumento del tessuto connettivo e adiposo nei muscoli più severamente colpiti
- ▶ Fibrosi endomisiale
- ▶ Alterazioni proprietà reologiche del mesenchima muscolare

CARATTERISTICHE ISTOPATOLOGICHE DEL MUSCOLO SPASTICO

Minor lunghezza del sarcomero a riposo (J. Friden 03)

Aumentato modulo di deformabilità, testimonianza di un avvenuto rimodellamento di componenti strutturali quali titina e collagene (J. Friden 03)

Riduzione delle dimensioni medie delle cellule muscolari spastiche (un terzo di quelle normali) (R.L. Lieber 02)

Incapacità di adeguare la propria lunghezza a quella delle leve ossee su cui si inserisce (Lovell 90)

Ridotta capacità di aggiungere nuove serie di sarcomeri in risposta alla crescita (Lieber 02, 05,...16)

BMC Med Genomics. 2009 Jul 14;2:44.

“Novel transcriptional profile in wrist muscles from cerebral palsy patients.”

Smith LR, Pontén E, Hedström Y, Ward SR, Chambers HG, Subramaniam S, Lieber RL.

- **Definizione del profilo genomico trascrizionale del muscolo spastico/controllo**
- **Pattern competitivi di fibre con fibre ipertrofiche**
- **Incremento del gene IGF1 con paradossale incremento di miostatina, gene responsabile dell'arresto della crescita delle fibre muscolari**
- **Modifiche atipiche, diverse dai quadri miopatici (DMP) e atrofia da disuso**

“Transcriptional Abnormalities of Hamstring Muscle Contractures in Children with Cerebral Palsy”

Lucas R. Smith¹, Henry G. Chambers^{2,3}, Shankar Subramaniam¹, Richard L. Lieber^{1,3,4} - August 2012

STIFFNESS

resistenza allo stiramento (stretch)

Tre componenti possono spiegare l' aumento della stiffness in termini di proprietà meccaniche e neurali:

- STIFFNESS MUSCOLARE PASSIVA: presumibilmente dovuta alla fibrosi e ai cambiamenti delle proprietà strutturali delle fibre muscolari
- STIFFNESS NEURALE: presumibilmente dovuta all' influenza discendente sul riflesso monosinaptico tra le fibre afferenti dei fusi e i motoneuroni alfa
- STIFFNESS MUSCOLARE ATTIVA: presumibilmente dovuta all' aumento dei ponti attaccati durante la contrazione o all' aumento della resistenza per ciascun singolo ponte

Developmental Medicine & Child Neurology © 2013

Passive muscle properties are altered in children with cerebral palsy before the age of 3 years and are difficult to distinguish clinically from spasticity

Maria Willerslev-olsen, Jakob Lorentzen, Thomas Sinkjær, Jens Bo Nielsen

Developmental Medicine & Child Neurology 2013, 55: 617–623

**Passive muscle properties are altered in children with cerebral palsy before the age of 3 years
and are difficult to distinguish clinically from spasticity**

Maria Willerslev-Olsen^{1,2} | Jakob Lorentzen^{1,2} | Thomas Sinkjær³ | Jens Bo Nielsen¹

- La stiffness muscolare attiva non è aumentata nella maggior parte dei bambini con PCI di tipo spastico.
- Le alterate proprietà elastiche di muscoli e tendini sono i principali responsabili dell'incremento della stiffness
- Segni di alterazione delle proprietà dei muscoli sono presenti già a partire dai 3 anni di vita

Journal Of Orthopaedic Research July 2015

**Reduced Satellite Cell Number In Situ in Muscular Contractures From Children
With Cerebral Palsy**

Sudarshan Dayanidhi^{1,2} Peter B. Dykstra¹ Vera Lyubasyuk¹ Bryon R. McKay³ Henry G. Chambers^{1,4} Richard L. Lieber¹,

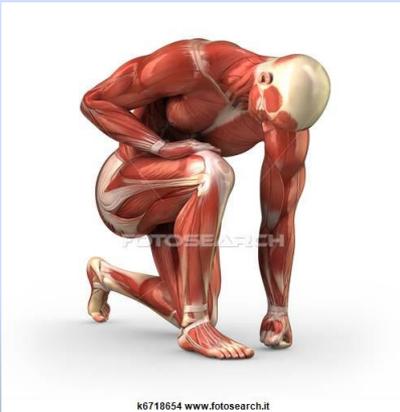
L' uso della BTX-A è basato sul concetto che:

- Le fibre muscolari spastiche sono corte
- L' indebolimento del muscolo facilita lo stretching e quindi la crescita

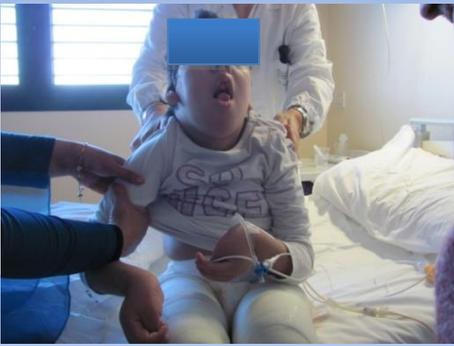
Le evidenze per questo sono limitate !!!!

**RUOLO DELLA MATRICE EXTRACELLULARE ED
INCREMENTO DELLA LUNGHEZZA DEI SARCOMERI!!!!!!**

*Smith LR, Lee KS, Ward SR, Chambers HG, Lieber RL.
Hamstring contractures in children with spastic cerebral palsy result from a stiffer extracellular matrix
and increased in vivo sarcomere length.
J Physiol 2011;589:2625–2639.*



Prevenzione deformità



- Il trattamento precoce non invasivo della spasticità riduce la necessità di interventi chirurgici sulle parti molli e di correzione di vizi torsionali (Hagglund G., 2005)
- La tossina botulinica può determinare un miglioramento del MP (in funzione dell'età e del MP iniziale) (Pidcock FS, 2005, Park S, 2008)



6 mesi



3 anni



8 anni

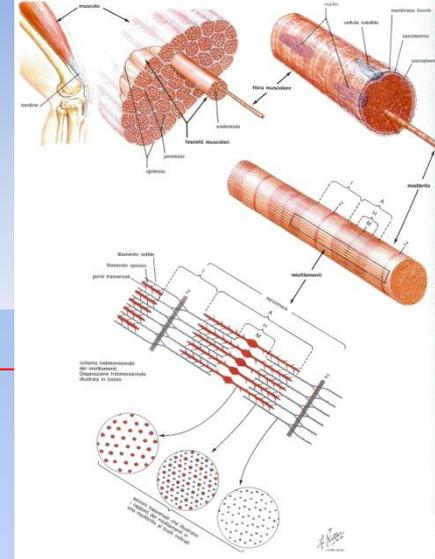


Fine crescita

*“Hip migration percentage in children with cerebral palsy treated with botulinum toxin type A.”
Pidcock FS, Fish DE, Johnson-Greene D, Borrás I, McGready J, Silberstein CE.
Arch Phys Med Rehabil. 2005 Mar;86(3):431-5.*

High Resolution Muscle Measurements Provide Insights into Equinus Contractures in Patients with Cerebral Palsy

Margie A. Mathewson¹, Samuel R. Ward^{1,3}, Henry G. Chambers^{3,4}, and Richard L. Lieber^{1,3}



Per predire i risultati della chirurgia è importante conoscere sia il comportamento delle lunghezze macro (L_f=fascicoli) sia la lunghezza micro (L_s=sarcomeri).

Mentre le lunghezze dei fascicoli sono simili nel gruppo studio (bambini con PCI) rispetto al gruppo controllo (CP=3.6±1.2 cm, TD=3.5±0.9 cm; p>0.6), la lunghezza dei sarcomeri era drammaticamente maggiore nei bambini con PCI rispetto al gruppo di studio (CP 4.07±0.45 μm vs. TD=2.17±0.24 μm; p<0.0001).

L' allungamento chirurgico dei sarcomeri che lavorano già ad un livello ottimale di stretch può produrre un decremento della forza

Fascicoli lunghi possono essere associati a sarcomeri corti e viceversa, con la conseguenza di determinare differenti numeri di sarcomeri in serie e differenti caratteristiche in termini di produzione di forza e escursione

Ultrasound characterization of medial gastrocnemius tissue composition in children with spastic cerebral palsy

Christian A. Pitcher, Catherine M. Elliott, Fausto A. Panizzolo, Jane P. Valentine, Katherine Stannage, MBBS and Siobhan L. Reid,

- Numerosi studi testimoniano l'associazione tra GM e severità del deficit (spasticità, co-contrazione, ridotta lunghezza, coordinazione)
- Molti studi testimoniano il contributo dell'alterazione del pattern locomotorio al difetto motorio
- Non sorprende che il costo energetico del cammino incrementa parallelamente al livello GMFCS
- La riduzione all' allungamento passivo così come l'incremento delle proprietà isteretiche posizionano il muscolo spastico nettamente al di sotto della capacità di resistenza allo stress del muscolo normale

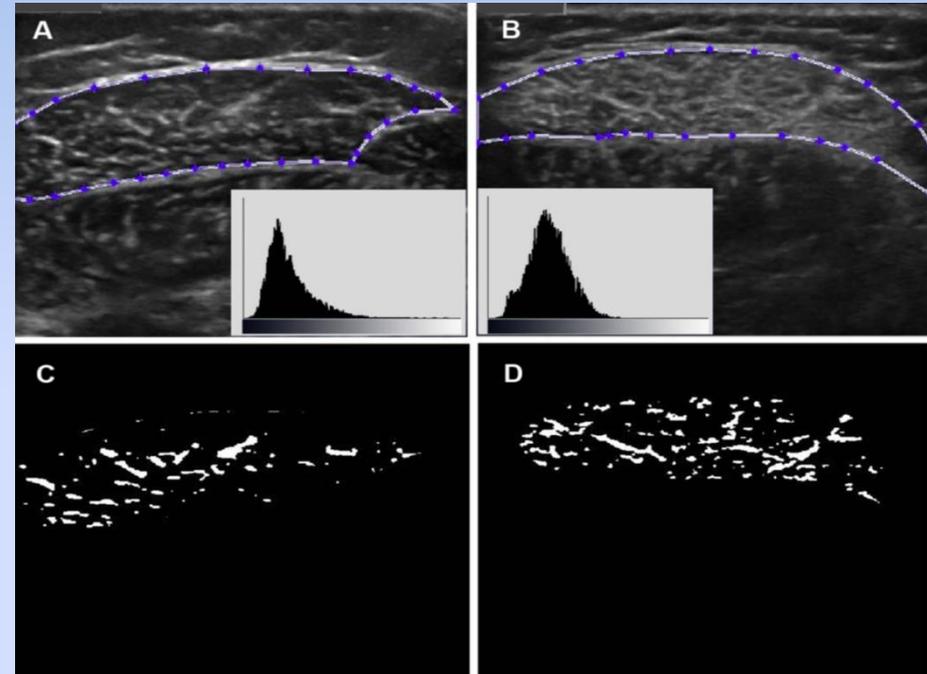


FIGURE 1. Grayscale cross-sectional images of the medial gastrocnemius (outlined in blue) taken at Line A from a typically developing child (A) and a child with spastic cerebral palsy GMFCS II (B), matched for age and BMI.



Gough M, Shortland AP.
Could muscle deformity in children with spastic cerebral palsy be related to an impairment of muscle growth and altered adaptation?
Dev Med Child Neurol 2012;54:495–499.



- La crescita del muscolo scheletrico sembra influenzata da fattori neuronali, endocrini, nutrizionali e meccanici
- Sembra inoltre coinvolgere un complesso sistema di bilanciamento tra lo sviluppo delle componenti contrattili e non
- Le deformità del muscolo possono rappresentare un ostacolo alla crescita del muscolo



Devel. Med. And Child Neurl. 2016, 58, 485-491

Muscle growth is reduced in 15-month-old children with cerebral palsy

Anna Herskind¹ | Anina Ritterband-Rosenbaum² | Maria Willerslev-olsen² and oth.



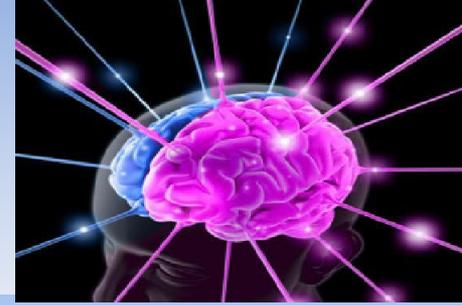
- Medial gastrocnemius muscle volume is significantly reduced in young children with cerebral palsy (CP).
- The reduced muscle volume is unrelated to overall growth.
- Physical activity may be important to prevent muscle atrophy and contractures in young children with CP.
- Interventions which increase muscle volume may benefit young children with CP

Sul cervello?

J Neurol Sci. 2016 Mar 15;362:14-20. doi: 10.1016/j.jns.2015.12.049. Epub 2016 Jan 11.

Sensorimotor modulation by botulinum toxin A in post-stroke arm spasticity: Passive hand movement.

Veverka T¹, Hlušík P², Hok P¹, Otruba P¹, Zapletalová J³, Tüdös Z⁴, Krobot A⁵, Kaňovský P¹.



DIFFERENZE CON PATOLOGIE ACUTE E DELL' ADULTO:

Precocità rispetto all' evento acuto o rispetto all' organizzazione funzionale

Cronicità e neurosviluppo

PLASTICITÀ NEURONALE (rimappatura)

MANCATA ACQUISIZIONE DI FUNZIONI:

- Apprendimento: uso-non uso
- Compromissione cognitiva
- Selezione pattern competitivi
- Tollerabilità del sistema al cambiamento
- Influenza del disturbo percettivo
- Spasticità adattiva
- Fattori interferenti (ambiente interno/esterno del bambino, stabilità percettiva, contesto familiare, stimolazioni ambientali, facilitazioni cognitive/comportamentali, trattamento riabilitativo)



Effects of early spasticity treatment on children with hemiplegic cerebral palsy: a preliminary study

Efeitos do tratamento precoce da espasticidade em crianças com paralisia cerebral hemiplégica: um estudo preliminar

Marise Bueno Zonta¹, Isac Bruck², Marilene Puppi³, Sandra Muzzolon⁴, Arnolfo de Carvalho Neto⁵, Lúcia Helena Coutinho dos Santos⁶

Marzo 2013



OBIETTIVO: confrontare i risultati nelle prestazioni meramente motorie e in quelle funzionali in due gruppi di bambini affetti da emiplegia in PCI

POPOLAZIONE: 24 bambini con emiplegia da PCI. Età media 49.3 ± 5.2 mesi e un range di età di 39 a 60 mesi

Follow-up : 36 mesi

Scale di valutazione:

- GMFM
- PEDI
- Physician's Rating Scale
- Velocità di movimento della mano

RISULTATI:

Il gruppo di studio ha mostrato punteggi più alti in quattro delle cinque dimensioni della GMFM e in 5 delle 6 aree valutate con la PEDI.

L'estensione attiva del polso, la velocità nei movimenti della mano e il punteggio PRS sono stati superiori nel gruppo di studio

CONCLUSIONE:

I bambini che sono stati inoculati precocemente con tossina botulinica per il trattamento della spasticità hanno mostrato punteggi più alti nelle valutazioni sia squisitamente motorie che nelle prestazioni funzionali

Effect of botulinum toxin A injection in the treatment of gastrocnemius spasticity in children aged 9-36 months with cerebral palsy: a prospective study

Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi et al. 2016 Feb;18(2):123-9

Studio eseguito per verificare l'efficacia a lungo termine e gli effetti collaterali del trattamento della spasticità del gastrocnemio in bambini di età compresa tra i 9 e i 36 mesi affetti da paralisi cerebrale infantile

Popolazione: 80 bambini di età compresa tra i 9 e i 36 mesi affetti da Paralisi Cerebrale Infantile., divisi in due gruppi

- GRUPPO A: (n: 40) Sottoposti ad inoculo di tossina botulinica al gastrocnemio con l'uso della guida ecografica e 4 settimane di **trattamento riabilitativo definito "convenzionale"**
- GRUPPO B: (n:40) Sottoposti a 4 settimane di trattamento riabilitativo "convenzionale"

Follow-up a 1, 2, 3 e 6 mesi dopo il trattamento

Scale di valutazione utilizzate: SCALA TARDIEU MODIFICATA (MTS) per valutare il grado di spasticità

EMG di superficie: per valutare il livello di tensione muscolare passiva

GMFM

Risultati: rispetto al gruppo di trattamento "convenzionale" il GRUPPO A (con inoculo di tossina) presentava una riduzione significativamente maggiore nel punteggio MTS con aumento significativo degli angoli articolari in R1 e R2 , miglioramento del quadro di tensione muscolare passiva e nei punteggi della GMFM (P< 0.05)

Non sono state riscontrate reazioni avverse legate all'inoculo di tossina.

Conclusioni: l'inoculo di tossina botulinica è efficace e sicuro nel trattamento della spastici del gastrocnemio nei bambini di età 9-36 mesi con paralisi cerebrale.



Review

Off Label Use of Botulinum Toxin in Children under Two Years of Age: A Systematic Review

Claudia Druschel *, Henriette C. Althuiizes, Julia F. Funk and Richard Placzek

Of the 299 papers retrieved during the search, three studies were identified that met the criteria for appraisal.....Regarding the age of the children, only Tedroff et al. included exclusively children under two years of age

In order to reach a larger number of studies, RCTs not limited only to children younger than two years were included as well. In these studies, the proportion of children under two years of age could not be determined; therefore, an accurate correlation of BoNT's therapeutic effect with respect to age is not available.

Pazienti < 5 anni 2013-2018: totale 237 su 750 totali



Pazienti trattati/anno 150



MODALITA' DI INOCULO



- RICERCA MANUALE
- ECOGUIDA
- ELETSTIMOLAZIONE
- paziente sveglio e cosciente
- narcosi
- sedazione cosciente con protossido d' azoto in miscela di O2



Child: care, health and development
Treatment with botulinum toxin in children with cerebral palsy:
a qualitative study of parents' experiences

K. Lorin* and A. Forsberg, April 2016

Child and Youth Habilitation Centre, Region Örebro County, Örebro, †Faculty of Medicine and Health, Örebro University, Sweden

Key messages

- The reduced spasticity, softness, after BoNT-A treatment was described to promote motor development, which in turn could facilitate the child's development in other areas.
- The parents valued the positive influence on their children's everyday lives, and described a more harmonious child when the muscles were softer.
- Injections with Botulinum neurotoxin type A (BoNT-A) were experienced as troublesome, traumatic and painful; therefore, healthcare professionals should address children's and parents' negative experience of the procedure.
- Further research is needed to elucidate the children's experiences of receiving BoNT-A treatment.



ANCORA MOLTI DUBBI E POCHE CERTEZZE

Hoare BJ, Wallen MA, Imms C, Villanueva E, Rawicki HB, Carey L.

Botulinum toxin A as an adjunct to treatment in the management of the upper limb in children with spastic cerebral palsy *Cochrane Database Syst Rev 2010*

- La tossina non modifica l'outcome atteso se non in associazione ad altri programmi che fanno parte del Progetto terapeutico (fisioterapia, ortesi, gessi inibitori ecc.)
- La “precocità/tempestività” dell'intervento sembra incidere maggiormente sulla modificabilità dello schema
- La compromissione cognitiva riduce l'outcome
- Estrema difficoltà nella selezione dei pazienti negli studi con necessità di “tipizzare” le forme cliniche non soltanto per competenze grossomotorie ma per qualità di espressione del pattern



E quindi?.....

- Sicura efficacia sulla funzione a breve termine
- Probabile effetto “preventivo” sulle deformità
- Effetti sull’ attività/partecipazione correlati alle possibilità di apprendimento del S.N.C.
- Buona tollerabilità e sicurezza
- Importanza dell’ inserimento all’ interno del progetto terapeutico
- Importanza di un adeguato trattamento FT
- Importanza dell’ uso precoce
- Importanza di adeguate tecniche di individuazione/selezione del muscolo
- Necessità di definire l’ outcome di trattamento



*“Tutti sanno che una
cosa è impossibile da
realizzare, finché
arriva uno
sprovveduto che non
lo sa e la inventa”*

Albert Einstein