

10

La tossina botulinica

Luca Guarda Nardini, Marco Olivo, Daniele Manfredini, Giuseppe Ferronato

INTRODUZIONE

La tossina botulinica è una neurotossina prodotta dal *Clostridium Botulinum*, un batterio gram-positivo sporigeno, responsabile del botulismo. Il botulismo è una rara patologia potenzialmente letale che può essere contratta mediante l'ingestione di cibo contaminato, in cui il *C. Botulinum* si è sviluppato ed ha prodotto la tossina, dalla colonizzazione del tratto gastrointestinale infantile da parte di spore ingerite (Botulismo infantile), o tramite l'infezione delle ferite (forma più rara). Fortunatamente negli ultimi anni sia la prevalenza che la mortalità di questa patologia si sono marcatamente ridotti.¹ Le manifestazioni cliniche variano in base alla via di infezione e possono includere: paralisi muscolare discendente progressiva con ptosi palpebrale, oftalmoplegia, disfagia, dispnea ingravescente (fino all'insufficienza respiratoria), disartria, costipazione ingravescente (fino all'ileo paralitico) e ritenzione urinaria.²

Nel corso degli anni, sono stati identificati sette sierotipi di neurotossina (BTX-A, B, C₁, D, E, F, G), dei quali solamente i primi due sono responsabili dell'intossicazione nell'uomo, ed ognuno dei quali possiede ulteriori sottotipi (ad es. BTX-A contiene 4 ulteriori sottotipi).³ Il meccanismo d'azione della tossina botulinica consiste nel blocco pre-sinaptico irreversibile della trasmissione colinergica periferica sia a livello della giunzione neuromuscolare sia a livello dei terminali simpatici e parasimpatici. La scoperta di questi meccanismi ha permesso di porre le basi per un impiego clinico della tossina botulinica che ad oggi viene utilizzata nel trattamento di diversi disordini muscolari associati ad iperattività colinergica.⁴

MECCANISMO D'AZIONE

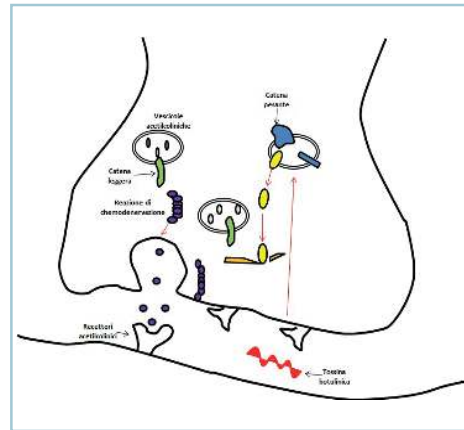
Le dimensioni della struttura molecolare dei differenti sottotipi di tossina botulinica variano a seconda del sierotipo, con un range da 300 kDa a 900 kDa. Il sierotipo purificato BTX-A ha un peso molecolare di circa 900 kDa ed include tre proteine: la neurotossina (costituita a sua volta da una catena aminoacidica pesante e da una catena leggera legate fra loro da un ponte disolfuro per un peso molecolare totale di circa 150 kDa), una non-emoagglutinina e una emoagglutinina (proteine associate alla tossina allo scopo di proteggerla dalla degradazione con un peso molecolare di circa 750 kDa).⁵

La neurotossicità della tossina si esplica in tre passaggi fondamentali. Inizialmente si ha il legame irreversibile della tossina attraverso la catena leggera



ai recettori presinaptici colinergici. I recettori sono presenti su tutti i neuroni colinergici e ciascun sierotipo si lega ad un suo recettore specifico, senza inibire il legame di altri sierotipi al proprio specifico recettore. Successivamente si ha l'internalizzazione della neurotossina attraverso l'endocitosi mediata dal recettore e la traslocazione della catena leggera, mediata dalla catena pesante, dall'endosoma all'interno del citoplasma neuronale. L'ultimo passaggio consiste nel blocco neuromuscolare mediato dall'azione enzimatica della catena leggera. La catena leggera di ogni BTX contiene una peptidasi ad azione proteolitica specifica per un target specifico; l'unica eccezione è la BTX-C che scinde due proteine. La scissione di queste proteine inibisce l'esocitosi di acetilcolina e provoca una denervazione chimica temporanea che si manifesta con la riduzione della contrazione muscolare (Fig 10.1).

Fig 10.1 La tossina botulinica a livello della giunzione neuromuscolare si lega a specifici recettori (ancora da identificare) sul versante del motoneurone e viene internalizzata dalle cellule per endocitosi. Gli effetti della tossina si esplicano primariamente attraverso la catena pesante, che consente di liberare la catena leggera. Quest'ultima svolge azione enzimatica impedendo il rilascio esocitosico di acetilcolina da parte delle vescicole colinergiche. Questo processo esita in una denervazione di origine chimica e conseguente riduzione della capacità contrattile del muscolo per ridotta funzionalità delle vie colinergiche. Progressivamente, gli effetti inibitori della peptidasi liberata dalla catena leggera si riducono, e la giunzione neuromuscolare ritornano alla normalità nell'arco di 3-6 mesi.



L'effetto clinico di questa catena di eventi a livello cellulare è un rilassamento muscolare localizzato nell'ambito di un raggio d'azione prevedibile rispetto al sito di iniezione. L'effetto è temporaneo e può durare dai 3 ai 6 mesi.

Recentemente in letteratura hanno iniziato ad emergere delle evidenze in studi pre-clinici che la BTX-A sia in grado di agire anche a livello di altre terminazioni nervose inibendo la neurotrasmissione della sostanza P, del glutammato e del calcitonin gene related peptide. Non è ancora chiaro tuttavia se la BTX-A possa avere in futuro un potenziale ruolo nella riduzione del dolore neuropatico.⁶

CAMPI DI APPLICAZIONE

Nel 1990 il National Institute of Health Consensus Development Conference Statement stabilì che la terapia con tossina botulinica era un trattamento sicuro ed efficace per una serie di patologie, tra le quali lo strabismo, il blefarospasmo, l'emispasmo facciale, la distonia cervicale

(torcicollo spasmodico), la distonia spasmodica degli adduttori e la distonia oromandibolare jaw-closing.⁷ Nello stesso documento venne anche specificato che la tossina botulinica non risultava terapeutica per il trattamento dei disturbi neurologici cronici.

Da allora, nel corso degli anni, la tossina botulinica è stata ampiamente studiata ed utilizzata per vari scopi clinici, ed attualmente la BTX-A è autorizzata e commercialmente disponibile in varie preparazioni: Botox® (Allergan, Irvine, CA, USA), Dysport® (Speywood Pharmaceuticals, Maidenhead, UK) e Xeomin® (Merz Pharmaceuticals, Frankfurt am Main, Germania). In commercio è disponibile anche la versione purificata della BTX-B, approvata per il trattamento della distonia cervicale, con i nomi commerciali di Neurobloc® (Elan Pharmaceuticals, Shannon, County Clare, Irlanda) e Myobloc® (Elan Pharmaceuticals, San Diego, CA, USA).

Testimonianza della diffusione di tale approccio farmacologico è data dal fatto che una ricerca nel database Medline della National Library of Medicine eseguita con la parola-chiave "botulinum toxin" condotta nell'autunno del 2013 ha condotto a più di 14.000 articoli, la maggior parte dei quali riguardano studi clinici sulla tossina botulinica utilizzata come farmaco. Oltre agli studi condotti in base alle suddette indicazioni cliniche sono presenti anche studi nei quali la tossina botulinica è stata utilizzata sperimentalmente per il trattamento di patologie minori associate ad iperattività muscolare, secondo quindi un impiego "off-label" da autorizzare di volta in volta ad opera dei vari comitati etici di riferimento.

Tali applicazioni emergenti, oltre ad interventi di tipo cosmetico, includono il trattamento di condizioni associate a dolore (ad es. cefalea tensiva, emicrania, cefalea cervicogenica, cefalea a grappolo, dolore miofasciale, lombalgia cronica, gomito del tennista), ipersecrezioni ghiandolari (ad es. iperidrosi, scialorrea, sindrome delle lacrime di cocodrillo, rinite intrinseca), contrazione muscolare eccessiva o dissinergica (miochimia, bruxismo, ragadi anali, anismo, vaginismo, spasmo esofageo, spasmo laringeo, spasmo pilorico, acalasia, disfunzione dello sfintere di Oddi, dissinergia vescico-sfinterica).^{8,9}

CONTROINDICAZIONI ED EFFETTI COLLATERALI

Contrariamente a quanto comunemente ritenuto in merito alla pericolosità del farmaco, l'unica vera controindicazione assoluta all'utilizzo della tossina botulinica è l'allergia alla tossina, oltre naturalmente alla presenza di flogosi o infezione del sito di iniezione. La sicurezza del suo utilizzo durante la gravidanza, l'allattamento e l'infanzia non è stata ancora dimostrata. Controindicazioni relative sono la presenza di patologie con alterata trasmissione neuromuscolare, coagulopatie e pazienti scarsamente collaborativi.⁷

Gli effetti collaterali della BTX-A sono di solito transitori e ben tollerati. La maggior parte sono legati alla diffusione del farmaco nei gruppi muscolari adiacenti, e variano quindi a seconda dei muscoli target e del disturbo trattato. La disfagia è l'effetto collaterale più frequentemente riportato in letteratura, ma sono stati descritti anche vertigini, disturbi visivi e secchezza delle fauci. Le complicanze sistemiche come la stanchezza generalizzata o lo sviluppo di gravi alterazioni elettromiografiche è rara. Una piccola percentuale di pazienti (dallo 0,28 allo 0,49%) può sviluppare anticorpi neutralizzanti la neurotossina, con conseguente perdita di efficacia della terapia (pazienti non responders).¹⁰⁻¹²



APPLICAZIONI NEL DOLORE ORO-FACCIALE

Considerata la dimostrata efficacia farmacologica della tossina botulinica nella diminuzione dell'attività e della capacità contrattile muscolare, e la sua conseguente potenziale efficacia nel trattamento delle patologie legate ad iperattività muscolare, i ricercatori hanno cercato di introdurre un suo utilizzo anche come farmaco di supporto per il dolore. Il razionale per tale ipotesi d'impiego si basa sulla presunta relazione tra dolore ed iperattività muscolare e su alcune osservazioni empiriche che in alcuni pazienti la riduzione del dolore supera i benefici oggettivi legati alla riduzione dell'iperattività muscolare documentata dai tracciati elettromiografici. Quest'ultima osservazione riguarda soprattutto i dati emersi da studi sulla distonia cervicale,^{13,14} ed ha contribuito ad ipotizzare che la BTX-A potesse avere un effetto analgesico di per sé. Sebbene esista un numero limitato di studi in letteratura a supporto dell'effetto analgesico della BTX-A legato alla riduzione del rilascio locale di alcuni neurotrasmettitori responsabili della sensazione dolorosa,^{6,15,16} ciò ha comunque contribuito a porre le basi per ipotizzare l'utilizzo della tossina botulinica nel trattamento dei disturbi dolorosi oro-facciali. Tale azione farmacologica sembrerebbe indipendente dall'effetto legato alla riduzione dell'attività muscolare, in accordo con le attuali teorie che suggeriscono una relazione non lineare tra i livelli di dolore e i segni elettromiografici di attività neuromuscolare.¹⁷⁻¹⁹ Su queste basi, la BTX-A ha trovato applicazione per il trattamento di diverse patologie associate al dolore oro-facciale. La tossina botulinica è stata introdotta nel trattamento della cefalea muscolotensiva a causa del ruolo dell'attività muscolare nella sua patogenesi,²⁰ Sebbene gli studi su questo argomento siano scarsi e non offrano risultati omogenei.²¹⁻²⁴ L'utilizzo della tossina botulinica per la profilassi per l'emicrania è invece risultata efficace.²⁵⁻²⁹ Per quanto riguarda la cefalea a grappolo e la cefalea cervicogenica sono stati pubblicati solo dati preliminari basati per la maggior parte su case report, rendendo pertanto necessari ulteriori approfondimenti.^{30,31}

TOSSINA BOTULINICA, BRUXISMO E DISORDINI TEMPOROMANDIBOLARI

Inoltre, visto il potenziale ruolo eziopatogenetico dell'iperattività muscolare da bruxismo nei pazienti con disordini temporomandibolari (TMD), l'applicazione della BTX-A si è estesa, in ambiti di ricerca, anche a tali condizioni.³²

Alcuni dati suggeriscono che la tossina botulinica possa avere una buona efficacia clinica nella gestione di alcune forme di dolore cronico miofasciale associato alla presenza di trigger points.³³⁻³⁵ Uno studio preliminare pubblicato da Freund e Coll. nel 1999 riportò che l'infiltrazione di 150 unità di BTX-A (50 U per il massetere e 25 U per il temporale bilateralmente) ebbe come risultato un miglioramento sia oggettivo (apertura della bocca) sia soggettivo (miglioramento del dolore, della funzione e della contrattura muscolare) in un campione di 15 pazienti affetto da vari disturbi dell'articolazione temporomandibolare, per un periodo di oltre 8 settimane.³⁶ Risultati simili sono stati riportati dallo stesso gruppo di ricercatori in studi successivi eseguiti su campioni più numerosi di pazienti³⁷ e da Von Lindern, che

ha riportato risultati incoraggianti mediante l'infiltrazione di 200 U di BTX-A per lato su un campione di 41 pazienti con TMD con prevalenza di disturbi muscolari per un periodo di oltre 6 mesi.³⁸ Al contrario, in uno studio comparativo tra BTX-A e placebo eseguito nel 2002 da Nixdorf e colleghi su un piccolo gruppo di pazienti altamente selezionati affetti da TMD con prevalenti disturbi muscolari, il tasso di abbandono è stato di circa un terzo dei partecipanti a causa di aumento del dolore (trattamento inefficace) o insorgenza di paralisi muscolare (effetti collaterali del trattamento). Non sono emerse differenze significative nel miglioramento dei livelli del dolore nella terapia con BTX-A rispetto al placebo.³⁹ Assenza di differenze verso trattamento placebo sono state descritte anche in un recente studio con disegno cross-over.⁴⁰ Simili risultati contrastanti sono emersi anche dalle revisioni della letteratura sui potenziali effetti terapeutici della tossina botulinica per il trattamento dei TMD.^{41,42}

Il razionale d'impiego nel bruxismo sembrerebbe invece più solido, basandosi sulla necessità/possibilità di ottenere un rilassamento muscolare praticamente completo. Nel caso dell'impiego della BTX-A nei bruxisti, i principali problemi riguardano ad oggi la diagnostica differenziale tra i vari fenomeni di bruxismo, che non necessariamente (come sottolineato in varie sezioni del libro) richiedono sempre trattamento. Infatti, il bruxismo può talvolta connotarsi anche come fenomeno protettivo per il mantenimento della pervietà delle vie aeree, mentre al contrario può in altri casi rappresentare un fattore di sovraccarico del sistema masticatorio da tenere assolutamente sotto controllo. Pertanto, una valutazione diagnostica mediante polisomnografia domiciliare è fondamentale prima di intraprendere una terapia del bruxismo, con o senza tossina botulinica. In linea di massima, nei bruxisti la BTX-A può avere razionale d'impiego in caso di pazienti con marcata ipertrofia muscolare e sintomatologia da affaticamento muscolare non gestibile con altri approcci conservativi (Fig 10.2). È bene tuttavia sottolineare che l'utilizzo della BTX-A a tali scopi costituisce un'indicazione off-label, e che la letteratura a supporto è scarsa, anche a causa delle difficoltà



Fig 10.2 L'ipertrofia del massetere monolaterale può costituire un'indicazione al trattamento con tossina botulinica per scopi sia estetici che funzionali.

metodologiche nel disegno dello studio. Infatti, gli unici due studi randomizzati e controllati attualmente disponibili in letteratura sull'impiego della BTX-A nei bruxisti hanno in realtà reclutato pazienti con sintomatologia algica masticatoria associata a bruxismo, rendendo quindi difficile scorporre i dati di efficacia sul bruxismo da quelli sul dolore.

In sintesi, lo studio sull'efficacia della BTX-A nei bruxisti, come nel caso di altre modalità di trattamento, è complicato dalla difficoltà di ottenere dati oggettivi sulla severità del disturbo e sui diversi pattern di attività parafunzionale (varietà di serramento o digrignamento). Ad oggi mancano studi clinici per la valutazione dell'attività PSG dei pazienti affetti da bruxismo prima e dopo la somministrazione di tossina botulinica. Pertanto, i dati disponibili sia basano principalmente sull'esame clinico. Ad esempio, Tan e Jankovic⁴³ hanno stimato l'efficacia delle infiltrazioni con BTX-A (25-100 MU per ogni massetere) in un campione di 18 soggetti affetti da una forma severa di bruxismo presente da molto tempo. L'efficacia del trattamento è stata valutata mediante la combinazione di interviste dei partner ed il miglioramento clinico riferito dai pazienti. La durata della risposta al trattamento è stata di circa 6 mesi, con un picco di massima efficacia di 3,4 in una scala da 0 a 4, dove 4 corrispondeva alla totale assenza di digrignamento. Effetti collaterali in forma di disfagia sono stati riportati solamente da un paziente. Un miglioramento clinico soggettivo è stato riportato anche nel caso di un paziente affetto da bruxismo indotto da amfetamine trattato con BTX-A,⁴⁴ mentre un miglioramento oggettivo è stato osservato in un bambino di 7 anni che aveva manifestato digrignamento e serramento dentale secondari ad un danno cerebrale post-traumatico.⁴⁵

Ad oggi, gli unici due studi clinici randomizzati presenti in letteratura sull'utilizzo della tossina botulinica nei pazienti bruxisti sono stati condotti da equipe multispecialistiche dell'Università di Padova.

Il primo lavoro è uno studio preliminare in doppio cieco contro placebo con un follow up di 6 mesi.⁴⁶ I soggetti reclutati per lo studio erano 20 pazienti con diagnosi di bruxismo e dolore miofasciale distribuiti casualmente nel gruppo di studio (infiltrazioni con BTX-A) e nel gruppo di controllo (infiltrazioni con soluzione fisiologica). Le valutazioni dei risultati sono state eseguite mediante parametri soggettivi (ad es. dolore a riposo e durante la masticazione, capacità masticatoria, apertura della bocca spontanea e forzata, movimenti di lateralità e protrusione, limitazione funzionale e valutazione soggettiva sull'efficacia del trattamento e sulla tollerabilità) ed oggettivi (attività elettromiografica dei vari muscoli infiltrati con BTX-A) raccolti durante punti di osservazione multipli compresi tra l'inizio del trattamento ed il follow-up a sei mesi. Le differenze tra i due gruppi per quanto riguarda la sintomatologia soggettiva sono state minime a favore del BTX-A, nel caso della quale si è riscontrata soprattutto una percezione di efficacia del trattamento significativamente superiore al placebo (Fig 10.3). Tali dati sembrano quindi in linea con quelli, non univoci, della letteratura sulla BTX-A impiegata nel trattamento del dolore, e supportano l'ipotesi che non tutti i pazienti traggano beneficio da un approccio basato sulla riduzione dell'attività muscolare. L'ipotesi più probabile per spiegare tale osservazione, oltre alla già discussa "non-linearità" e complessità di associazione tra bruxismo/iperattività muscolare e dolore, è che in alcuni pazienti il dolore sia mediato centralmente, rendendo poco utili approcci terapeutici esclusivamente periferici e rendendo fondamentale sottolineare ancor più la necessità di una accurata diagnosi differenziale.

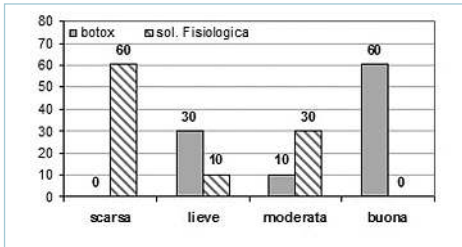


Fig 10.3 Comparazione tra percezione soggettiva di efficacia della BTX-A rispetto al placebo con soluzione fisiologica in un campione di pazienti bruxisti con dolore miofasciale. Follow up a sei mesi. Dati tratti da Guarda-Nardini e Coll., 2008.⁴⁶

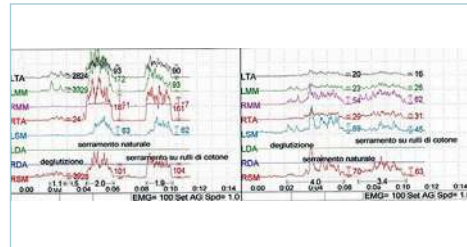


Fig 10.4 Esempio di riduzione della capacità contrattile del muscolo massetere durante prove di serramento a seguito di iniezione di BTX-A. A sinistra sono presentati i tracciati EMG baseline, a destra quelli registrati durante seduta di follow up ad un mese.

Il secondo studio aveva simile disegno, ed il gruppo di comparazione era costituito da pazienti trattati con specifiche tecniche di rilassamento e manipolazione fasciale, che si sono rivelate similmente efficaci rispetto alla BTX-A nella gestione della sintomatologia algica.⁴⁷ Per quanto riguarda il bruxismo, tali studi hanno confermato che la BTX-A ha efficacia nella riduzione del tono muscolare, anche basale, con picco massimo di efficacia tra il primo ed il terzo mese e progressivo ritorno ai valori baseline entro il sesto mese (Fig 10.4).

Dal punto vista metodologico, gli studi di Guarda Nardini e colleghi sono esempi della difficoltà nell'identificare selettivamente quella parte di sintomi migliorabile grazie alle infiltrazioni con BTX-A e nel comprendere se la riduzione dei livelli di dolore è secondaria alla riduzione del bruxismo o è dovuta all'effetto analgesico e miorelassante della tossina. Un altro dato da sottolineare è che nella valutazione dell'outcome il dolore dei muscoli masticatori dovrebbe essere considerato come un dato spurio in quanto possibile espressione di altre comorbidità associate. Inoltre, esistono difficoltà nel condurre questo tipo di studi clinici sperimentali sul bruxismo e sull'efficacia della tossina botulinica dovute ai vari procedimenti autorizzativi ed al reclutamento dei pazienti.

Ciononostante, i risultati incoraggianti evidenziati dalla letteratura suggeriscono che l'impiego della tossina botulinica può essere efficace anche per disturbi neuromuscolari minori insieme ai disturbi neuromuscolari per cui la BTX-A già rappresenta la prima scelta terapeutica, come ad esempio il blefarospasmo, la distonia cervicale e numerose altre distonie. Pertanto, è raccomandabile la conduzione di ulteriori studi sulla sua efficacia nei pazienti bruxisti.

ASPETTI PRATICI

Attualmente le tre specialità farmaceutiche disponibili in commercio a base di BTX-A, ovvero Botox[®], Dysport[®] e Xeomin[®], sono preparate in polvere per soluzione iniettabile da ricostituire con una soluzione allo 0,9% di NaCl (Tab 10.1).

Dose risultante (unità per 0,1 ml)	Quantità di diluente aggiunto ad un flaconcino da 100 unità (soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) per uso iniettabile)
20 Unità	0,5 ml
10 Unità	1 ml
5 Unità	2 ml
2,5 Unità	4 ml
1,25 Unità	8 ml

Tab 10.1 Tabella di diluizione per le confezioni di Botox® 100 Unità (Allergan, Irvine, CA, USA).

I processi di produzione differiscono per ciascuna delle formulazioni, pertanto ogni azienda produce un farmaco differente e non interscambiabile rispetto alle altre specialità farmaceutiche a base di BTX-A. Botox® e Dysport® devono essere conservate in frigorifero a temperatura compresa tra +2 e +8 °C. Xeomin® deve essere conservato a temperatura non superiore a 25° C.

La potenza delle varie tossine si esprime in termini di unità (U), che corrispondono alla mediana della dose letale ottenuta in una iniezione intraperitoneale nel topo (LD_{50}).⁵ Un aspetto importante dal punto di vista del dosaggio farmacologico riguarda il fatto che, data la suddetta non interscambiabilità tra le diverse preparazioni, non esiste parità tra una U di una specialità rispetto all'altra, ad esempio tra Botox® e Dysport®.⁴⁸ Per ovviare al problema della difficile comparabilità clinica tra i diversi farmaci, in letteratura sono presenti studi clinici sulla valutazione del rapporto di conversione ottimale tra le diverse tipologie di tossina; in base a quanto attualmente evidenziato sono necessarie da 3 a 6 U di Dysport® per ottenere l'effetto farmacologico di una U di Botox®, mentre il rapporto di conversione tra quest'ultima e lo Xeomin® sembra essere di 1,1.⁴⁹⁻⁵² La tossina diffonde dal punto di infiltrazione a differente velocità in base al tipo di tossina utilizzata ed al volume di diluizione. Bisogna tenere presente anche che la diffusione può non localizzarsi unicamente nel tessuto bersaglio, ma può estendersi a gruppi muscolari adiacenti o lontani oppure avere un effetto sistemico causando gli effetti collaterali descritti nel precedente paragrafo.⁵³⁻⁵⁴

Posta l'indicazione alle infiltrazioni con la tossina botulinica il paziente deve essere informato sul tipo di procedura a cui verrà sottoposto e sulle possibili complicanze ed effetti collaterali che potrebbero insorgere a seguito della stessa. Si ribadisce sempre la necessità di specificare che la terapia con tossina botulinica per la riduzione dell'ipertono dei muscoli masticatori e la gestione della sintomatologia algica facciale è da considerarsi ancora in fase di sperimentazione, e come tale deve quindi essere presentata in fase di discussione con il paziente e di acquisizione di consenso informato.

Ai fini di una più obiettiva valutazione dell'efficacia del trattamento e della fluttuazione della sintomatologia, prima di procedere con le infiltrazioni, è sempre consigliabile la registrazione in cartella dei principali dati clinici soggettivi (ed oggettivi, nel caso del range of motion), quali ad esempio:

1. *Capacità masticatoria (0-10)*: capacità di masticare il cibo da un minimo di 0 (impossibilità a masticare e sola assunzione di cibi semiliquidi) ad un massimo di 10 (capacità masticatoria ottimale di qualsiasi cibo).

2. *Dolore alla masticazione e dolore a riposo (0-10)*: presenza/assenza di dolore durante i normali movimenti masticatori o a riposo da un minimo di 0 (assenza di dolore) ad un massimo di 10 (dolore insopportabile).
3. *Grado di limitazione funzionale (0-4)*: assenza di limitazione funzionale (0) o presenza di lieve (1), moderata (2), severa (3), invalidante (4) limitazione funzionale.
4. *Misurazione dei valori di funzionalità mandibolare* (apertura spontanea, apertura forzata, lateralità destra, lateralità sinistra e protrusione).

L'iniezione del farmaco ricostituito deve essere eseguita usando un ago sterile di misura 27-30 gauge/0,40-0,30 mm (Fig 10.5), previa accurata disinfezione del sito di iniezione con controllo anatomico-topografico e/o guida ecografica (Fig 10.6). Dal punto di vista dell'ese-



Fig 10.5 Strumentario necessario per l'infiltrazione di tossina botulinica BTX-A (Botox®, Allergan, Irvine, CA, USA).

cuzione tecnica, è molto importante infiltrare il muscolo in posizione rilassata, dopo averne identificato il decorso facendo eseguire al paziente una contrazione specifica per il muscolo da infiltrare (es: serrare i denti per identificare il massetere ed il temporale). L'infiltrazione deve essere eseguita nell'area più prominente del muscolo, secondo uno schema di punti multipli a minima distanza basato sull'orientamento del muscolo. Il protocollo di trattamento solitamente impiegati per i muscoli masticatori prende come riferimento le infiltrazioni intramuscolari con Botox® per un totale di 100 U per paziente da effettuarsi in un'unica seduta, secondo il seguente schema:

1. 30 U per lato al muscolo massetere (4 infiltrazioni per lato) (Fig 10.7).
 2. 20 U per lato al muscolo temporale anteriore (3 infiltrazioni per lato) (Fig 10.8, 10.9).
- Iniezioni ancillari, ove necessario sulla base della diagnosi clinica e mai con un dosaggio superiore a 10 U, possono essere eseguite in sede intra-orale (nell'area masseterina e nell'area dello pterigoideo esterno) (Fig 10.10, 10.11) e nei muscoli cervicali (identificando il fascio principale del muscolo sternocleidomastoideo) (Fig 10.12).

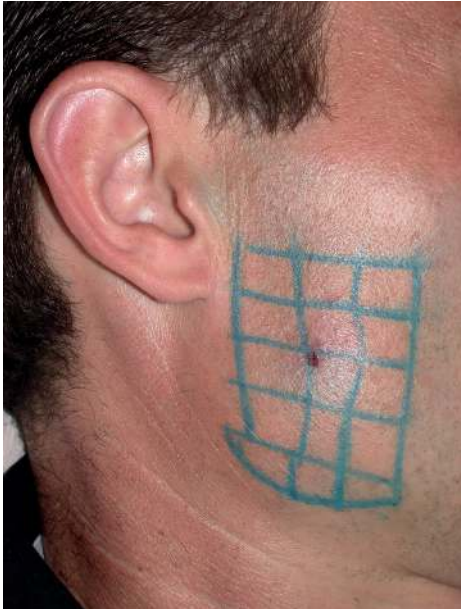


Fig 10.6 Un guida topografica è fondamentale per visualizzare i diversi siti di infiltrazione all'interno dello stesso muscolo.



Fig 10.7 Il pattern di infiltrazione del muscolo massetere prevede uno schema di punti multipli con una distribuzione simile a quella di una scacchiera con quadrati interni di circa 2 cm di lato.



Fig 10.8 Lo schema di infiltrazione del muscolo temporale prevede un disegno simile a quello di una piramide inversa con apice inferiore.



Fig 10.9 Durante l'infiltrazione del muscolo temporale è fondamentale tenersi a distanza di sicurezza (es: mai avvicinarsi a meno di un centimetro) dal perimetro dell'orbita oculare, in modo da ridurre al minimo i rischi di effetti collaterali a carico dei muscoli periorbicolari con conseguente ptosi palpebrale.



Fig 10.10 Infiltrazione del muscolo pterigoideo esterno eseguita per via intraorale.



Fig 10.11 A causa della frequenza di dolorabilità da ipertono dello pterigoideo esterno nei pazienti serratori, l'infiltrazione di tale muscolo con tossina botulinica può trovare un razionale d'impiego che merita di essere verificato in future ricerche. In via preliminare, alcuni autori hanno addirittura proposto tale approccio come trattamento mirato alla risoluzione della dislocazione discale dell'ATM.



Fig 10.12 In ambiti extra-odontoiatrici, lo sternocleidomastoideo è il muscolo più frequentemente infiltrato con BTX-A.

CONCLUSIONI

Ad oggi, non vi è alcun dubbio che l'impiego della tossina botulinica come potenziale approccio terapeutico volto alla riduzione dell'ipertono e delle algie a carico dei muscoli masticatori debba essere considerata una strategia da sottoporre a verifica di efficacia clinica. Allo stesso modo, l'inclusione della trattazione di questo approccio in un testo specifico per odontoiatri può far storcere il naso ai puristi della settorialità di competenze, in quanto i limiti "territoriali" dell'odontoiatria nel trattamento delle patologie di propria competenza (quale indubbiamente è il bruxismo) dovrà essere specificamente definito in un prossimo futuro.

La scelta di includere ugualmente un capitolo dedicato alla tossina botulinica è stata dunque basata sul presupposto di preparare un'opera "completa" sul bruxismo, in cui i più svariati risvolti clinici e di ricerca si fondano insieme nell'interesse di aggiornare l'odontoiatra su tutti gli aspetti del bruxismo. Nel presente capitolo, i limiti razionali ed applicativi di una terapia con tossina botulinica nel bruxismo sono stati approfonditamente discussi, con l'intento di riuscire a riassumere le attuali (scarse) conoscenze e fornire le basi per ricerche future.

BIBLIOGRAFIA

1. Isturiz RE, Torres J, Besso J. Global distribution of infectious diseases requiring intensive care. *Crit Care Clin* 2006; 22(3): 469-88, ix.
2. Cai S, Singh BR, Sharma S. Botulism diagnostics: from clinical symptoms to in vitro assays. *Crit Rev Microbiol* 2007; 33(2): 109-25.
3. Horowitz BZ. Botulinum toxin. *Crit Care Clin* 2005; 21(4) :825-39, viii.
4. Davis LE. Botulinum toxin: from poison to medicine. *West J Med* 1993; 158: 25-9.
5. Huang W, Foster JA, Rogachefsky AS. Pharmacology of botulinum toxin. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 249-59.
6. Francisco GE, Tan H, Green M. Do botulinum toxins have a role in the management of neuropathic pain? A focused review. *Am J Phys Med Rehabil* 2012; 91:899-909.
7. NIH Panel. Clinical use of botulinum toxin. *NIH Consens Statement* 1990 Nov 12-14; 8:1-20.
8. Jankovic J, Brin M. Therapeutic uses of botulinum toxin. *N Engl J Med* 1991; 324: 1186-94.
9. Thant ZS, Tan EK. Emerging therapeutic applications for botulinum toxin. *Med Sci Monit* 2003; 2: 40-8.
10. Lange O, Bigalke H, Dengler R, Wegner F, deGroot M, Wohlfarth K. Neutralizing antibodies and secondary therapy failure after treatment with botulinum toxin type A: much ado about nothing? *Clin Neuropharmacol* 2009; 32:213-8.
11. Naumann M, Carruthers A, Carruthers J, Aurora SK, Zafonte R, Abu-Shakra S, Boodhoo T, Miller-Messana MA, Demos G, James L, Beddingfield F, VanDenburgh A, Chapman MA, Brin MF. Meta-analysis of neutralizing antibody conversion with onabotulinumtoxinA (BOTOX®) across multiple indications. *Mov Disord* 2010; 25:2211-8.
12. Dressler D, Wohlfahrt K, Meyer-Rogge E, Wiest L, Bigalke H. Antibody-induced failure of botulinum toxin a therapy in cosmetic indications. *Dermatol Surg* 2010; 36 Suppl 4: 2182-7.
13. Tsui JK, Eisen A, Stoessel AJ, Calne S, Calne DB. Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Lancet*, 1986; 2: 245-7.
14. Jankovic J, Schwartz K. Botulinum toxin injections for cervical dystonia. *Neurology* 1990; 40: 277-80.
15. Aoki KR. Pharmacology and immunology of botulinum toxin serotypes. *J Neurol*, 2001; 248(Suppl 1): 3-10.
16. Aoki KR. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neurotoxicology* 2005; 26: 785-93.

17. Svensson P, Graven-Nielsen T, Matre D, Arendt-Nielsen L. Experimental muscle pain does not cause long-lasting increases in resting electromyographic activity. *Muscle Nerve* 1998; 21: 1382-9.
18. Svensson P, Wang K, Sessle BJ, Arendt-Nielsen L. Associations between pain and neuromuscular activity in the human jaw and neck muscles. *Pain* 2004; 109: 225-32.
19. Manfredini D, Cocilovo F, Favero L, Ferronato G, Tonello S, Guarda-Nardini L. Surface electromyography of jaw muscles and kinesiographic recordings: diagnostic accuracy for myofascial pain. *J Oral Rehabil* 2011; 38: 791-9.
20. Carruthers A, Langtry JA, Carruthers J, Robinson G. Improvement of tension-type headache when treating wrinkles with botulinum toxin A injections. *Headache*, 1999; 39: 662-5.
21. Schulte-Mattler WJ, Wieser T, Zierz S. Treatment of tension-type headache with botulinum toxin: a pilot study. *Eur J Med Res* 1999; 4: 183-6.
22. Rollnik JD, Tanneberger O, Schubert M, Schneider U, Dengler R. Treatment of tension-type headache with botulinum toxin type A: a double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2000; 40: 300-5.
23. Schmitt WJ, Slowey E, Fravi N, Weber S, Burgunder JM. Effect of botulinum toxin A injections in the treatment of chronic tension-type headache: a double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2001; 41: 658-64.
24. Silbertstein SD, Gobel H, Jensen R, Elkind AH, Degryse R, Walcott JM, Turkel C. Botulinum toxin type A in a prophylactic treatment of chronic tension-type headache: a multicentre, double-blind, randomized placebo-controlled, parallel-group study. *Cephalalgia* 2006; 26: 790-800.
25. Brin MF, Swope DM, O'Brain C. Botox for migraine: double-blind, placebo-controlled region-specific evaluation. *Cephalalgia* 2000; 421-2.
26. Binder WJ, Brin MF, Blitzer A, Schoenrock LD, Pogoda JM. Botulinum toxin type A (BOTOX) for treatment of migraine headaches: an open-label study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123: 669-76.
27. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, Diener HC, Brin MF; PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: results from the double blind, randomized placebo-controlled phase of the preempt 1 trial. *Cephalalgia* 2010; 30:793-803.
28. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, Silberstein SD, Brin MF; PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: results from the double blind, randomized placebo-controlled phase of the preempt 2 trial. *Cephalalgia* 2010; 30:804-14.
29. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, Silberstein SD, Brin MF; PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: pooled results from the double blind, randomized, placebo-controlled phases of the preempt clinical program. *Headache* 2010; 50:921-36.
30. Wheeler AH, Goolkasian P, Gretz SS. A randomized, double-blind, prospective pilot study of botulinum toxin injection for refractory, unilateral, cervicothoracic, paraspinal, and myofascial pain syndrome. *Spine* 1998; 23: 1662-6.
31. Freund BJ, Schwartz M. Treatment of chronic cervical-associated headache with botulinum toxin A: a pilot study. *Headache* 2000a; 40: 231-6.
32. Manfredini D, Guarda-Nardini L. Botulinum toxin in the treatment of bruxism. In: Paesani D (Ed). *Bruxism: theory and practice*. Quintessence Publishing 2010: 467-476.
33. Acquadro M, Borodic G. Treatment of myofascial pain with botulinum A toxin. *Anesthesiology* 1994; 80: 705-6.
34. Cheshire WP, Abashian SW, Mann JD. Botulinum toxin in the treatment of myofascial pain syndrome. *Pain* 1994; 59: 65-9.
35. Porta M. A comparative trial of botulinum toxin type A and methylprednisolone for the treatment of myofascial pain syndrome and pain from chronic muscle spasm. *Pain* 2000; 85: 101-5.
36. Freund B, Schwartz M, Symington JM. The use of botulinum toxin for the treatment of temporomandibular disorders: preliminary findings. *J Oral Maxillofac Surg* 1999; 57(8): 916-20.
37. Freund B, Schwartz M, Symington JM. Botulinum toxin: new treatment for temporomandibular disorders. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000; 38(5): 466-71.



38. Von Lindern JJ. Type A botulinum toxin in the treatment of chronic facial pain associated with temporomandibular dysfunction. *Acta Neurol Belg* 2001; 101(1): 39-41.
39. Nixdorf DR, Heo G, Major PW. Randomized controlled trial of botulinum toxin A for chronic myogenous orofacial pain. *Pain* 2002; 99: 465-73.
40. Ernberg M, Hedenberg-Magnusson B, List T, Svensson P. Efficacy of botulinum toxin type A for treatment of persistent myofascial TMD pain: a randomized, controlled, double-blind multicenter study. *Pain* 2011; 152: 1988-96.
41. Song PC, Schwartz J, Blitzer A. The emerging role of botulinum toxin in the treatment of temporomandibular disorders. *Oral Dis* 2007; 13(3): 253-60.
42. Ihde SK, Konstantinovic VS. The therapeutic use of botulinum toxin in cervical and maxillofacial conditions: an evidence-based review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 104(2): e1-11.
43. Tan EK, Jankovic J. Treating severe bruxism with botulinum toxin. *J Am Dent Assoc* 2000; 131: 211-6.
44. See SJ, Tan EK. Severe amphetamine-induced bruxism: treatment with botulinum toxin. *Acta Neurol Scand* 2003; 107: 161-3.
45. Pidcock FS, Christensen JR. Treatment of severe post-traumatic bruxism with botulinum toxin-A: Case Report. *J Oral Maxillofac Surg* 2002 60: 115-7.
46. Guarda-Nardini L, Manfredini D, Salamone M, Salmaso L, Tonello S, Ferronato G. Efficacy of botulinum toxin in treating myofascial pain in bruxers: placebo controlled pilot study. *Cranio* 2008, Apr. 26 (2) :126-35.
47. Guarda-Nardini L, Stecco A, Stecco C, Masiero S, Manfredini D. Myofascial pain of the jaw muscles: comparison of short-term effectiveness of botulinum toxin injections and fascial manipulation technique. *Cranio* 2012; 30: 95-102.
48. Odergren T, Hjaltason H, Kaakkola S, Solders G, Hanko J, Fehling C, Marttila RJ, Lundh H, Gedin S, Westergren I, Richardson A, Dott C, Cohen H. A double blind, randomised, parallel group study to investigate the dose equivalence of Dysport and Botox in the treatment of cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64:6-12.
49. Park J, Lee MS, Harrison AR. Profile of Xeomin® (incobotulinumtoxinA) for the treatment of blepharospasm. *Clin Ophthalmol* 2011 5:725-732.
50. Ravenni R, De Grandis D, Mazza A. Conversion ratio between Dysport® and Botox® in clinical practice: an overview of available evidence. *Neurol Sci.* 2013 Jul;34(7):1043-8.
51. Roggenkamper P, Jost WH, Bihari K, Comes G, Grafe S; NT 201 Blepharospasm Study Team. Efficacy and safety of a new Botulinum Toxin Type A free of complexing proteins in the treatment of blepharospasm. *J Neural Transm* 2006 113:303-12.
52. Benecke R, Jost WH, Kanovsky P, Ruzicka E, Comes G, Grafe S. A new botulinum toxin type A free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia. *Neurology* 2005; 64: 1949-51.
53. Lange DJ, Rubin M, Greene PE, Kang UJ, Moskowitz CB, Brin MF, Lovelace RE, Fahn S. Distant effects of locally injected botulinum toxin: a double-blind study of single fiber EMG changes. *Muscle Nerve* 1991; 14:672-5.
54. Olney RK, Aminoff MJ, Gelb DJ, Lowenstein DH. Neuromuscular effects distant from the site of botulinum neurotoxin injection. *Neurology* 1988; 38: 1780-3.