



DR.LIPBEAUTY

## *La Tossina Botulinica*

# LA TOSSINA BOTULINICA

Negli ultimi cinquant'anni, il *Clostridium botulinum* è diventato famoso per la sua capacità di produrre le neurotossine botuliniche. Ciascuno dei sette sierotipi di questo batterio (A, B, C, D, E, F e G) produce una forma unica di proteina dall'alto peso molecolare di 150.000 dalton

(anch'essa designata da A a G). La tossina botulinica A è commercialmente disponibile come Botox™ (Allergan, Inc) e Dysport™ (Speywood, Regno Unito). La tossina botulinica B è commercializzata come Myobloc™ (Elan Pharmaceuticals) in USA e Neurobloc™ (Elan Pharmaceuticals) in Europa.

# MECCANISMO di AZIONE

Tutte le tossine botuliniche hanno una modalità d'azione simile, ovvero interferiscono con la trasmissione di impulsi nervosi, inibendo il rilascio dell'acetilcolina: un neurotrasmettitore che trasferisce gli impulsi nervosi dal

sistema centrale a quello periferico.

L'effetto è duraturo ma anche reversibile, poiché nuovi terminali nervosi germogliano a sostituire quelli precedentemente inibiti.

La tossina botulinica agisce a livello della giunzione neuromuscolare (placca motrice) bloccando il rilascio e gli effetti dell'acetilcolina, responsabile della neurotrasmissione sia a livello di Sistema Nervoso Centrale (SNC), sia a livello di Sistema Nervoso Periferico (SNP). L'acetilcolina normalmente viene rilasciata nello spazio sinaptico grazie ad un potenziale d'azione che percorrendo l'assone del neurone, a livello della terminazione ultima dell'arborizzazione finale dell'assone, determina l'apertura dei canali del calcio.

Gli ioni calcio penetrano all'interno del bottone sinaptico e avviano il processo di rilascio dell'acetilcolina nello spazio

sinaptico dove essa agisce su dei recettori specifici (ACh-receptors), localizzati sulla membrana cellulare post-sinaptica della cellula muscolare. Interagendo con gli ACh-receptors il neurotrasmettitore realizza i suoi effetti determinando danno inizio alla contrazione muscolare.

Subito dopo, l'acetilcolina viene idrolizzata dall'acetilcolinesterasi. Inibendo il rilascio dell'acetilcolina la tossina botulinica interferisce con l'impulso nervoso e determina una paralisi flaccida dei muscoli caratteristica. La tossina botulinica è, in effetti, un vero e proprio miorilassante.



# BIOCHIMICA DELLA TOSSINA BOTULINICA

Si tratta di un polipeptide a catena doppia, costituita da una catena pesante e da una catena leggera. La catena pesante è legata alla catena leggera tramite ponti di solfuro. È stato accertato che le due catene che costituiscono l'organizzazione molecolare della tossina botulinica svolgono funzioni diverse. La catena pesante si lega a un recettore presente sulla membrana cellulare del bottone sinaptico, il recettore SV2, e inizia una invaginazione della membrana stessa e quindi il cosiddetto fenomeno dell'endocitosi, grazie al quale la tossina botulinica penetra all'interno del bottone sinaptico. Una volta penetrata all'interno del bottone sinaptico la tossina botulinica libera la catena leggera che può svolgere la sua funzione di proteasi capace di idrolizzare le proteine del complesso SNARE (SNAP-25, syntaxina,

sinaptobrevina) della giunzione neuromuscolare impedendo il rilascio dell'acetilcolina dalle vescicole sinaptiche. Le proteine del complesso SNARE svolgono, a livello di placca motrice, un ruolo determinante per il rilascio dell'acetilcolina perché favoriscono la fusione tra la membrana delle vescicole sinaptiche in cui si trova immagazzinata l'acetilcolina e la membrana del bottone sinaptico. La proteina che viene idrolizzata è la SNAP-25 e in tal modo è resa impossibile la fusione tra la membrana delle vescicole sinaptiche in cui è stipata l'acetilcolina e la membrana del bottone sinaptico ed è per questo motivo finale che l'acetilcolina non può essere rilasciata nello spazio sinaptico della placca motrice e si viene a determinare la caratteristica paralisi flaccida dei muscoli trattati.

# BIOCHIMICA DELLA TOSSINA BOTULINICA

## AUTORIZZAZIONE DELLA TOSSINA BOTULINICA TIPO A

La BoNT-A è approvata in Italia per le seguenti indicazioni:

- spasticità focale;
- deformità dinamica del piede equino dovuta a spasticità in pazienti pediatrici deambulanti con paralisi cerebrale, di età  $\geq 2$  anni;
- disabilità della mano o del polso dovuta a ictus;
- blefarospasmo;
- emispasmo facciale e distonie focali associate;
- torcicollo spasmodico;
- trattamento delle rughe glabellari e delle rughe perioculari;
- iperidrosi primaria persistente e severa delle ascelle che interferisce con le normali attività quotidiane ed è resistente al trattamento topico;

# OFTALMOLOGIA

Il botulino è usato per la prima volta per il trattamento di malattie umane, nel 1968, dai dottori Alan Scott e Edward Schantz.

Negli anni '60, il Dott. Scott, oftalmologo presso la Smith-Kettlewell Eye Research Institute di San Francisco, inizia a indagare nuove sostanze da iniettare nei muscoli iperattivi coinvolti dallo strabismo, come alternativa alla chirurgia convenzionale.

La sua intenzione è quella di trovare una sostanza che possa bloccare la neurotrasmissione e ridurre l'attività muscolare. Sebbene diverse soluzioni vengano testate nelle scimmie con

strabismo indotto chirurgicamente, il Dott. Scott non trova nessun risultato di successo, fino a quando non si avvicina al Dott. Schantz e ai suoi studi sulla tossina botulinica.

Nel 1978, al Dott. Scott viene dato il permesso dalla FDA di iniettare la tossina botulinica per la cura dello strabismo, in volontari umani.

Ad oggi, le indicazioni terapeutiche circa la tossina botulinica A e l'uso in oftalmologia includono: blefarospasmo, strabismo e altre condizioni di iperattività muscoli extraoculari. Le dosi sono in genere inferiori a 30 U.

# NEUROLOGIA

Mentre gli oftalmologi di tutto il mondo iniziano a iniettare la tossina botulinica nei piccoli muscoli oculari, per lo strabismo, altri specialisti e chirurghi iniziano le proprie indagini sull'uso della tossina botulinica sull'uomo.

I neurologi riconoscono che iniezioni di tossina botulinica possono essere efficaci anche nei gruppi di muscoli più grandi, per bloccare la neurochimica della contrazione muscolare involontaria.

Negli anni '80, la tossina botulinica è utilizzata per correggere i tremori e gli spasmi del viso, delle palpebre, del tronco

e degli arti. Nel 1989, la FDA approva il trattamento con la tossina botulinica A per le contrazioni muscolari involontarie, lo strabismo, il blefarospasmo e lo spasmo emifacciale.

Oggi le tossine botuliniche A e B vengono utilizzate anche off-label in neurologia per trattare il torcicollo, quasi tutte le forme di distonie, spasticità, tremori, disturbi vocali, paralisi cerebrale infantile, disturbi gastrointestinali, tensione ed emicrania, e sindromi dolorose.

Possono essere utilizzate dosi fino a 300 U, a seconda delle dimensioni dei gruppi muscolari e dell'area di trattamento.

# DERMATOLOGIA

Dagli anni '90, il Botox diventa ben noto al pubblico come strumento di miglioramento cosmetico.

La storia del suo utilizzo in dermatologia è familiare a molti canadesi. Nel 1987, l'oculista Jean Carruthers osserva che le rughe di espressione dei suoi pazienti scompaiono dopo l'uso della tossina botulinica A per il blefarospasmo.

La dottoressa Carruthers condivide le sue osservazioni con il marito, il Dott. Alastair Carruthers, dermatologo. Insieme, i Carruthers scoprono un trattamento cosmetico che rivoluziona il campo delle procedure di medicina estetica.

Dal 1992, la coppia canadese promuove l'uso di Botox attraverso campagne educative e formative.

Nel 1996, pubblicano il primo articolo sull'uso del Botox per scopi cosmetici,<sup>22</sup> e anche un altro gruppo della Columbia University osserva applicazioni simili, sebbene i loro risultati

siano pubblicati più tardi.

Oggi, la tossina botulinica è utilizzata in dermatologia per il trattamento del cipiglio glabellare verticale e delle linee orizzontali della fronte, rughe da danno attinico, linee cantali laterali (zampe di gallina), slargamento nasale, elevazione o modellatura delle sopracciglia, asimmetria facciale, pieghe del labbro superiore e fossette sul mento.

Alcuni rapporti della metà degli anni '90 hanno anche descritto il Botox come altamente efficace per iperidrosi dell'ascella, dei palmi delle mani e delle piante dei piedi, e come un utile farmaco aggiuntivo combinato con laser resurfacing per altre procedure cosmetiche. Le dosi vanno da 3 U per piccoli muscoli del viso e fino a 300 U per il trattamento di aree più ampie, come quelle dell'iperidrosi.

# REAZIONI AVVERSE e CONTROINDICAZIONI

L'insorgenza di eventuali complicanze è sempre e comunque un evento transitorio e completamente reversibile.

Dall'analisi della letteratura disponibile, non è stato riscontrato alcun episodio di morte o pericoli gravi per la salute associati all'uso della tossina botulinica, né effetti

permanenti rilevabili clinicamente.

Se utilizzata in modo appropriato, nel rispetto delle indicazioni approvate e delle dosi raccomandate, la BoNT-A determina una bassa incidenza di complicazioni con severità moderata.

## REAZIONI AVVERSE GENERALI

come nausea; fatica; malessere generale; sintomi influenzali; rash cutanei; sapore metallico in bocca; reazioni allergiche; shock anafilattico (effetto descritto di recente, ma di rarissima evenienza, è dovuto alla quota di albumina che alcuni preparati contengono e non differisce da quanto può accadere con tutti i preparati iniettabili che contengono tale proteina)(1,2).

fastidio nel punto di iniezione; edema; eritema; ecchimosi (il livido è l'effetto più frequente dovuto all'entrata dell'ago nel derma e la rottura di un piccolo capillare); emicrania (non è infrequente e può iniziare 2-3 ore dopo l'iniezione e durare per circa 6 ore); diplopia (visione doppia); blefaroptosi (discesa della palpebra o ptosi palpebrale); discesa del sopracciglio.

## CONTROINDICAZIONI

- Ipersensibilità accertata a ciascun componente della formulazione ( tossina botulinica, albumina umana, cloruro di sodio).
- In casi di disordini generali dell'attività muscolare (miastenia gravis e la sindrome di Lambert-Eaton).
- In pazienti in trattamento con antibiotici aminoglicosidici, ciclosporine
- In pazienti in trattamento con miorilassanti, bloccanti dei canali del calcio, solfato di magnesio, lincosamidi, farmaci anticolinergici
- In presenza di infezioni o infiammazioni a livello del sito di inoculazione.
- In gravidanza e allattamento.

### Bibliografia

- 1 - Aoki KR, Guyer B. Botulinum toxin type A and other botulinum toxin serotypes: a comparative review of biochemical and pharmacological actions. Eur J Neurol 2001;8 (Suppl 5):21-9.
- 2 - Mahant N, Clouston PD, Lorentz IT. The current use of botulinum toxin. J Clin Neurosci 2000;7(5):389-94.
- 3 - Shapiro RL, Hatheway C, Swerdlow DL. Botulism in the United States: a clinical and epidemiologic review. Ann Intern Med 1998;129(3):221-8.
- 4 - Schantz EJ, Johnson EA. Botulinum toxin: the story of its development for the treatment of human disease. Perspect Biol Med 1997;40(3): 317-27.
- 5 - Spencer JM. Botulinum toxin B: the new option in cosmetic injection. J Drugs Dermatol 2002;1(1):17-22.
- 6 - Callaway JE, Arezzo JC, Grethlein AJ. Botulinum toxin type B: an overview of its biochemistry and preclinical pharmacology. Semin Cutan Med Surg 2001;20(2):127-36.
- 7 - Setler PE. Therapeutic use of botulinum toxins: background and history. Clin J Pain 2002;18(Suppl 6):S119-24.
- 8 - Jankovic J, Brin MF. Botulinum toxin: historical perspective and potential new indications. Muscle Nerve Suppl 1997;6:S129-45.
- 9 - Erbguth FJ, Naumann M. Historical aspects of botulinum toxin: Justinus Kerner (1786-1862) and the 'sausage poison'. Neurology 1999; 53(8):1850-3.
- 10 - Torrens JK. Clostridium botulinum was named because of association with 'sausage poisoning'. BMJ 1998;316(7125):151.
- 11 - Erbguth FJ, Naumann M. On the first systematic descriptions of botulism and botulinum toxin by Justinus Kerner (1786-1862). J Hist Neurosci 2000;9(2):218-20.
- 12 - Erbguth FJ. Historical note on the therapeutic use of botulinum toxin in neurological disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1996;60(2):151.
- 13 - Gunn RA. Botulism: from van Ermengem to the present. A comment. Rev Infect Dis 1979;1(4):720-1.
- 14 - van Ermengem E. Classics in infectious diseases. A new anaerobic bacillus and its relation to botulism. Rev Infect Dis 1979;1(4):701-19. (Originally published as 'Ueber einen neuen anaeroben Bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus' in Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten 1897;26:1-56.)
- 15 - Sotos JG. Botulinum toxin in biowarfare. JAMA 2001;285(21):2716.
- 16 - Lamb A. Biological weapons: the facts not the fiction. Clin Med 2001;1(6):502-4.
- 17 - Snipe PT, Sommer H. Studies on botulinus toxin. 3. Acid preparation of botulinus toxin. J Infect Dis 1928;43:152-60.
- 18 - Klein AW. Cosmetic therapy with botulinum toxin. Anecdotal memoirs. Dermatol Surg 1996;22(9):757-9.
- 19 - Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. Invest Ophthalmol 1973;12(12):924-7.
- 20 - Binder WJ, Brin MF, Blitzer A, Pogoda JM. Botulinum toxin type A (BOTOX) for treatment of migraine. Semin Cutan Med Surg 2001;20(2):93-100.
- 21 - Verheyden J, Blitzer A, Brin MF. Other noncosmetic uses of BOTOX. Semin Cutan Med Surg 2001;20(2):121-6.
- 22 - Carruthers A, Kiene K, Carruthers J. Botulinum A exotoxin use in clinical dermatology. J Am Acad Dermatol 1996;34(5 Pt 1):788-97.
- 23 - Carruthers A, Carruthers J. History of the cosmetic use of Botulinum A exotoxin. Dermatol Surg 1998;24(11):1168-70.
- 24 - Klein AW, Glogau RG. Botulinum toxin: beyond cosmetics. Arch Dermatol 2000;136(4):539-41.
- 25 - Carruthers J, Carruthers A. The adjunctive usage of botulinum toxin. Dermatol Surg 1998;24(11):1244-7.
- 26 - Carruthers A, Carruthers J. Clinical indications and injection technique for the cosmetic use of botulinum A exotoxin. Dermatol Surg 1998;24(11):1189-94.

Dr.Lipbeauty® • +39 366 1133830 • info@lipbeauty.it • www.lipbeauty.it

Le informazioni contenute nel presente documento sono a puro scopo informativo generico. Questo documento e tutte le informazioni in esso contenute non costituiscono: 1) il consiglio del medico 2) una valutazione o 3) una consultazione. Né tale corrispondenza deve essere considerata come un sostituto di una valutazione medica formale e / o una consultazione del medico. Inoltre, le informazioni e la corrispondenza contenute in eventuali e-mail, sms o chat sui portali social, tra cui tutte le risposte, non sono e non creeranno un rapporto formale medico-paziente. I potenziali pazienti che desiderano una consultazione formale sono invitati a chiamare per un appuntamento.

I contenuti presenti su questo non possono essere copiati, riprodotti, pubblicati o redistribuiti perché appartenenti all'autore stesso. È vietata la copia e la riproduzione dei contenuti in qualsiasi modo o forma. La diffusione, la distribuzione e/o la copia del documento o di parte di esso, trasmesso da parte di qualsiasi soggetto diverso dal destinatario è proibita, sia ai sensi dell'art.616 C.P., Che ai sensi del d.Lgs. N. 196/2003. È vietata la pubblicazione e la redistribuzione dei contenuti non autorizzata espressamente dall'autore.

Copyright© 2016 - Dr.Lipbeauty® - www.lipbeauty.it®. All rights reserved

