



Trattamento con tossina botulinica delle sincinesie dopo paralisi del VII nervo cranico

Nora Camerino, Miriam Cecini, Chiara Pavese, Maria Dominoni,
Francesco Furini, Patrick Caspani, Maurizio Bejor, Elena Dalla Toffola

*S.C. di Riabilitazione Specialistica, Università degli Studi di Pavia,
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

Trattamento con tossina botulinica delle sincinesie dopo paralisi del VII nervo cranico

Scopo dello studio è valutare l'evoluzione clinica di pazienti con sincinesie in esiti di paralisi di facciale trattati con infiltrazione di tossina botulinica. Complessivamente sono state effettuate 143 sedute di infiltrazione in 44 pazienti, con una dose di tossina compresa tra 2.5 e 3.5 U.I. per ogni punto di inoculazione. I muscoli infiltrati sono stati: orbicolare delle palpebre, platisma, mentoniero, frontale e zigomatico. La valutazione del quadro clinico è stata effettuata prima del trattamento e dopo 15 giorni utilizzando la versione italiana della Scala di Valutazione Facciale Sunnybrook. Dopo il trattamento con tossina si riducono le sincinesie e migliorano la simmetria a riposo e del movimento volontario, con un significativo incremento del punteggio globale Sunnybrook (test Wilcoxon, $p < 0.001$). Il nostro studio conferma la riduzione delle sincinesie postparalitiche e il miglioramento della simmetria del volto dopo infiltrazione di tossina botulinica.

Treatment of synkinesis with botulinum toxin following facial nerve palsy

Aim of the study was to evaluate the clinical evolution in patients with synkinesis due to facial palsy treated with botulinum toxin injection. A total of 143 infiltration sessions in 44 patients were performed, with injection of botulinum toxin from 2.5 to 3.5 I.U. for each point of inoculation. The injected muscles included orbicularis oris, platysma, depressor labii inferioris, frontalis and zygomaticus major. The clinical evolution was evaluated before the injection and after 15 days using the Italian version of the Sunnybrook Facial Grading System. After the treatment with botulinum toxin, synkinesis reduce, while symmetry at rest and during voluntary movements improves. Overall we observed a significant increase of the composite score of the Sunnybrook Facial Grading System (Wilcoxon test, $p < 0.001$). Our study confirms the reduction of postparalytic synkinesis and the improvement of facial symmetry after injection of botulinum toxin.

Introduzione

La paralisi periferica del nervo faciale rappresenta la più comune tra le patologie che colpiscono i nervi cranici. Clinicamente si manifesta con deficit della muscolatura mimica ed asimmetria del volto [1-2]. Nei casi di recupero incompleto o tardivo una problematica può essere l'insorgenza di sincinesie che può limitare il recupero funzionale [3-4]. Con il termine di sincinesie si intende la perdita nella selettività della contrazione muscolare che si manifesta con la comparsa di attivazione involontaria simultanea in distretti facciali diversi con alterazione della mimica facciale [5]. Le più frequenti sincinesie si verificano a carico dei muscoli orbicolare delle palpebre, zigomatico, canino e platisma. Nella pratica clinica, alla chiusura volontaria dell'occhio si assiste alla contemporanea attivazione del muscolo canino e zigomatico e viceversa [6]. La patogenesi delle sincinesie è ancora in discussione ed attualmente esistono tre possibili teorie volte a chiarire la loro origine: si ipotizza che possano essere espressione di una rigenerazione aberrante delle fibre nervose [7], oppure il prodotto di una trasmissione efaptica tra assoni adiacenti [8] o che siano piuttosto da attribuire ad una causa centrale, individuabile in un'ipereccitabilità del nucleo del nervo faciale [6]. Ciò che invece è ormai evidente è che le sincinesie rappresentino un ostacolo per il recupero motorio completo. Infatti, la contemporanea attivazione di muscolo paretico e sincinetico può generare una sorta di autoparalisi, dal momento che la muscolatura sincinetica riduce l'attività della muscolatura paretica [9]. Il controllo delle sincinesie agevola quindi il recupero motorio [9], con tangibile effetto sulle problematiche estetiche, funzionali e psicologiche indissolubilmente connesse alla paralisi di facciale e determinanti un serio scadimento della qualità della vita del paziente [10]. L'utilizzo della tossina botulinica nel trattamento delle sincinesie post-paralitiche [11-12], noto ormai da alcuni anni, sfrutta l'azione della tossina che, agendo a livello dell'elemento presinaptico della placca neuromuscolare, blocca il rilascio di acetilcolina, interrompendo così la trasmissione nervosa.

Scopo del lavoro

Scopo dello studio è valutare l'evoluzione clinica di pazienti con sincinesie in esiti di paralisi di facciale trattati con infiltrazione di tossina botulinica.

Materiali e metodi

Quarantaquattro pazienti (36 F), età media 47 anni (12 - 72), di cui 24 con paralisi a destra, sono stati sottoposti ad infiltrazione di tossina botulinica presso l'Unità Operativa di Riabilitazione Specialistica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia. Tutti i pazienti hanno fornito il consenso informato alla partecipazione alla ricerca. I criteri di inclusione comprendevano presenza di sincinesie dopo paralisi di nervo faciale, quadro clinico neurologico stabilizzato e presenza di documentazione clinica completa prima del trattamento e dopo 15 giorni (range 10-20) dall'infiltrazione di tossina botulinica. I criteri di esclusione per l'infiltrazione di tossina comprendevano: malattie del motoneurone, miastenia grave, sindrome di Lambert-Eaton, instabilità psicologica, precedenti reazioni avverse alla tossina o all'albumina, donne in gravidanza o allattamento ed infezioni nel sito di infiltrazione [13]. La gravità della paralisi è stata valutata con Scala di Valutazione Facciale Sunnybrook prima dell'infiltrazione e a distanza di 15 giorni. La Scala di Valutazione Facciale Sunnybrook, versione italiana, valuta la simmetria a riposo (confrontata con il lato sano) (range -20-0), la simmetria dinamica

nell'esecuzione di specifici movimenti volontari (range 20-100) e l'eventuale comparsa di sincinesie evocate dal movimento (range -15-0); il punteggio globale è dato dalla differenza tra il punteggio del movimento volontario e la simmetria a riposo e le sincinesie (range 0-100) [14-15].

Le iniezioni sono state eseguite con siringhe da 1 ml ed ago sterile monouso da 25G (0.5x16 mm), utilizzando Botox in dose compresa tra 2.5 e 3.5 U.I. per ogni punto di inoculazione con una diluizione di 100 U.I. in 4 ml di soluzione salina [10, 16].

Durante la visita di controllo effettuata circa 15 giorni dall'infiltrazione è stato insegnati a tutti i pazienti gli esercizi di attivazione muscolare da eseguire quotidianamente al domicilio con biofeedback allo specchio possibile nei casi in cui l'infiltrazione abbia ridotto le sincinesie [17].

Risultati

Il numero di sessioni è stato di 143: 44 pazienti hanno effettuato una seduta di infiltrazione, 29 pazienti 2 sedute, 23 pazienti 3 sedute, 14 pazienti 4 sedute, 12 pazienti 5 sedute, 8 pazienti 6 sedute, 7 pazienti 7 sedute, 5 pazienti 8 sedute e 1 paziente 9 sedute. In media sono state infiltrate 17.35 ± 5.6 U.I. di tossina botulinica per paziente a seduta. Le cause della paralisi includevano:

- 23 pazienti (52 %) paralisi di Bell;
- 15 pazienti (34 %) paralisi post chirurgiche (rimozione neurinomi dell'VIII nervo cranico, esostosi del canale uditivo);
- 3 pazienti (6.8 %) paralisi post traumatiche;
- 3 pazienti (6.8 %) paralisi di Ramsay Hunt.

In tabella 1 sono riportati i muscoli infiltrati con le caratteristiche del trattamento. Dopo infiltrazione con tossina botulinica il punteggio globale mostra un miglioramento significativo (Wilcoxon test con $p < 0.001$) (Figura 1). L'incremento del punteggio deriva da un miglioramento significativo delle tre sottoscale di cui è composta la Scala di Valutazione Facciale Sunnybrook:

- simmetria a riposo: mediana da -5 (IQR -10-0) a -5 (IQR -5-0);
- simmetria del movimento volontario: mediana da 64 (IQR 56-76) a 68 (IQR 60-80);
- sincinesie: mediana da -9 (IQR -11-(-6)) a -4 (IQR -6-(-2));

In particolare segnaliamo la riduzione di gravità delle sincinesie dopo tossina botulinica a fronte di un miglioramento della simmetria del movimento volontario.

Nessun paziente ha riportato reazioni avverse alla tossina.

Discussione

Lo studio conferma l'evoluzione positiva di pazienti con sincinesie post paralitiche trattate con tossina botulinica, in accordo con i dati della letteratura [10, 12, 18, 22]. Il nostro studio considera pazienti gravi per quadro clinico ed eziologia. Le sincinesie spesso compaiono solo dopo 4-6 mesi dalla paralisi, approssimativamente nel 10% dei casi di paralisi [23-24]. Le dosi ed i punti da infiltrare variano da individuo ad individuo, e dipendono dalla gravità delle sincinesie e dal tipo di muscoli coinvolti. Per questo alla prima seduta è utile iniziare cautamente, per valutare la risposta del paziente al trattamento, nelle successive invece si può agire in maniera più sicura tenendo conto dei risultati

ottenuti nelle sedute precedenti. Alcuni muscoli sono particolarmente critici da infiltrare come lo zigomatico, il canino e l'elevatore del labbro superiore: questi possono causare la caduta della plica naso-geniena con caduta dell'angolo della bocca che può interferire con l'espressione orale e l'assunzione di liquidi [10, 22]. Il trattamento dell'orbicolare dell'occhio non deve essere fatto in prossimità della palpebra superiore per evitare un'alterazione del muscolo elevatore delle palpebre, con conseguente ptosi, né a livello mediale della palpebra inferiore perché potrebbe risultare un ectropion con epifora [21]. Il platisma, che ha avuto sempre poco interesse nella letteratura, risponde molto bene alla tossina e tre pazienti che presentavano dolore a causa della contrattura del platisma hanno avuto giovamento dalla terapia [19, 25]. Nel nostro studio abbiamo utilizzato dosi descritte in letteratura: tra 11 U.I e 34 U.I in totale a seduta [16].

Negli anni sono state create molte scale per cercare di quantificare il grado di paralisi e il miglioramento ottenuto con i vari trattamenti. Nel 1996 Ross et al hanno introdotto la Sunnybrook Facial Grading System che si è dimostrata uno strumento veloce e di facile utilizzo per la valutazione della paralisi e di cui il nostro gruppo ha recentemente prodotto la versione italiana [14-15]. Questa, a differenza di altre scale comunemente usate (House- Brackmann, Sydney), permette di avere punteggi separati per la simmetria a riposo, il movimento volontario e le sincinesie evocate dai movimenti, oltre ad un punteggio globale che riassume la funzione facciale del paziente [26-28]. Proprio per questa sua completezza è risultata essere molto utile per la valutazione del miglioramento facciale dopo vari trattamenti [14, 28, 30]. Nel nostro lavoro dopo la tossina c'è stato un miglioramento globale del punteggio della Sunnybrook ed in particolare delle sincinesie, ma anche della simmetria del movimento volontario. Questo può essere attribuito al fatto che, dopo il trattamento, il paziente può attivare la muscolatura paretica senza dover controllare le sincinesie. Di fondamentale importanza è il trattamento riabilitativo da effettuarsi dopo l'infiltrazione di tossina botulinica in modo che i pazienti possano migliorare l'escursione muscolare; infatti i pazienti prima del trattamento sono impossibilitati nell'eseguire gli esercizi per la presenza di sincinesie. Per questo durante il controllo, a distanza di 15 giorni dall'infiltrazione, ai pazienti sono stati insegnati esercizi di attivazione analitica dei muscoli, da eseguire tutti i giorni a casa, più volte al giorno, durante tutto il periodo di efficacia della tossina. Questo è in accordo con i dati della letteratura che dimostrano l'utilità del trattamento riabilitativo per migliorare la funzione facciale dopo paralisi del VII nervo cranico [31- 2].

Tabelle e figure

Tabella 1. Elenco dei muscoli infiltrati con tossina botulinica, frequenza, dose per muscolo e sede di inoculazione.

muscoli trattati	n° di sedute	U.I. di botox (media±ds)	n° di punti (mediana)
<i>m. frontale</i>	67	4.43 ±1.72	2
<i>m. orbicolare palpebre</i>	138	7.62 ±3	3
<i>m. zigomatico</i>	41	2.23 ±0.34	1
<i>m. mentoniero</i>	100	2.68 ±1	1
<i>m. platisma</i>	118	6.67 ±3.26	2

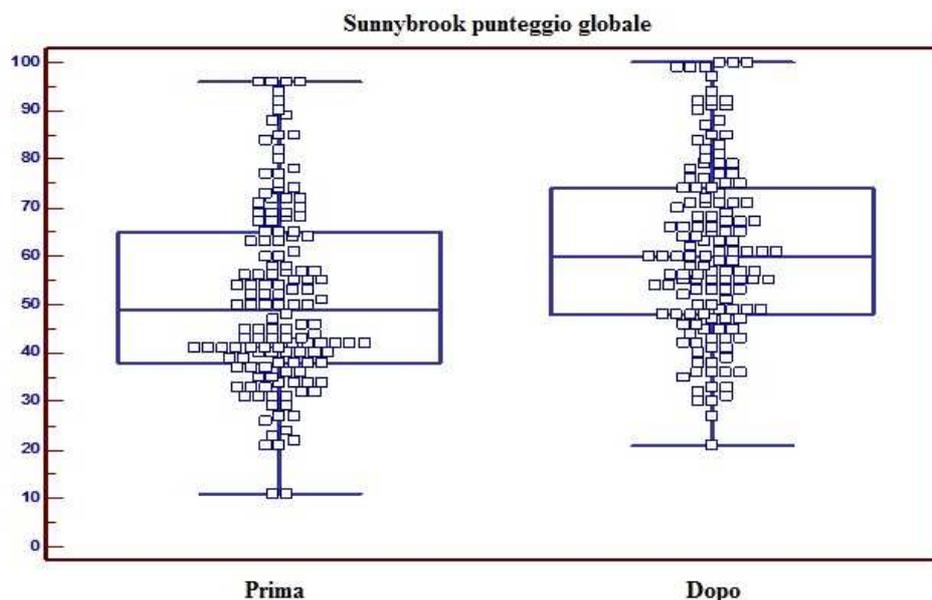


Figura 1. Variazione del punteggio globale della Scala di Valutazione Sunnybrook in pazienti sottoposti a trattamento con tossina botulinica.

Bibliografia

1. Roob G, Fazekas F, Hartung HP. Peripheral facial palsy: etiology, diagnosis and treatment. *Eur Neurol* 1999;41(1):3-9.
2. Atteintes isolées des nerfs crâniens. *Encycl Méd Chir Neurologie*. Elsevier, Paris, FR 1997.
3. Ishii L, Godoy A, Encarnacion CO et al. Not just another face in the crowd: Society's perceptions of facial paralysis. *Laryngoscope* 2012;122(3):533-538.
4. Terzis JK, Anesti K. Experience with developmental facial paralysis: Part I. Diagnosis and associated stigmata. *Plast Reconstr Surg* 2011;128(5):488e-497e.
5. Celik M, Forta H, Vural C. The development of synkinesis after facial nerve paralysis. *Eur Neurol* 2000;43(3):147-151.
6. Moran, Neely JG. Patterns of facial nerve synkinesis. *Laryngoscope* 1996;106(12 Pt 1):1491-1496.
7. Hiller F. Nerve regeneration in grafts. *J Neurophatol Clin Neurol* 1951;1:5-25.
8. Nielsen VG. Pathophysiology of hemifacial spasm, I: ephaptic transmission and ectopic excitation. *Neurology* 1984;34:418-426.
9. Synkinesis and autoparalytic syndrome. The facial palsies complementary approaches. *Utrecht: Lemma Publishers, Aia, ND* 2005.
10. Toffola ED, Furini F, Redaelli C et al. Evaluation and treatment of synkinesis with botulinum toxin following facial nerve palsy. *Disabil Rehabil* 2010;32(17):1414-1418.
11. Roggenkämper P, Laskawi R, Damenz W et al. Orbicular synkinesis after facial paralysis: treatment with botulinum toxin. *Doc Ophthalmol* 1994;86(4):395-402.
12. Chua CN, Quhill F, Jones E et al. Treatment of aberrant facial nerve regeneration with botulinum toxin A. *Orbit* 2004;23(4):213-218.
13. Dressler D, Saberi A. Antibody-Induced Failure of Botulinum Toxin Type B Therapy in de novo Patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:108-109.
14. Ross BG, Fradet G, Nedzelski JM. Development of a sensitive clinical facial grading system. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;114(3):380-386.
15. Pavese C, Tinelli C, Furini F et al. Validation of the Italian version of the Sunnybrook Facial Grading System. *Neurol Sci* 2012; in press.
16. Ito H, Nakano S, Kusaka H. Low-dose subcutaneous injection of botulinum toxin type A for facial synkinesis and hyperlacrimation. *Acta Neurol Scand* 2007;115(4):271-274.
17. Dalla Toffola E, Tinelli C, Lozza A et al. Choosing the best rehabilitation treatment for Bell's palsy. *Eur J Phys Rehabil Med* 2012; in press.
18. Armstrong MW, Mountain RE, Murray JA. Treatment of facial synkinesis and facial asymmetry with botulinum toxin type A following facial nerve palsy. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1996;21(1):15-20.

19. Laskawi R, Damenz W, Roggenkämper P et al. Botulinum toxin treatment in patients with facial synkinesis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1994;S195-S199.
20. Jankovic J, Brin MF. Therapeutic uses of botulinum toxin. *N Engl J Med* 1991;324(17):1186-1194.
21. Laskawi R. The use of botulinum toxin in head and face medicine: an interdisciplinary field. *Head Face Med* 2008;4:5.
22. Filipo R, Spahiu I, Covelli E et al. Botulinum toxin in the treatment of facial synkinesis and hyperkinesis. *Laryngoscope* 2012;122(2):266-270.
23. Yamamoto E, Nishimura H, Hirono Y. Occurrence of sequelae in Bell's palsy. *Acta Otolaryngol Suppl* 1988;446:93-96.
24. Kim J, Lee HR, Jeong JH et al. Features of facial asymmetry following incomplete recovery from facial paralysis. *Yonsei Med J* 2010;51(6):943-948.
25. Laskawi R, Rohrbach S, Rödel R. Surgical and nonsurgical treatment options in patients with movement disorders of the platysma. *J Oral Maxillofac Surg* 2002;60(2):157-162.
26. Kanerva M, Poussa T, Pitkäranta A. Sunnybrook and House-Brackmann Facial Grading Systems: intrarater repeatability and interrater agreement. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;135(6):865-871.
27. Kanerva M, Jonsson L, Berg T et al. Sunnybrook and House-Brackmann systems in 5397 facial gradings. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;144(4):570-574.
28. Coulson SE, Croxson GR, Adams RD et al. Reliability of the "Sydney," "Sunnybrook," and "House Brackmann" facial grading systems to assess voluntary movement and synkinesis after facial nerve paralysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132(4):543-549.
29. Applications of the Sunnybrook facial grading system to Assessments of the Botulinum Toxin therapy. Abstract book. 10th international nerve symposium.. *Utrecht: Lemma Publishers, Aia, ND 2005.*
30. Chee GH, Nedzelski JM. Facial nerve grading systems. *Facial Plast Surg* 2000;16(4):315-324.
31. Monini S, De Carlo A, Biagini M et al. Combined protocol for treatment of secondary effects from facial nerve palsy. *Acta Otolaryngol* 2011;131(8):882-886.
32. Dalla Toffola E, Petrucci L. Approccio clinico e riabilitativo alla paralisi del VII nervo cranico. In: Nuovo trattato di medicina fisica e riabilitativa. *UTET, Torino, IT 2007.*