

Toxina botulínica: un nou tractament per a les distonies focals i l'espasme hemifacial

M.J. Martí i E. Tolosa

Servei de Neurologia.
Hospital Clínic i Provincial.
Facultat de Medicina. Barcelona.

La teràpia amb toxina botulínica (TB), fàrmac a hores d'ara encara experimental, ha suposat per a milers de persones afectes de síndrome distònica una finestra oberta a l'esperança. Des que el Dr. Alan Scott la va usar per primer cop per tractar l'estrabisme¹ s'ha aplicat, la majoria de les vegades amb èxit, en les distonies focals i multifocals.

La TB actua bloquejant a nivell pre-sinàptic l'alliberament de l'acetilcolina a la placa motora, causant una parèsia transitòria de la musculatura on s'injecta². Actualment es coneixen cinc tipus diferents de toxina, essent la de tipus A la que s'empra per al tractament de l'estrabisme i les distonies focals. Aquesta toxina es troba liofilitzada, sense preservatiu, cal emmagatzemar-la a -20 °C, i s'ha de diluir en sèrum salí normal immediatament abans d'injectar-la. La quantitat de toxina s'expressa en unitats, cadascuna de les quals equival a la dosi letal 50 (DL50) per al ratolí. La toxina s'injecta a la musculatura afecta intramuscularment o subcutània amb una xeringa de tuberculina. Les complicacions o els efectes adversos que resulten del tractament són en la seva major part de tipus local i transitori, relacionats generalment amb inducció d'una parèsia química excessiva, i no s'han observat efectes sistèmics. En alguns pacients als qui s'han administrat injeccions a nivell de la musculatura orbicular de les parpelles (en cas de blefarospasme) s'ha observat una transmissió muscular anormal detectada mitjançant EMG de fibra única a la musculatura del braç³. Malgrat això els pacients no presenten parèsia d'aquesta zona. Les complicacions a llarg termini de la teràpia amb TB no es coneixen: en alguns estudis s'ha detectat la producció d'anticossos, però sense una correlació clínica⁴.

A l'actualitat l'ús de la toxina botulínica en patologia neurològica es troba limitat al tractament de les distonies focals (taula I) i de l'espasme hemifacial. Ambdós cursen amb espasmes musculars prolongats i repetits, que no responen adequadament al tractament farmacològic, en què la cirurgia perifèrica ofereix una millora transitòria amb complicacions que solen ésser inacceptables⁵.

El *blefarospasme distònic* (BSPD) fou la primera distonia focal tractada amb TB i els resultats obtinguts

TAULA I
Distonies focals més freqüents

Blefarospasme distònic
Distonia oro-mandibular
Torticoli espasmòdica
Disfonia espasmòdica
Rampa de l'escrivent

encoratjaren a fer extensiva aquesta modalitat terapèutica a la resta de distonies focals.

El BSPD apareix a l'edat adulta i es caracteritza per la presència de contraccions involuntàries del múscul *orbicularis oculi*, contraccions que comporten un tancament forçat de la parpella, provocant sovint una gran incapacitat per ceguesa funcional del pacient. Com la resta de les distonies focals, el blefarospasme es gairebé sempre idiopàtic, però en alguns casos pot ésser secundari, ja que apareix en el context d'una malaltia vascular (infart del tronc cerebral) o degenerativa (malaltia de Parkinson, paràlisi supranuclear progressiva⁶).

En la nostra experiència, després d'haver tractat amb TB 76 pacients, i al llarg d'un període de 32 mesos, una millora notable s'ha obtingut en el 77 % dels pacients. La dosi mitjana per tractament fou de $27 \pm 5,5$ unitats i la durada de l'efecte terapèutic de 13,7 setmanes (4 a 25). L'única complicació observada ha estat la presència de ptosi palpebral en un 40 % dels tractaments, en la majoria dels casos ha estat unilateral i lleu, i sempre transitòria⁷. Resultats similars, malgrat la manca d'uniformitat quant a dosi, punts d'injecció o mètodes d'avaluació, han estat donats per diferents autors. D'altres complicacions que també poden aparèixer, per ordre de freqüència, són: diplopia, parèsia facial, hematomes locals, ectropi, disfàgia, visió borrosa, disfonia, i dolor al lloc de la injecció. L'*espasme hemifacial* és un altre tipus de moviment anormal que cursa amb blefarospasme i respon de forma espectacular a les injeccions locals de TB^{8, 9}. En la nostra sèrie, a diferència del blefarospasme distònic, la millora s'observa en el 100 % dels pacients (actualment han rebut tractament 40 pacients). Les complicacions també són de tipus local, sobretot amb presència de ptosi, i en ocasions es pot observar una parèsia excessiva de la musculatura facial inferior en injectar la musculatura zigomàtica (11 % a la nostra casuística). Les dosis emprades a nivell de l'orbicular dels ulls són iguals a les usades per al blefarospasme distònic, i la durada mitjana del benefici també és similar (13,8 setmanes).

Correspondència: M.J. Martí.
Servei de Neurologia. Hospital Clínic i Provincial.
C/ Villarroel, 170. 08036 Barcelona.
Ann Med (Barc) 1990;76:201-202.

Aquests resultats hem pogut reproduir-los de manera cega en un estudi placebo-control¹⁰.

A la *torticoli espasmòdica*, segons les dades disponibles de diversos autors, d'un 57 a un 70 % dels pacients presenten una millora continuada amb aquest tractament^{11, 12}. La musculatura a injectar depèn del grau d'inclinació, de rotació o d'hiperextensió que es presenti, però generalment s'inoculen al trapezi, a l'esterno-clido-mastoïdal i al múscul esplènic del cap. Per exemple, en cas de rotació del cap s'injecten l'esterno-clido-mastoïdal contralateral i l'esplènic ipsilateral al moviment del mentó. Les dosis que s'usen són proporcionals a la contracció i massa muscular a injectar, i de l'ordre de 50 o més unitats per múscul.

La durada del benefici terapèutic és de 4 a 16 setmanes, constatant que el dolor es redueix o s'aboleix en tots els pacients. Els efectes adversos inclouen parèsia excessiva de la musculatura del coll i disfàgia (50 % dels pacients injectats) que generalment s'inicia al cap de 2 o 3 dies de la injecció i que es pot perllongar de 2 a 4 setmanes. La recuperació és completa. Nosaltres hem tractat 9 pacients i hem obtingut una millora objectiva en sis (74 %) i subjectiva en vuit. Tots han experimentat un benefici sobre el dolor. La disfàgia hi ha estat present després de dos tractaments sense requerir cap mesura especial¹³.

Quant a la *distonia oro-mandibular* la zona a injectar és la musculatura masseter i temporal, en els pacients que presenten tancament forçat de la mandíbula. Tant la duració del benefici com els dies d'inici de l'efecte són similars a la mitjana dels del tractament per blefarospasme, però en aquest cas la millora s'observa en un nombre més reduït de pacients (60 %). Les complicacions, sempre transitòries, són cefalea (musculatura masseter) i disfàgia o disàrtria, si s'injecta a la zona perilabial^{14, 15}. Tocant a la *disfonia espasmòdica*, distonia de la veu consistent en tancament excessiu de les cordes vocals a l'inici o durant la parla, també es pot beneficiar del tractament amb TB. Una reducció significativa del trastorn s'observa quan s'injecta al múscul tiroaritenoidal. Previ a la injecció es requereix l'examen per un oto-rino-laringòleg amb EMG d'agulla d'injecció, amb identificació precisa de la musculatura. Petites dosis de l'ordre de 2,5-7,5 unitats injectades bilateralment i en múltiples punts són suficients per assegurar un efecte terapèutic, que s'inicia als 3 o 7 dies amb una durada mitjana de 12 setmanes. Les millors respostes clíniques s'observen en pacients amb afectació unilateral de les cordes vocals. Les complicacions, de naturalesa transitòria, són: reducció de la salivació i hipofonia, i en un 80 % dels pacients disfàgia,

especialment als líquids^{14, 16}. La toxina botulínica també s'ha emprat pel tractament de la distonia de l'extremitat, dels dits del peu o de la mà. Cal identificar la musculatura a tractar per mitjà d'EMG i fer-ho posteriorment en dosis dividides. Els millors resultats s'obtenen si la contracció espasmòdica es limita a escasses fibres musculars. Amb altes dosis apareix una reducció del dolor de forma consistent¹⁴.

Atesos els resultats de la literatura i de la nostra pròpia experiència cal concloure que les injeccions amb TB són una teràpia vàlida per a les distonies focals i l'espasme hemifacial, alhora que en representen un progrés. El procediment és simple, ben acceptat pels pacients, la majoria es mostren satisfets amb els resultats, i amb un percentatge de millora molt superior al que s'obté amb el tractament farmacològic o quirúrgic. Ara per ara, doncs, és la millor modalitat terapèutica que se'ls pot oferir.

BIBLIOGRAFIA

1. Scott AB. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. *Trans Am Ophthal Soc* LXXXIX 1981; 734-770.
2. Kao I, Drachman DB, Price BL. Botulinum toxin mechanism of presynaptic blockade. *Science* 1976; 193:1.256-1.258.
3. Sanders DB, Massey EW, Buckley EG. Botulinum toxin for blepharospasm: single fiber EMG studies. *Neurology* 1986; 36:545-547.
4. Lange DJ, Brin N, Warner C, Fahn S, Lovelace RE. Distant effects of local injections of botulinum toxin. *Muscle Nerve* 1987; 10:552-556.
5. Bertrand CM, Molina-Negro P. Selective peripheral nerve denervation in focal dystonia. *Adv Neurol* 1988; 50:637-647.
6. Tolosa E, Martí MJ. Blepharospasm-oro-mandibular dystonia syndrome (Meige's syndrome). Clinical aspects. A: Facial dyskinesias, advances in neurology. Jankovic J, Tolosa E, eds. Nueva York, Raven Press, 1988; 49:73-84.
7. Martí MJ, Tolosa E, Alom J, Ribera G, De la Fuente R. Botulinum toxin therapy for blepharospasm. Experience in 43 patients. *New Trends Clinical Neuropharmacology* 1988; 2(2):121.
8. Martí MJ, Kulisevsky J, Tolosa E. Tratamiento del blefaroespasma distónico y del espasmo hemifacial con toxina botulínica: serie preliminar. *Med Clin (Barc)* 1987; 89:321-323.
9. Tolosa E, Martí MJ, Kulisevsky J. Botulinum toxin injection therapy for hemifacial spasm. Facial dyskinesias. Advances in Neurology. Jankovic J, Tolosa E eds. Nueva York, Raven Press, 1988; 49:470-491.
10. Martí MJ, Tolosa E, Alom J. Botulinum toxin in hemifacial spasm: a double-blind controlled trial. A: Barko D, ed. New trends in clinical neuropharmacology, Jhon Libbey & Co Ltd 1988:304-307.
11. Tsui JK, Eisen A, Stoessel A, Calne S, Calne DB. Double blind studies of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Lancet* 1986; 2:245-246.
12. Stell R, Thompson PD, Marsden CD. Botulinum toxin in spasmodic torticollis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51:920-923.
13. Ribera G, Pujol M, Martí MJ, Tolosa E. Improvement of neck spasms and pain in spasmodic torticollis after local injections of botulinum toxin. Presentat al 7th European Meeting on Clinical Neuropharmacology. Belgrad, Iugoslàvia, Setembre 1989.
14. Brin MF, Fahn S, Moskowitz C et al. Localized injection of botulinum toxin for the treatment of focal dystonia and hemifacial spasm. *Movement Disorders* 1987; 2 (4):237-254.
15. Jankovic J, Orman J. Botulinum A toxin for cranial dystonia: a double-blind placebo controlled study. *Neurology* 1987; 37:616-623.
16. Ludlow CL, Naunton RF, Sedory SE, Schulz GM, Hallet M. Effects of botulinum toxin injections on speech in adductor spasmodic dysphonia. *Neurology* 1988; 38:1.220-1.225.