

Le distonie dell'arto superiore: la diagnosi e il trattamento con tossina botulinica

**3^a Riunione Gruppo di Studio SIN
Rete Italiana Tossina Botulinica
(RITB)**

Roma, 29 Marzo 2019 - ore 10.00
Hotel Domus Nova Bethlem
Via Urbana, 1

Rocco QUATRALE
Dipartimento di Neuroscienze
U.O.C. di Neurologia
Azienda ULSS 3 SERENISSIMA
Venezia Mestre

REGIONE DEL VENETO



ULSS3
SERENISSIMA



DYSTONIA

“Dystonia is a movement disorder characterized by sustained or intermittent muscle contractions causing abnormal, often repetitive, movements, postures, or both.”

“Dystonic movements are typically patterned, twisting, and may be tremulous.”

“Dystonia is often initiated or worsened by voluntary action and associated with overflow muscle activation.”

FOCAL DYSTONIA

“Based on extent of body parts involved, focal hand dystonia (FHD) is a common form of adult onset focal dystonia.

They are usually task specific where the hand has been repeatedly used for a particular activity for a long period of time.

Task specific dystonia is characterized by patients having difficulty in executing a specific activity with otherwise no other difficulties in using hand.

They can virtually arise from any task, can remain task specific or can lose specificity over time.

A common type is writer's cramp, while another is musician's dystonia seen in patients using string instruments or piano.

Other forms include telegraphist's cramp, golfer's yips, and relatively uncommon in hairdressers, surgeons, tailors, and cobblers.”

HAND DYSTONIA

Hystory

Important milestones in the pathogenesis of focal hand dystonia

Authors	Year	Description
Bernardino Ramazzini	1633-1714	Muscle strain in "Scribes and Notaries"
Robert Schumann's	1830	Musician dystonia
Bell	1833	Unexplained loss in fluency and controlled hand movement
	1841	Termed it as "Scrivener's palsy"
Duchenne	1861	Difficulty in manipulating the pen
Gowers WR	1888	"Occupational neurosis"
Babinski	1921	Spasmodic torticollis and writer's cramp are associated
Kinnier Wilson	1940	Combination of psychopathic and neuropathic problem
Sheehy and Marsden	1982	Writer's cramp is a physical illness and a type of focal dystonia rather than a psychological disturbance
Cohen and others	1989	Botulinum toxin therapy used in writer's cramp

HAND DYSTONIA

Pathophysiology

Loss of inhibition

Any particular movement in our body requires a balance between activation of the agonist muscles that are responsible for that movement and simultaneous inhibition of the antagonist muscles that inhibit the movement.

Patients of FHD have been found to have a **loss of reciprocal inhibition at the level of spinal cord causing co-contraction of antagonist muscles** along with the agonist muscles.

Surround inhibition has also been found to be **abnormal** in such patients.

Inhibitory interneurons that use gamma-aminobutyric acid have been found to be **deficient** in such patients.

Abnormal motor programming has been found in patients with FHD.

HAND DYSTONIA

Pathophysiology

Sensory abnormalities

FHD patients have been found to have an enlarged and disorganized somatosensory receptive field.

Sensory retraining in the form of tactile discrimination has been found to reduce the motor symptoms.

The role sensory modulation is further strengthened by the fact that some patients use sensory trick in which their symptoms are improved on touching or holding the affected hand by the contralateral hand.

HAND DYSTONIA

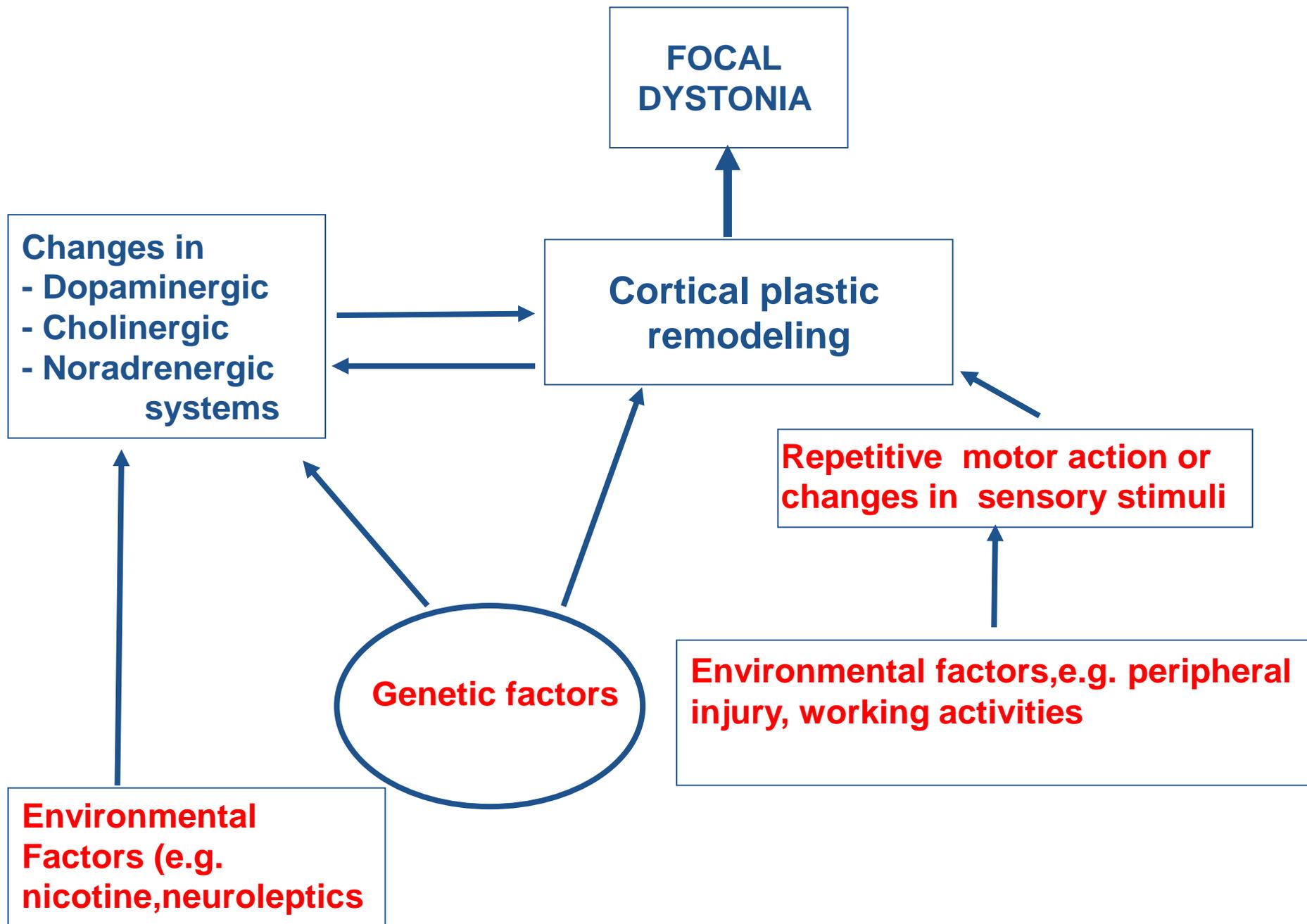
Pathophysiology

Maladaptive plasticity

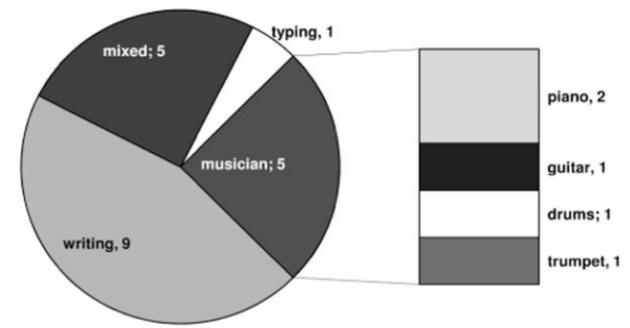
Homeostatic plasticity allows the nervous system to adapt to the dynamic external environment and facilitates learning and memory.

This mechanism has been found to be **abnormal in patients of FHD.**

Neuronal plasticity has been found to be abnormally increased in such patients which could further explain that repetitive movement of a hand can lead to alteration in the sensorimotor maps in the cortex, eventually leading to the development of dystonia.



Distonia d'azione compito-specifica



Mov Disord. 2011 March ; 26(4): 750–753.

La distonia si manifesta durante l'esecuzione di specifiche attività motorie (distonia d'azione compito-specifica):

- ❖ Scrittura (crampo dello scrivano)
- ❖ Suonare uno strumento (crampo del musicista)
- ❖ Battere a macchina (crampo del dattilografo)
- ❖ Giocare a golf (*the "Yips"*)
- ❖ Moltissime altre attività motorie sono state messe in relazione allo sviluppo di movimenti e posture distoniche

Crampo dello scrivano

Epidemiologia

L'incidenza annuale stimata è di 2,7/milione e la prevalenza stimata è di 69/milione (5,4/1000 nella popolazione impiegatizia), anche se questi dati sono senza dubbio sottostimati.

E' comunque verosimile che il crescente uso di macchine da scrivere e di computer sia responsabile di un apparente declino nella frequenza di insorgenza del CS.

L'età d'inizio della sintomatologia varia dagli 8 ai 67 anni anche se l'età media è intorno ai 40 anni. E' più colpito il sesso maschile rispetto a quello femminile (2,5/1).

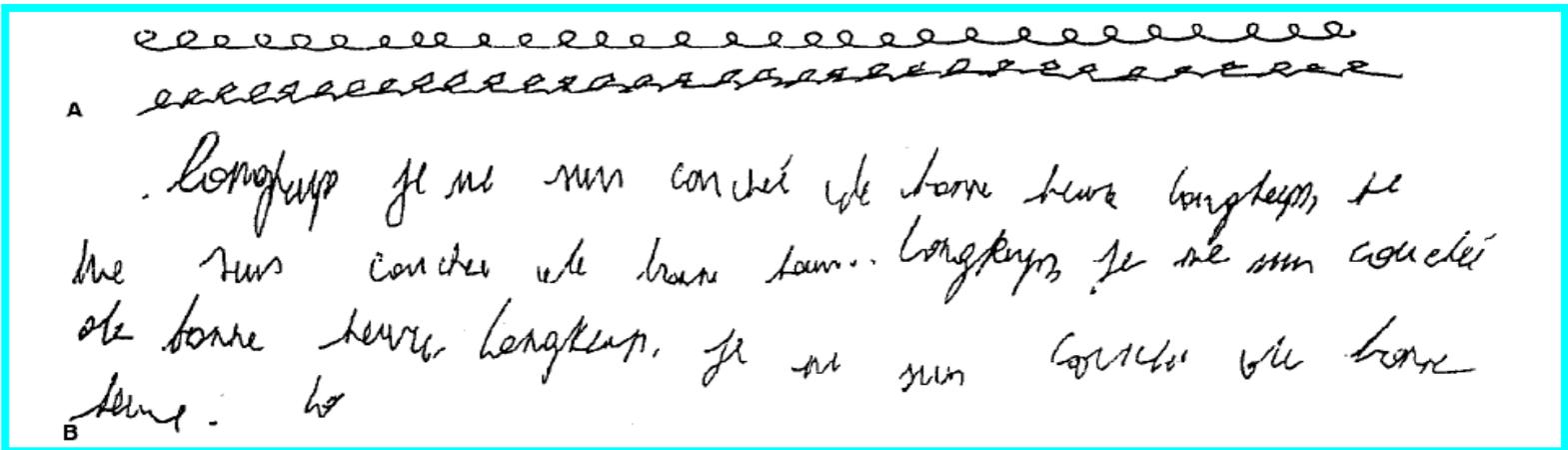
Crampo dello scrivano

Classificazione clinica

(Sheehy e Marsden, Brain 1982)

- ❖ crampo “semplice” (in uno specifico task)
- ❖ crampo “complesso” o “distonico” (in più tasks)
- ❖ crampo “progressivo” (in nuovi tasks)

- ❖ crampo LOCALIZZATO
- ❖ crampo NON LOCALIZZATO



Anamnesi e quadro clinico

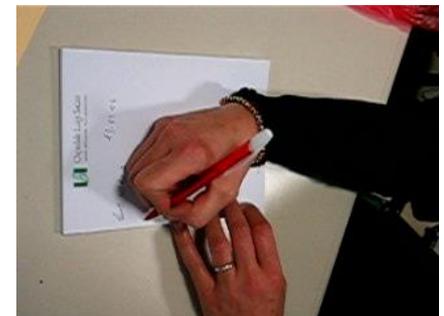
- Caratteristiche della comparsa del disturbo (dopo prolungato compito scritto?)
- Eventuale trauma pregresso all'arto dominante
- Storia familiare di CS, di tremore scritto o di altro disordine del movimento
- Presenza o meno del disturbo unicamente con la scrittura ("task-specific" o "non task-specific")
- Durata del disturbo e andamento (stazionario? progressivo?)
- Caratteristiche generali della difficoltà nella scrittura: rallentamento, eccessivo sforzo, alterazioni calligrafiche, ecc.
- Presenza di discomfort o dolore
- Distribuzione del crampo
- Tipo di posture anomale
- Presenza di tremore o scosse miocloniche
- Possibilità di utilizzo dell'arto non dominante e sua durata prima di eventuale comparsa di CS
- Presenza di "Gesto antagonista"
- Valutazione di movimenti "mirror"

Esame clinico

- Postura di riposo dell'arto dominante
- Tipo di presa della penna
- Esecuzione di compiti di scrittura o di disegni standardizzati su fogli neri o bianchi
- Latenza di comparsa del disordine dall'inizio del compito scrittorio
- Valutazione di altri compiti motori non scrittori
- Palpazione dei muscoli apparentemente coinvolti nel CS
- Esame completo per escludere disordini del movimento più complessi o in generali disordini neurologici concomitanti

Crampo dello scrivano: alterazioni più frequenti durante la scrittura

- ❖ Le dita esercitano una pressione eccessiva sulla penna
- ❖ Flessione del polso
- ❖ Estensione del polso
- ❖ Flessione del pollice e dell'indice
- ❖ Elevazione del gomito
- ❖ Pronazione del polso
- ❖ Tendenza a perdere la penna
- ❖ Abduzione del pollice
- ❖ Estensione dell'indice
- ❖ Supinazione del polso
- ❖ Tremore posturale
- ❖ Riduzione movimenti pendolari dell'arto
- ❖ Fatica, senso di tensione, dolore (sindrome del tunnel carpale)



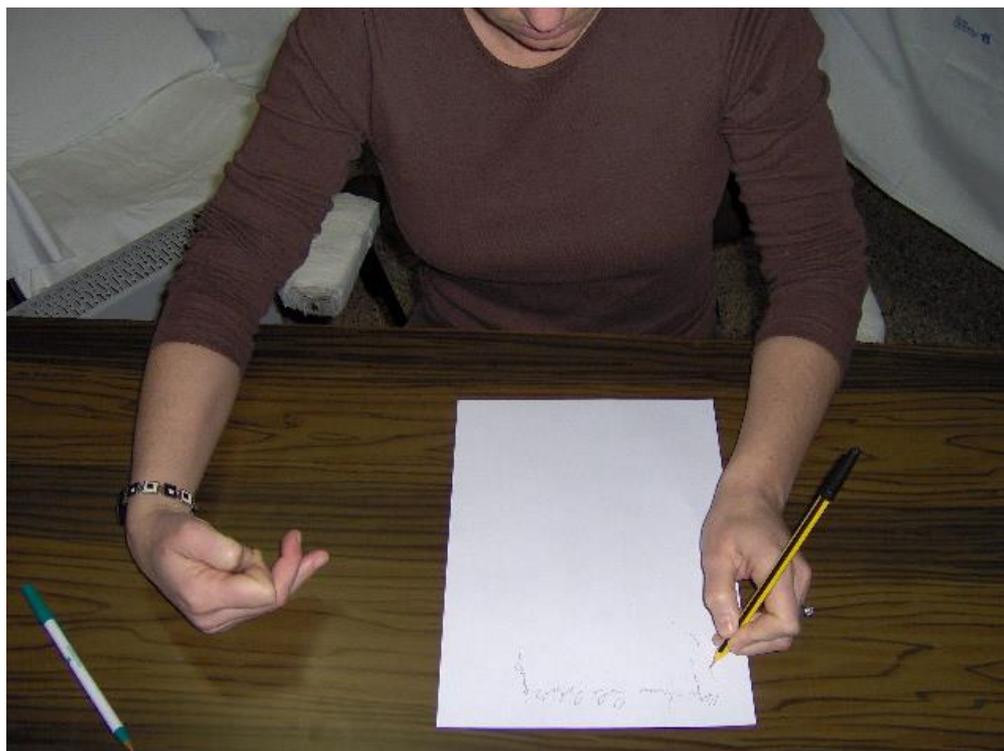
Approccio al Crampo dello scrivano in funzione del trattamento con BoNT

- ❖ Definizione Diagnostica Distonia
- ❖ Selezione muscoli da trattare
- ❖ Quantificazione del trattamento
- ❖ Verifica degli effetti indesiderati e/o collaterali
- ❖ Verifica dei pazienti "resistenti al trattamento"

Crampo dello scrivano "mirror dystonia"

Si valuta nella mano dominante (affetta) mentre il soggetto cerca di scrivere con l'altra mano

Permette di apprezzare il movimento distonico non "contaminato" dal movimento volontario e dai meccanismi di compenso

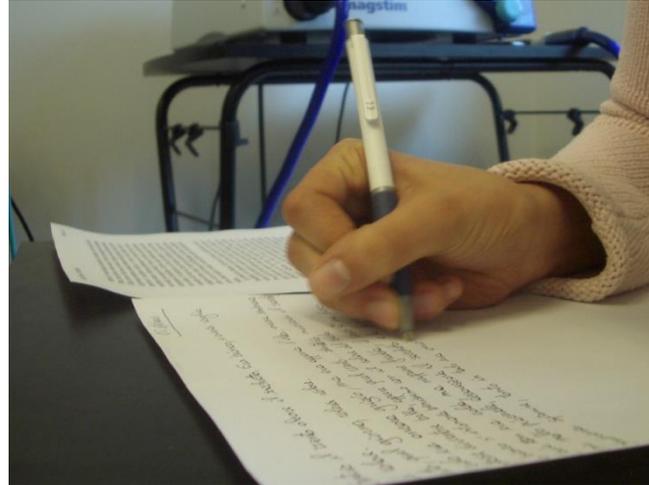


Identificazione dei muscoli trigger

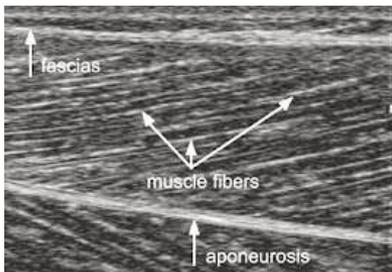


CLINICA

Osservazione & Palpazione



- ❖ **ELETTROMIOGRAFICA:** ruolo di supporto
Registrazioni EMG durante la scrittura
(meglio se con elettrodi a filo)
- ❖ **ECOGRAFIA MUSCOLARE:** nuova sfida



Definizione Diagnostica EMG

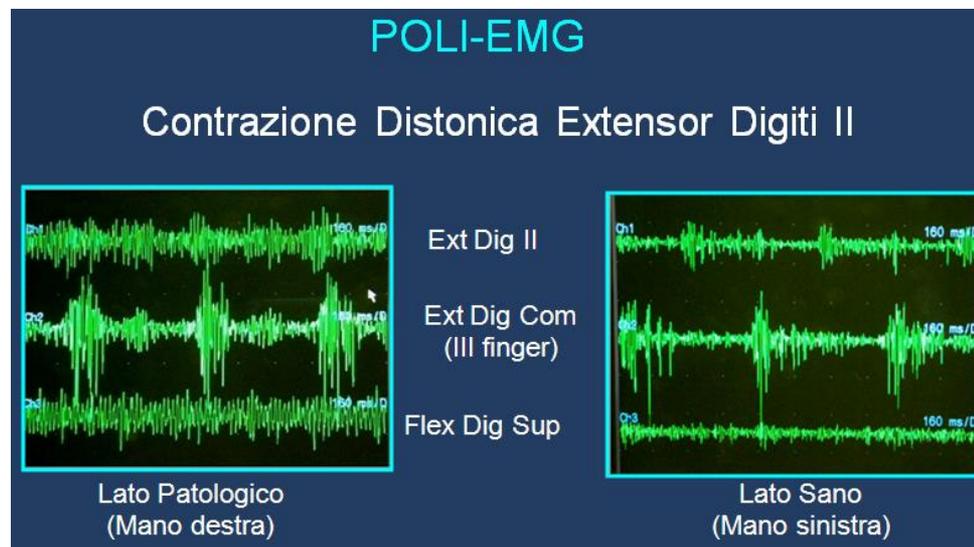
Pattern involontario

- ❖ Assenza o Presenza di “silenzio elettrico”
- ❖ Reclutamento simultaneo agonisti-antagonisti (co-attivazione distonica dei muscoli trigger) durante la scrittura
- ❖ Grado di reclutamento patologico dell’iperattività muscolare distonica dei muscoli coinvolti
- ❖ Valutazione dell’iperattività muscolare coinvolgente i muscoli prossimali di controllo della postura del gomito e della spalla, “triggerata” o associata ai movimenti distonici primari più distali (“dystonic overflow”).
- ❖ Valutazione dell’iperattività compensatoria di muscoli normalmente non coinvolti nel movimento distonico, che contrasta con la distonia primaria nell’intento di permettere un più adeguato controllo della penna nella scrittura (“compensatory overactivity”).

Definizione Diagnostica EMG

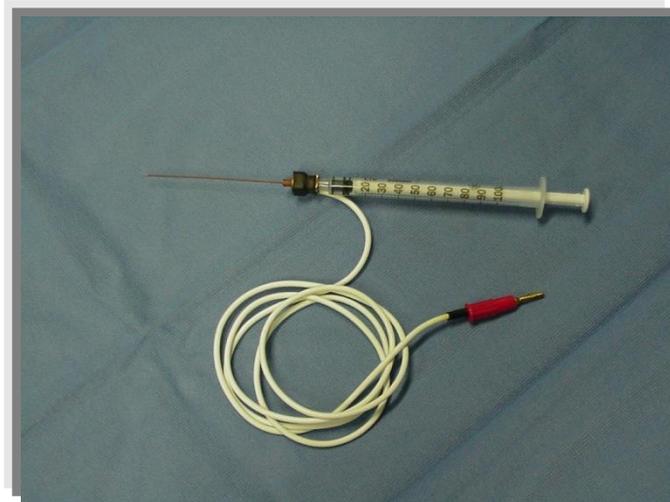
❖ Tremore

- ❖ Difficoltà nel reclutamento selettivo dei muscoli attivati nei movimenti delle dita
- ❖ Attività EMG “ridotta” nel muscolo agonista
- ❖ Pattern di attività volontaria di 3 tipi diversi
 - *spasmi prolungati (distonici)*
 - *bursts ritmici o ripetitivi (myorhythmia)*
 - *jerks (distonia mioclonica)*



Selezione muscoli da trattare

- ❖ Registrazione EMG per iniettare mm. profondi da' a distanza migliori risultati
- ❖ Indispensabile per i piccoli muscoli avambraccio
- ❖ Ago-teflonato predisposto per iniezione



Quantificazione neurofisiologica del trattamento con BoNT

- ❖ Attività spontanea da "denervazione"
- ❖ Riduzione pattern reclutamento volontario e aspetto simil "miopatico"
- ❖ Valutazione C-MAP massimale
- ❖ EMG di SF
- ❖ Verifica degli effetti indesiderati e/o collaterali a "distanza"

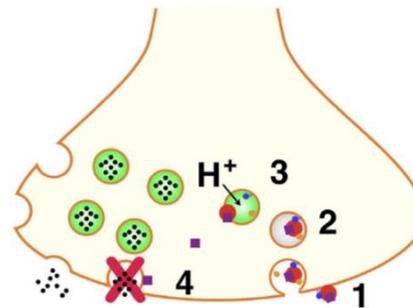
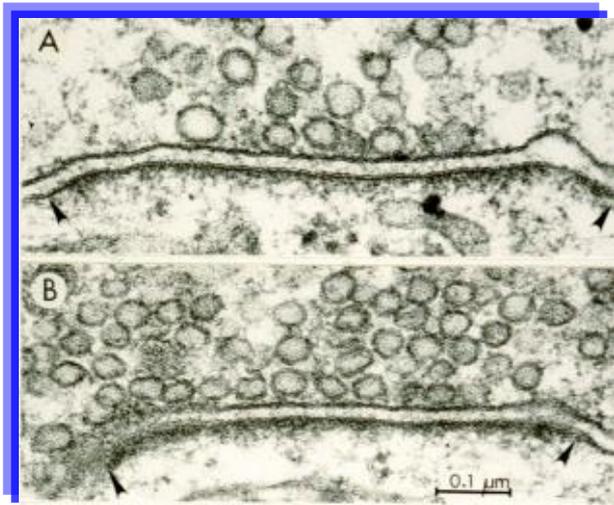
Razionale della terapia con tossina botulinica

Effetto primario

Blocco del rilascio di acetilcolina dalla giunzione neuromuscolare



Chemodenervezione del muscolo trattato



HAND DYSTONIA

Studies of botulinum toxin in focal hand dystonia

Study	Patients	Type	Outcome	Adverse effect
Yoshimura <i>et al.</i> , 1992	FHD: 17 Writer's cramp: 9	Type A	Subjective improvement: 82% patients Substantial improvement: 59% patients	Focal weakness (53%)
Tsui <i>et al.</i> , 1993	FHD: 20	Type A	Improvement speed and accuracy of pen control (12) Gibson's maze (9) Copying standard passage (7) Subjective assessment of writing (4)	Worsened pen control (1)
Karp <i>et al.</i> , 1994	FHD: 53	Type A (Dysport)	Improved symptoms: 83%	Transient weakness: 65%
Cole <i>et al.</i> , 1995	FHD: 10 Writer's cramp: 6	Type A	Major improvement: 4 Moderate improvement: 5 No improvement: 1	
Wissel <i>et al.</i> , 1996	Writer's cramp: 31	Type A	76% patients improved in writer's cramp rating scale and computer based writing speed analysis	Weakness in the injected muscles
Behari, 1999	Writer's cramp: 16	Type A	Significant improvement in abnormal posture, pain, ease of writing, and speed of writing	Asymptomatic weakness in all patients, finger weakness in 4
Chen <i>et al.</i> , 1997	Writer's cramp: 8	Type A	Greater reduction muscle strength in patients who did voluntary muscle activity immediately after botulinum toxin injection	
Djebbari <i>et al.</i> , 2004	Writer's cramp: 47	Type A	Statistically significant improvement in severity and disability scores. Patients with pronation/flexion dystonia showed better and sustained improvement	
Kruisdijk <i>et al.</i> , 2007	FHD: 20 Placebo: 19	Type A (Dysport)	14 of 20 patients (70%) wished to continue treatment versus 6 of 19 patients (31.6%)	Weakness BoNT-A: 15 Placebo: 1
Somma-Mauvais <i>et al.</i> , 2010	Writer's cramp: 119	Type A (Dysport)	Toxin + physiotherapy: 61.6% Toxin alone: 37.9%	Moderate muscle weakness: 71%
Lungu <i>et al.</i> , 2011	FHD: 20	Type A	Longer inter-injection period in musician dystonia Most achieved mild average benefit. Greater benefit in women	No patient developed antibodies

La Tossina Botulinica è un trattamento efficace per il Crampo dello scrivano

Botulinum toxin for writer's cramp: a randomised, placebo-controlled trial and 1-year follow-up.

[Kruisdijk JJ](#), [Koelman JH](#), [Ongerboer de Visser BW](#), [de Haan RJ](#), [Speelman JD](#).

Il 70% (14/20) dei pazienti con Crampo dello scrivano ha un beneficio dall'infiltrazione con Tossina Botulinica di tipo A vs 31.6% (6/19) dei pz trattati con placebo

Gli effetti collaterali, come la debolezza della mano, sono di lieve intensità e fugaci

Considerazioni del Trattamento con Tossina Botulinica del Crampo dello scrivano

I lavori in Letteratura non hanno dato univoci risultati circa l'uso della BoNT nel CS.

La prima difficoltà riguarda la dimostrazione di un obiettivabile beneficio dopo inoculazione di BoNT.

Alcune qualità della scrittura (fluidità, comfort, livello dello sforzo, sicurezza) sono difficilmente quantificabili.

Altri elementi come la velocità, la durata e il corretto riconoscimento del prodotto della scrittura, nonché i movimenti della penna e la pressione che essa esercita sul foglio, spesso presentano risultati che non coincidono con il giudizio soggettivo del paziente.

In generale fra il 40 e il 70% dei pazienti sottoposti a terapia con BoNT, si dichiara soddisfatta dei risultati conseguiti e prosegue regolarmente il trattamento.

Obiettivi del Trattamento con Tossina Botulinica del Crampo dello scrivano

- ❖ Produrre un miglioramento funzionale della scrittura "indebolendo" i muscoli "distonici"
- ❖ Non inficiare la funzione motoria dell'arto superiore

Muscoli target nel trattamento del Crampo dello Scrivano in relazione alla Postura Distonica

Postura Distonica

Muscoli da trattare

Flessione del Polso

Flessore Ulnare del Carpo

Estensione del Polso

Flessore Radiale del Carpo

Estensore Radiale del Carpo

Estensore Ulnare del carpo

Flessione delle Dita

Flessore Superficiale Dita

Flessore Profondo Dita

Lombricali

Estensione delle Dita

Estensore Comune delle Dita

Interosseo Palmare

Estensore dell'indice

Estensore proprio dell'indice

Estensione del Pollice

Estensore breve del Pollice

Estensore lungo del Pollice

Flessore del Pollice

Flessore lungo del Pollice

Flessore breve del Pollice

Adduzione del Pollice

Adduttore del Pollice

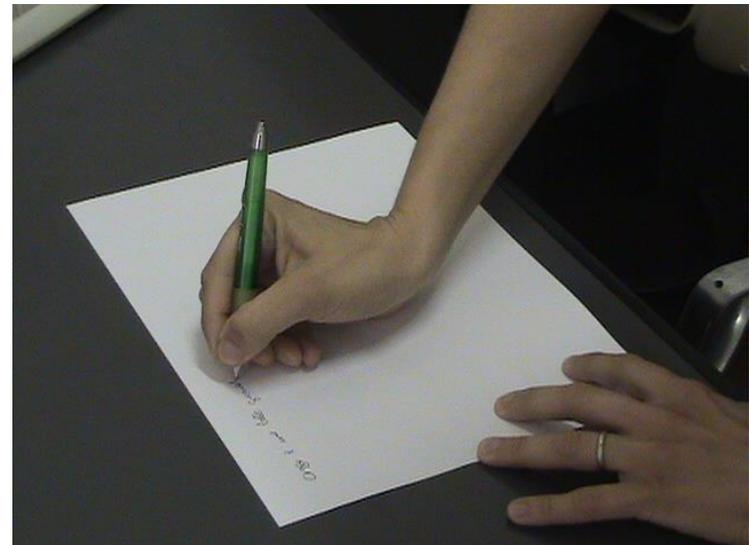
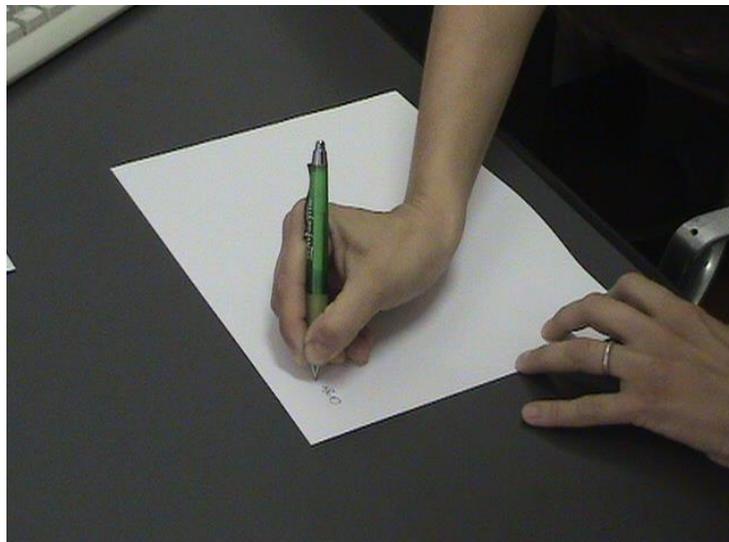
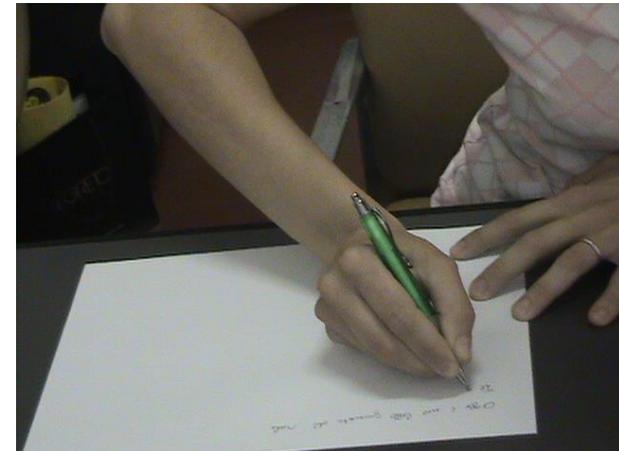
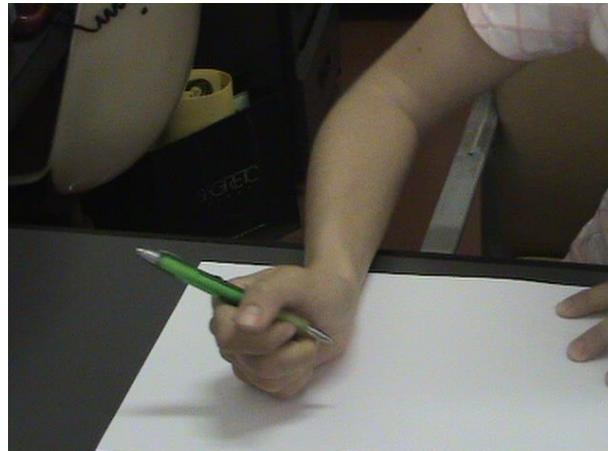
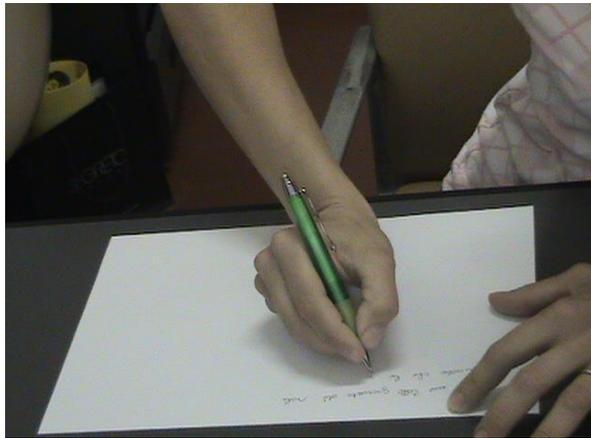
Pronazione avambraccio

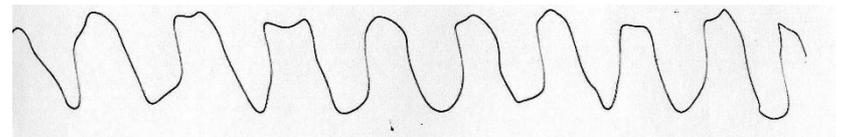
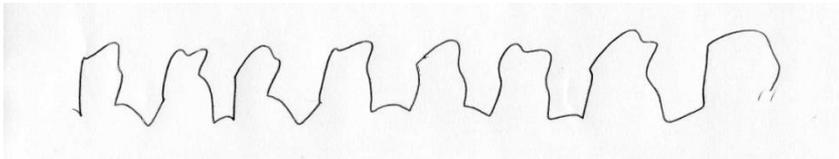
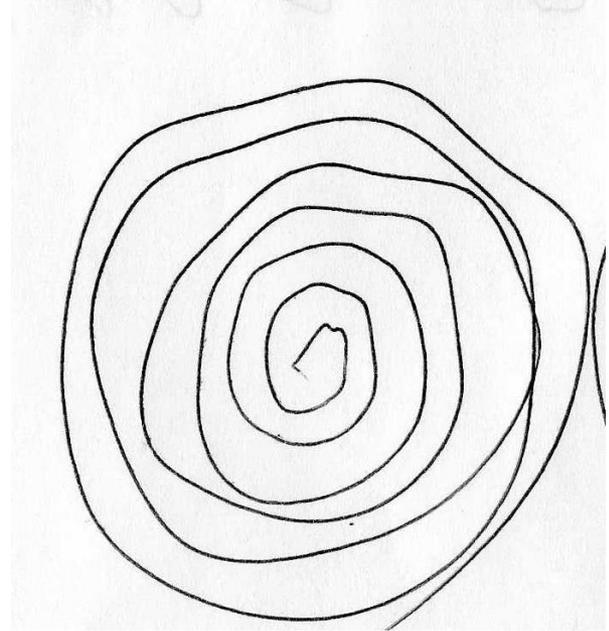
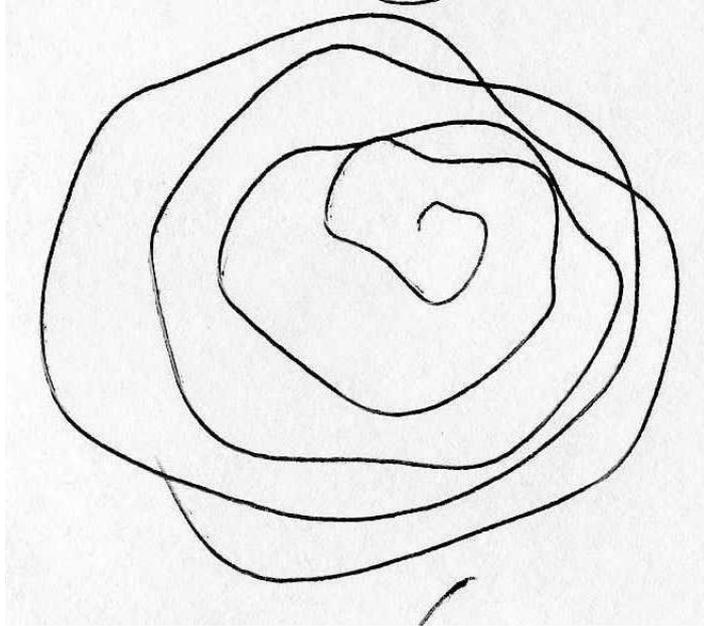
Pronator Teres

Sollevamento spalla

Deltoide, Elevatore Scapola

Postura Distonica in Estensione





Pre Botox

Post Botox

Le notte è stelletta e tremolano azzurri
gli astri in lontananza

Le notte è stellata e tremolano azzurri
gli astri in

Pre Botox

Le notte è stellata e tremolano azzurri gli
astri in lontananza

Le notte è stellata e tremolano azzurri gli
astri in lontananza

Post Botox

**20 UI in Flessore Radiale del Carpo, 10 UI in Flessore Superficiale dita,
10 UI in Flessore Lungo del Pollice, 10 UI in estensore radiale del carpo**

HAND DYSTONIA

Types of botulinum toxin used in focal hand dystonia patients

Type	Brand	Molecular weight	pH	Formulation	FDA approved	Available in India
Type A	Botox® (OnabotulinumtoxinA; Allergan Inc, Irvine, CA, USA)	900 kDa	7.4	Vacuum dried and reconstitution with normal saline	Yes, 1989 (hemifacial spasm, blepharospasm, strabismus, cervical dystonia, upper extremity spasticity, hyperhidrosis, detrusor over activity, chronic migraine, cosmetic)	Yes
	Dysport® (AbobotulinumtoxinA; Ipsen Ltd, Slough, UK)	L complex (600 kDa) and M complex (300 kDa)	7.4	Freeze dried reconstitution with normal saline	Yes, 2009 (cervical dystonia and cosmetic)	Yes
	Xeomin® (IncobotulinumtoxinA; Merz Pharmaceuticals GmbH, Frankfurt am Main, Germany)	150 kDa	7.4	Powder and reconstituted with normal saline	Yes, 2010 (cervical dystonia, blepharospasm, frown lines)	No
Type B	RimabotulinumB (Solstice Neurosciences Inc., Malvern, PA, USA; marketed in United States and Canada as Myobloc® Injection, as Myobloc® Injectable Solution in Korea, and as NeuroBloc® in the EU, Norway, and Iceland)	700 kDa	5.6	Myobloc: Available as injectable solution	Yes, 2000 (cervical dystonia)	No

TERAPIA

Dosi per Muscolo nel CS

Le formulazioni di BoNT in commercio attualmente sono:

Botox® - Xeomin® (fiale da 100 mu* da diluire in 1ml di soluzione fisiologica \Rightarrow 10mu*/0,1 ml)

Dysport® (fiale da 500 mu*=12,5 ng da diluire in 1,25 ml di soluzione fisiologica \Rightarrow 1 ng/0,1 ml)

NeuroBloc® (fiale da 10000 mu* già diluite in 2ml di soluzione fisiologica \Rightarrow 500 mu*/0,1 ml

\Rightarrow non è possibile avere concentrazioni più alte per unità di volume)

Muscoli	n° di iniezioni consigliate	Botox®	Dysport® Xeomin®	NeuroBloc®
Extensor carpi radialis/ulnaris	2	10 mu	40 mu (1 ng)	500 mu
Flexor carpi radialis/ulnaris	2	15 mu	60 mu (1,5 ng)	750 mu
Flexor digitorum prof.(1 per fasc.)	1	5-10 mu	40 mu (1 ng)	500 mu
Extensor indicis proprius	1	5 mu	20 mu (0,5 ng)	250 mu
Flexor pollicis longus	1	10 mu	40 mu (1 ng)	500 mu
Extensor pollicis longus/brevis	1	5 mu	20 mu (0,5 ng)	250 mu
Flexor digitorum superf.(1 per fasc.)	1	10 mu	40 mu (1 ng)	500 mu

= mouse unit

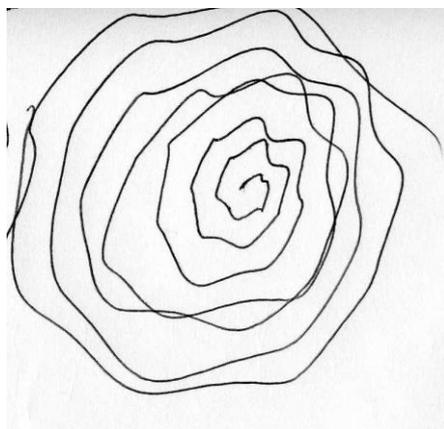
TERAPIA

Comuni pattern di diffusione dell'ipostenia da BoNT nel trattamento del CS

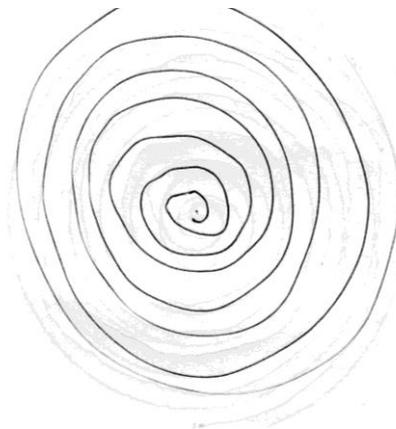
Muscoli trattati	Diffusione
Flexor pollicis longus	Flexor digitorum superficialis del 2° dito Flexor digitorum profundus del 2° dito
Extensor indicis proprius	Extensor pollicis longus Extensor pollicis brevis
Flexor digitorum superficialis	Flexor digitorum profundus
Extensor carpi ulnaris	Extensor pollicis longus Extensor digitorum communis del 5° dito
Flexor carpi ulnaris	Flexor digitorum profundus del 4° e 5° dito
Extensor carpi radialis	Extensor digitorum communis

Tossina Botulinica e Tremore Primario della scrittura

- ❖ **Comparsa di tremore durante la scrittura in assenza di altri segni neurologici**
- ❖ **Piccole dosi di BoNT (10-15 UI) su Estensore radiale del carpo e Flessore radiale del carpo sono risultate utili**
(Papapetropoulos S, Singer C., Clin Neuropharm 2006)



Pre Botox



Post Botox

Crampo del Musicista e Tossina Botulinica

- ❖ Necessità di mantenere una prestazione motoria della mano di alta qualità nel musicista
- ❖ Efficacia inferiore rispetto al Crampo dello scrivano
- ❖ Utile tentativo terapeutico con dosi minime di BoNT



Conclusioni

- ❖ **La tossina Botulinica è un trattamento efficace e sicuro nelle distonie degli arti**
- ❖ **Gli obiettivi e le aspettative sono differenti a secondo del tipo di Distonia**
- ❖ **Nel Crampo dello Scrivano e nel tremore Primario della Scrittura la tossina botulinica di tipo A è spesso in grado di migliorare significativamente la scrittura senza inficiare della funzione motoria dell'arto (specie utilizzando piccole dosi)**
- ❖ **Nelle distonie secondarie dell'arto superiore ed inferiore, gli obiettivi del trattamento sono la riduzione del dolore e la prevenzione di deformità articolari**

La comprensione di tali obiettivi è un requisito fondamentale per ottenere un successo terapeutico nel trattamento delle distonie degli arti