

PRIMJENA BOTULINSKOG TOKSINA TIP A U DJECE SA CEREBRALNOM PARALIZOM - NAŠE ŠESTOGODIŠNJE ISKUSTVO

ANTUN SASSO¹, JASMINKA MIKULIČIĆ-ZEC², ALEKSANDAR STOŠIĆ³, IRENKO BAJOK³, SANDOR ROTH³

Prikazani su rezultati primjene Botulinskog toksina A u 90 djece (prosječne dobi od 4,3 godine) s cerebralnom paralizom. Primijenjena je doza od 3-5 jed/kg u muskulaturu donjih udova (Botox[®], Allergan) uz kontinuirano praćenje efekta tijekom 3-60 mjeseci od strane liječnika, roditelja i fizioterapeuta, primjenom modificirane Aschwortove skale, PRS (Physician rating scale) i mjerenjem opsega pokreta. Postignuto je statistički značajno poboljšanje koje je trajalo od 3-11 mjeseci. Zatim je aplikacija ponovljena. Efekt se očitavao u smanjenju spastičnosti, poboljšanju hoda i olakšanim provođenjem razvojne medicinske gimnastike. Neželjeni efekti niti komplikacije nisu bili primijećeni.

Deskriptori: BOTULINUM TOXIN A, CEREBRALNA PARALIZA

Uvod

Cerebralna paraliza je najčešći uzrok teškog fizičkog hendikepa u dječjoj dobi sa incidencijom od 1 na 400 djece (1). Ona uključuje heterogenu grupu poremećaja motorike uključujući: spastičnost, inkordinaciju, parezu i distoniju. 80% ove djece ima problema sa hodom što je rezultat spastičnosti donjih udova koja dovodi do teških kontraktura i deformiteta. Spastičnost otežava hod jer onemogućava oslonac na petu. Konvencionalni tretman spastičnosti uključuje fizioterapiju, ortoze i druga ortopedska pomagala. Usprkos navedenoj terapiji kod mnoge je djece nužan korektivni kirurški zahvat da bi im se olakšao hod. Upotreba sistemskih antispastičnih lijekova kao što su baclofen ili dantrolene je ograničena zbog nuspojava, što se može reći i za primjenu baklofena intratekcalno putem infuzijske pumpe. Upotreba fenola

kao i selektivna dorzalna rizotomija koja uzrokuje blokadu senzornih vlakana je nepoželjna u djece čiji je živčani sustav u procesu maturacije (2). Primjena Botulinskog toksina tipa A (BTX) predstavlja ciljani antispastički tretman u djece sa cerebralnom paralizom bez izazivanja gubitka osjeta.

Botulinski je toksin snažan neurotoksin koji proizvodi Clostridium botulinum a sadrži 7 antigeno različitih toksina (A-G), pri čemu je Tip A u kliničkoj promjeni. Botulinum toksin tip A (BTX) izaziva kemijsku denervaciju i mišićnu relaksaciju time što onemogućava izlučivanje Acetil-holina u području neuromišićne spojnice (3). Brojna izvješća govore o povoljnom djelovanju na spastičnost i poboljšanju hoda u djece sa cerebralnom paralizom. Prvi su rezultati o tretmanu cerebralne paralize u djece objavljeni 1993. god. a u hrvatskoj literaturi 2001. i 2002. god. (4-10). Neželjene su posljedice rijetko primijećene.

Materijal i metode

U novoosnovanoj ambulanti za primjenu Botulinskog toksina kod cerebralne paralize, koja primjenjuje timski rad fizijatra, ortopeda i neuropedijatra

pregledano je tijekom proteklih 6 godina (2001.-2006.) ukupno 110 djece i indicirana je primjena BTX-a u 90 bolesnika uvažavajući poznate kriterije, nakon što su analizirani podaci iz povijesti bolesti i učinjen klinički pregled (11). U 90 djece u dobi od 2-18 godina (srednja vrijednost 4,3 godine) sa spastičnom hemiparezom (25 djece), spastičkom diplegijom (30 djece) ili spastičnom tetraparezom (35 djece) apliciran je Botulinski toksin tipa A (Botox[®], Allergan) tijekom perioda od 60 mjeseci. Prethodno niti jedan bolesnik nije liječen Botulinskim toksinom niti je bio operiran. U sve je djece provedena konvencionalna fizioterapija uz primjenu ortoza najmanje 3 mjeseca prije tretmana. Djeca sa fiksiranim kontrakturama su bila isključena iz ispitivane skupine. U svih je bila prisutna jako izražena spastičnost. Osim dinamičkog ekvinsa sa nemogućnošću stajanja na petu zbog spastičnosti mišića listova najčešće je bio prisutan jak spazam aduktorne muskulature natkoljenice što je izrazito otežavalo postupak rehabilitacije i edukaciju hoda. U svih je bolesnika dobiven pristanak roditelja nakon što im je objašnjen postupak primjene BTX-a.

BTX je injiciran intramuskularno u slijedeće mišiće donjih udova: m. kvadriceps femoris, m. adduktor magnus,

¹Odjel dječje neurologije
Klinika za pedijatriju KBC Rijeka

²Odjel za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
KBC Rijeka

³Zavod za dječju ortopediju KBC Rijeka

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Antun Sasso
Odjel dječje neurologije
Klinika za pedijatriju KBC Rijeka
51000 Rijeka, Šet. XII. div. 24

m. adductor longus, m. biceps femoris, m. gastrocnemius, m. soleus, m. tibialis post. Injiciralo se u područje trbuha mišića gdje se nalazi najveći broj neuromuskularnih spojnica. U dvoglave mišiće injiciralo se u svaku glavu posebno. Primijenjena doza lijeka je bila 3-5 jed/kg. Maksimalna doza po jednom bolesniku nije prelazila 200 jedinica, a maksimalna doza po jednom mišiću je iznosila 50 jed. Efekt je praćen od strane roditelja, liječnika i fizioterapeuta a kontrolni pregledi su obavljani u ambulanti za primjenu BTX-a nakon mjesec dana od aplikacije, zatim svakih 3-6 mjeseci tijekom slijedećih 3-60 mjeseci. U praćenju su korištena opažanja roditelja, fizioterapeuta a primijenjena je modificirana Ashworth-ova skala, mjerenje opsega pokreta i opservacija hoda koristeći PRS skalu (Physician rating scale). Modificirana Ashworthova skala koristi bodovanje od 1-5 na slijedeći način:

- normalan tonus;
- lagano povećan tonus;
- umjereno povećan tonus (s tim što je pasivni pokret moguć);
- jako povišen tonus (sa otežanim pasivnim pokretom);
- ekstremno povišen tonus (pri čemu je zahvaćeni dio ukočen u fleksiji ili ekstenziji) (12).

Uspoređeni su rezultati prije i poslije primjene BTX-a. PRS skala (Physician rating scale) je upotrebljena za rangiranje hoda (u rasponu od 0-14) pri čemu je 14 označavalo normalni hod (13). Analizirana je razlika između PRS skale prije i nakon aplikacije. U pojedinim slučajevima primijenjena je elektromiografija koncentričnom iglenom elektrodom u svrhu pronalazanja optimalnog mjesta aplikacije i to kod mišića čija je lokalizacija otežana samo na osnovu kliničkog iskustva.

Rezultati

Zapažanje roditelja pokazalo je da maksimalni efekt primijećen nakon 1-2 tjedna od primjene BTX-a. Većina roditelja je zapazila značajno smanjenje spastičnosti u injiciranoj muskulaturi. Primije-

ćeno je poboljšanje opsega pokretljivosti ($p > 0,001$) kao i poboljšanje modificirane Ashworthove skale ($p > 0,001$). Razlika PRS (Physician rating scale) prije i poslije aplikacije Botoxa je iznosila 4,1 (prije aplikacije je prosječna vrijednost iznosila 5, poslije aplikacije 9,1) što je značajno više ($p < 0,05$). Trajanje efekta je variralo od slučaja do slučaja (od 3 do 11 mjeseci). Nakon što se efekt izgubio pristupilo se ponovnoj aplikaciji BTX-a.

Elektromiografska analiza koncentričnom iglenom elektrodom kojom se istovremeno aplicira BTX u određeni mišić omogućila nam je u nekim slučajevima lakšu lokalizaciju optimalnog mjesta aplikacije BTX-a, a to je područje motorne pločice gdje se nalazi najveći broj sinapsi. Time smo mogli manjom dozom dobiti maksimalni efekt. Također smo u nekim slučajevima elektromiografski mogli pratiti efekt primjene BTX-a ukoliko nismo bili sigurni da smo aplicirali dovoljnu dozu u optimalnu točku. Ukoliko smo pravilno aplicirali mogli smo već nakon 2-3 tjedna u području ispitnog mišića registrirati značajnu redukciju broja aktiviranih motornih jedinica. Neželjeni efekti nisu bili primijećeni. Slabiji efekt, koji je primijećen u jednog od bolesnika vjerojatno je posljedica primijenjene niže doze ili pak pojave da se maksimalni efekt nekad javi tek nakon druge ili treće aplikacije.

Rasprava

Primjenom Botulinskog toksina, koji ireverzibilno blokira lučenje acetil holina u području neuromišićne spojnice, postiže se smanjenje tonusa spastičnih mišića što je od velikog značaja za tijek liječenja u djece sa cerebralnom paralizom. Time se omogućava bolja pokretljivost zglobova, sprječava razvoj kontraktura, olakšava rad fizioterapeutima u provođenju razvojne medicinske gimnastike i odgađa ili čak izbjegava primjena kirurških korektivnih zahvata dok se ne razvije hod a to je obično u dobi od šeste do desete godine.

Primjena drugih metoda (lokalna aplikacija alkohola ili fenola u mišiće ili perineuralno), farmakoterapija spastičnosti (benzodiazepini, kanabinoidi, baklofen) i ostalih antispastičnih lijekova

nije se u djece sa cerebralnom paralizom pokazala uspješnom. Isto se može reći i za primjenu kirurških metoda: neurektomije i selektivne stražnje rizotomije kao i za primjenu baklofena intratekalno putem infuzijske pumpe. Ona je indicirana kod teških spastičnosti koje su posljedica povreda mozga ili u bolesnika koji imaju fleksorne spazme zbog disfunkcije spinalne moždine. Treba naglasiti da ne treba unaprijed odbaciti niti jednu metodu, već u pojedinog bolesnika treba primijeniti onu metodu koja je za njega optimalna. Najčešće se koristi više različitih metoda liječenja.

Kirurški zahvat se primjenjuje tek nakon što su iscrpljene sve mogućnosti konzervativnog liječenja. Dinamički deformiteti, kod potencijalno pokretne djece rijetko sprječavaju prohodavanje premda otežavaju hod. Zbog toga treba operacijsko liječenje odgoditi sve dok dijete ne prohoda. U tom periodu je važna primjena BTX-a uz pravilan odabir bolesnika. Efekt nastao primjenom BTX-a omogućava nam da dobijemo na vremenu, tj. da odgodimo operativni zahvat do optimalne dobi, kada će imati najbolji efekt. Treba naglasiti značaj intenzivnog rehabilitacijskog liječenja nakon aplikacije jer se tada mogu postići znatno bolji rezultati. U našoj skupini bolesnika primijenjene su nešto niže doze nego što je preporučeno u literaturi (do 12 jed/kg) u prvom redu zbog nedostatka iskustva kao i opasnosti od razvoja rezistencije (14). Također smo se držali pravila da produžimo interval između aplikacija čim više moguće kako bi izbjegli pojavu rezistencije odnosno razvoja antitijela (15). Primijetili smo da je u neke djece efekt BTX-a trajao i do 11 mjeseci.

Zaključak

Primijećen je djelotvorni učinak primjene BTX-a kod spasticiteta u djece sa cerebralnom paralizom na osnovu iskustava u 90 djece. Treba naglasiti značaj timskog rada fizijatra, ortopeda i neuropedijatra u postavljanju indikacije i praćenju efekata primjene BTX-a kao i neophodnost dobre suradnje roditelja i fizioterapeuta koji radi sa djetetom kako bi se na najbolji mogući način iskoristilo djelovanje ovog načina liječenja.

LITERATURA

1. Hagberg B, Hagberg G. Origins of cerebral palsy. U: David TJ, ur. Recent advances in pediatrics, No. 11. London: Churchill Livingstone, 1999; 67-83.
2. Gracies JM, Nance P, Elovic E, McGuire J, Simpson D. Traditional Pharmacological treatments for spasticity Part II: General and regional spasticity Muscle & Nerve 1997; 6: 92-120.
3. Brin M. Botulinum toxin: Chemistry, pharmacology, toxicity and immunology Muscle & Nerve 1997; 6: 146-68.
4. Russman B, Tilton A, Gormely M Jr. Cerebral palsy: Rational approach to a treatment protocol and the role of Botulinum toxin in treatment Muscle & Nerve 1997; 6: 181-93.
5. Uhbi T, Bhakta BB, Ives HL, Algar V, Rousounis SH. Randomised double blind placebo controlled trial of the effect of botulinum toxin on walking in cerebral palsy Arch Dis Child 2000; 83: 481-7.
6. Koman LA, Mooney JF, Smith BP, Goodman A, Mulvaney T. Management of spasticity in cerebral palsy J Pediatr Orthop 1993; 13: 489-95.
7. Wong V. Use of botulinum toxin injection in 17 children with spastic cerebral palsy Pediatric neurology 1998; 18: 124-31.
8. Koman LA, Mooney JF, Smith BP, Walker F, Leon JN. Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of lower extremity spasticity in cerebral palsy: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. Botox study Group J Pediatr Orthop 2000; 20: 108-15.
9. Vrdoljak J, Irha E, Miličić G. Prvi rezultati liječenja spastičnog pes ekvina injekcijama Botulinum toksina tipa A Paediatr Croat 2001; 45: 3-5.
10. Sasso A, Mikuličić-Zec J, Stošić A, Bajok I. Prva iskustva s primjenom botulinum toksina tipa A u djece sa cerebralnom paralizom Paediatr Croat 2002; 46: 169-71.
11. Russman BS, Tilton A, Gormley Jr ME. Cerebral palsy: A rational approach to a treatment protocol, and the role of botulinum toxin in treatment Muscle & Nerve 1997; 6: 181-93.
12. Boannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity Phys Ther 1986; 67: 206-7.
13. Hoffer MM, Feiwel E, Perry R, Perry J, Bonnet C. Functional ambulation in children with myelomeningocele J Bone Joint Surg (Am) 1973; 55: 137-48.
14. Wissel J, Heinen F, Schenkel A, Doll B, Ebersbach G, Muller G, Poewe W. Botulinum toxin A in the management of spastic gait disorders in children and young adults with cerebral palsy: a randomized, double-blind study of "high dose" versus "low dose" treatment Neuropediatrics 1999; 30: 120-4.
15. Herrmann J, Geth K, Mall V, Bigalke H, Schulte MJ, Linder M et al. Clinical impact of antibody formation to botulinum toxin A in children Ann Neurol 2004; 55 (5): 732-35.

Summary

THE USE OF BOTULINUM TOXIN TYPE A IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY - OUR SIX YEARS EXPERIENCE

A. Sasso, J. Mikuličić-Zec, A. Stošić, I. Bajok, S. Roth

The results of use of Botulinum-A toxin (Botox®, Allergan) in 72 children (the mean age: 4.3 years) with cerebral palsy. The dose of 3-5 units/kg was injected. The measuring of outcome during 3-42 months included clinical assessment based on opinion of physicians, parents, physical therapists, functional evaluating of gait (PRS), muscle tone grading (modified Ashworth scale) and measuring the range of motion. The results were statistically significant, lasting 3-11 months, included decreased spasticity, improvements of gait and facilitating physical therapy. The application was then repeated. The undesirable side effects or complications were not observed.

Descriptors: BOTULINUM TOXIN TYPE A, CEREBRAL PALSY