

Matricola 0000791190

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Fisioterapia

**Il trattamento riabilitativo dei bambini con diplegia spastica
in seguito all'inoculo di tossina botulinica di tipo A:
revisione della letteratura.**

Tesi di laurea in Fisioterapia in Età Evolutiva

Presentata da:

Federico Cretì

Relatrice:

Chiar.ma Prof.

Rita Montante

Sessione Prima

Anno Accademico 2019-2020

ABSTRACT

Introduzione

La paralisi cerebrale infantile (PCI) è una patologia che colpisce circa il 2-3,5 per mille dei bambini nati vivi nei Paesi Occidentali. La diplegia spastica è un tipo di PCI che coinvolge gli arti inferiori e, in maniera meno severa, gli arti superiori. La spasticità è l'impairment motorio più comune e l'utilizzo della tossina botulinica di tipo A (BONT-A) risulta essere un metodo efficace per il trattamento della spasticità focale. Tuttavia, risulta poco chiaro quali siano le migliori strategie riabilitative aggiuntive da adottare dopo l'inoculo di BONT-A.

Obiettivo

Lo scopo della presente revisione è quello di ricercare le evidenze scientifiche riportate in letteratura per il trattamento riabilitativo dei bambini con paralisi cerebrale infantile, in particolare quelli con diplegia spastica, in seguito all'utilizzo di tossina botulinica di tipo A, per quanto riguarda gli effetti su outcome come spasticità e cammino.

Materiali e metodi

La ricerca è stata condotta tra il 1° marzo e il 30 settembre 2020. I database biomedici consultati per la ricerca degli studi sono stati: The Cochrane Library; Pubmed; PEDro. Le parole chiave utilizzate e combinate attraverso l'operatore booleano "AND" sono state: "Diplegic children"; "Diplegia", "Botulinum", "Spasticity".

Sono stati poi indicati i criteri di inclusione ed esclusione relativi al tipo di studio, di popolazione e di outcome per individuare gli studi pertinenti al quesito di ricerca.

Risultati

L'analisi della letteratura e la selezione degli studi attraverso i criteri di inclusione e di esclusione hanno condotto all'individuazione di cinque studi randomizzati controllati.

Conclusioni

L'analisi degli studi ha dimostrato che l'utilizzo del cast seriale alternato, del cast inibitorio e della stimolazione elettrica reciproca sono trattamenti efficaci, in concomitanza al trattamento fisioterapico e in seguito all'inoculo di BONT-A, per migliorare outcome come spasticità e cammino nei bambini con diplegia spastica.

ABSTRACT

Background

Cerebral Palsy (CP) is a disease that involves multiple functional systems and affects 2-3,5 per thousand of born-alive children in Western countries.

Spastic diplegia is a clinical form of CP that affects the lower limbs and, less severely, the upper limbs.

Spasticity is the most common motor impairment and the use of botulinum toxin A (BONT-A) is the most effective treatment for focal spasticity. However, it's not clear which rehabilitative strategies have to be adopted after the BONT-A.

Aim of the study

The aim of this review is to find the evidences in literature for the rehabilitative treatment for spasticity and gait after BONT-A inoculation in children with CP, with a focus on spastic diplegic children.

Materials and Methods

The research has been made between the 1st of March 2020 and the 30th of September 2020. The consulted databases are: The Cochrane Library; Pubmed; PEDro. The keywords used and combined through the boolean operator for the research are: "Diplegic Children", "Diplegia", "Botulinum", "Spasticity".

Results

Five randomised controlled trials were obtained through the analysis of the literature and the selection of the studies. Inclusion and exclusion criteria were applied.

Conclusions

The analysis of the studies demonstrated the efficacy of treatments like intermittent serial casting, inhibitory casting and reciprocal electrical stimulation after BONT-A for outcomes like spasticity and gait in children with spastic diplegia.

INDICE

INTRODUZIONE	7
CAPITOLO 1: LE PARALISI CEREBRALI INFANTILI	9
1.1 Cosa si intende per paralisi cerebrale infantile	9
1.2 Diagnosi	10
1.3 Eziopatogenesi del danno cerebrale	10
1.4 La classificazione delle PCI	12
CAPITOLO 2: I BAMBINI DIPLEGICI: CARATTERISTICHE GENERALI E VARIANTI CLINICHE	13
2.1 Caratteristiche generali	13
2.2 Forme cliniche	14
CAPITOLO 3: LA PRESA IN CARICO E LA VALUTAZIONE DEI BAMBINI DIPLEGICI	17
3.1 La presa in carico	17
3.2 Scale di valutazione	19
CAPITOLO 4: IL TRATTAMENTO DELLA SPASTICITÀ CON LA TOSSINA BOTULINICA DI TIPO A	23
CAPITOLO 5: MATERIALI E METODI	28
5.1 Scopo della ricerca	28
5.2 Criteri di eleggibilità degli studi	28
5.3 Strategie di ricerca	29
5.4 Identificazione e selezione degli studi	30
5.5 Diagramma di flusso della ricerca	30
CAPITOLO 6: RISULTATI	32
6.1 Analisi della qualità metodologica	32
6.2 Descrizione degli studi	33
6.3 Tabelle sinottiche	60
CAPITOLO 7: DISCUSSIONE	65
7.1 Analisi critica degli studi inclusi	65
7.2 Limiti	67
7.3 Efficacia delle strategie fisioterapiche aggiuntive in seguito al trattamento con la tossina botulinica di tipo A per gli outcome spasticità e cammino	68
CAPITOLO 8: CONCLUSIONI	71
8.1 Implicazioni per la pratica clinica	71
8.2 Implicazioni per la ricerca	71
BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA	73

INTRODUZIONE

La definizione di paralisi cerebrale infantile (PCI) è stata al centro del dibattito scientifico dal 1861, quando per la prima volta John Little cercò di racchiudere all'interno di una definizione il complesso quadro clinico che implica questa patologia. Inizialmente, infatti, è stata concepita come un disturbo ortopedico di origine neurologica, mentre poi è stata identificata come una condizione patologica che coinvolge più sistemi funzionali: nonostante i disturbi motori siano i più evidenti, essi sono spesso associati a disturbi sensitivi, sensoriali, percettivi, cognitivi, comunicativi, comportamentali, epilessia e problemi muscoloscheletrici secondari. Negli anni si sono susseguite diverse definizioni, a partire da quella di Bax del 1964 fino ad arrivare a quella più recente di Rosenbaum del 2006⁽¹⁾.

I lavori epidemiologici più recenti riportano una prevalenza di PCI nei Paesi occidentali di circa 2-3,5 per mille nati vivi⁽²⁾. La causa più frequente di deficit in questi pazienti è costituita da lesioni incorse nelle ultime fasi della gravidanza o nel periodo vicino alla nascita, con effetti variabili in funzione delle diverse età gestazionali, determinando quadri distinti sia dal punto di vista neuropatologico che clinico⁽³⁾. La stragrande maggioranza dei bambini con PCI ha tuttavia una normale aspettativa di vita, con una mortalità durante l'infanzia e l'adolescenza del 5-10% nei casi in cui coesistano condizioni di epilessia e grave ritardo psicomotorio⁽⁴⁾. Nella maggioranza dei casi (60%) viene raggiunta e mantenuta la capacità di deambulare autonomamente, nel 10% dei casi con ausili, mentre solo il 30% deve ricorrere alla carrozzina⁽⁵⁾.

Trattandosi di una malattia dagli esiti funzionali permanenti, risulta necessario un corretto iter riabilitativo che deve iniziare dall'infanzia e proseguire nell'età adulta, in quanto le disabilità che caratterizzano questa patologia aumentano con l'età, pur non trattandosi di una malattia progressiva. Quindi, l'approccio terapeutico prevede l'intervento di un team multidisciplinare composto da fisioterapista, logopedista, neuropsichiatra infantile, fisiatra, psicologo, assistente sociale ed educatore⁽⁶⁾.

Tra le numerose ed eterogenee forme di PCI, la diplegia spastica implica un coinvolgimento sia degli arti inferiori che degli arti superiori, anche se questi ultimi sono colpiti in maniera meno severa⁽⁷⁾. Questo sottogruppo costituisce il 22% delle diagnosi di PCI e, in generale, le forme spastiche di PCI costituiscono il 70-80% delle diagnosi totali di questa patologia⁽⁸⁾. La spasticità, infatti, non solo è l'impairment motorio più comune, ma anche la principale causa del lento sviluppo di problematiche secondarie come contratture o deformità ossee⁽⁹⁾. L'inoculo di tossina botulinica di tipo A risulta uno dei metodi più efficaci per il trattamento della

spasticità focale degli arti inferiori e per determinare miglioramenti funzionali come il cammino⁽¹⁰⁾. Tuttavia, è noto che la tossina genera debolezza muscolare⁽¹¹⁾, soprattutto in questi bambini che già presentano deficit di forza rispetto ai loro coetanei privi di questa patologia⁽¹²⁾.

Inoltre, per ridurre il numero di iniezioni da eseguire, sono necessarie modalità di trattamento che potenzino l'effetto della tossina⁽¹³⁾. Al momento, però, rimane poco chiaro quali possano essere le strategie riabilitative aggiuntive più efficaci da adottare in seguito all'inoculo di tossina botulinica di tipo A.

Lo scopo della presente revisione è quello di ricercare le evidenze scientifiche riportate in letteratura per il trattamento riabilitativo dei bambini con PCI, in particolare quelli con diplegia spastica, in seguito all'inoculo di tossina botulinica di tipo A per quanto riguarda gli effetti su outcome come spasticità e cammino.

Più precisamente, nel primo capitolo si analizzeranno le PCI, la diagnosi, l'eziologia e la classificazione delle diverse forme cliniche che possono manifestarsi.

Nel secondo capitolo si prenderanno in esame le caratteristiche cliniche che accomunano e differenziano le forme di diplegia spastica.

Nel terzo capitolo, invece, si approfondiranno la presa in carico del bambino con diplegia spastica e la sua valutazione con scale di misura accreditate internazionalmente.

Il quarto capitolo tratterà l'utilizzo della tossina botulinica di tipo A per il trattamento della spasticità e le possibili strategie fisioterapiche aggiuntive da poter utilizzare in seguito all'inoculo di tossina.

Nel quinto capitolo si affronterà la metodologia della ricerca utilizzata per identificare gli articoli selezionati.

Nel sesto capitolo saranno presenti i risultati della ricerca effettuata, seguita da un'analisi critica degli studi selezionati.

Nel settimo capitolo si analizzeranno i punti di forza, i limiti e i risultati della revisione.

Infine, nell'ottavo capitolo si trarranno le conclusioni di questa revisione della letteratura, con le implicazioni di quanto emerso per l'applicazione nella pratica clinica e per ricerche future.

CAPITOLO 1: LE PARALISI CEREBRALI INFANTILI

1.1 Cosa si intende per paralisi cerebrale infantile

L'espressione "paralisi cerebrale infantile" (PCI) definisce una "turba persistente ma non immutabile della postura e del movimento, dovuta ad una alterazione organica e non progressiva della funzione cerebrale, per cause pre – peri – post natali, prima che se ne completi la crescita e lo sviluppo".

Il termine "turba" indica una situazione, uno stato finale, e non tanto una malattia, quanto una condizione in grado di evolvere in senso migliorativo o peggiorativo.

L'aggettivo "persistente" vuole rinforzare il concetto di turba come condizione stabile e definitiva, ovvero non evolutiva; tuttavia, questo concetto viene solo in parte attenuato dalla locuzione "non immutabile" che indica come dai danni, motori e non, prodotti dalla PCI, siano tuttavia possibili cambiamenti migliorativi o peggiorativi, spontanei o indotti, che possono riguardare sia il sistema nervoso centrale (SNC) che le condizioni strutturali dell'apparato locomotore. I miglioramenti sono sostenuti dalla plasticità della struttura del SNC grazie alle sue capacità compensatorie e alla sua capacità di apprendimento attraverso l'esperienza. Per i peggioramenti si deve considerare che, anche se la lesione di per sé non evolve, divengono sempre più complesse nel tempo le richieste dell'ambiente al sistema nervoso centrale, con conseguente aggravamento delle disabilità.

Per "postura" si intende la relazione reciproca tra i segmenti che compongono il corpo, valutata in relazione alle coordinate dello spazio circostante, mentre il termine "movimento" indica, invece, lo spostamento nello spazio e nel tempo di uno o più segmenti del corpo o di questo nel suo insieme.

Con "alterazione della funzione cerebrale" si vuole sottolineare che la paralisi non determina un deficit di uno o più dei singoli organi o apparati che compongono il SNC, ma indica un'incapacità dell'intero sistema nervoso centrale; è quindi solo in parte possibile stabilire una correlazione significativa tra sede, tipo, timing, misura del danno e natura della gravità del quadro patologico che ne consegue.

L'espressione "crescita e sviluppo del sistema nervoso" rimarca la differenza tra la paralisi dell'adulto, che implica una perdita della funzione già acquisita, e la paralisi del bambino, che invece determina una mancata acquisizione di funzioni. Nella PCI oltre alla dimensione spaziale che definisce la natura e la misura del deficit, è presente anche una dimensione

temporale che spiega come e perché la modificabilità dell'individuo diminuisce in funzione dell'età, mentre aumenta il suo adattarsi alla disabilità. Da un danno primario di organi, apparati e strutture del SNC in rapporto con la sede della lesione, si arriva a un danno secondario costituito dalla mancanza di acquisizione di funzioni motorie, cognitive, comunicative e relazionali, e successivamente a un danno terziario o patologia acquisita dell'apparato locomotore (come limitazioni, deformità, instabilità), che a sua volta contribuisce a ridurre ulteriormente la libertà di scelta concessa dalla PCI al SNC del soggetto.

Tuttavia, questa definizione non indaga sufficientemente a fondo i termini “paralisi”, “cerebrale” e “infantile”, che meriterebbero un ulteriore approfondimento in quanto semplifica un concetto veramente complesso come questa patologia, in quanto non tiene in considerazione componenti altrettanto importanti come deficit sensitivi e sensoriali, alterazioni percettive, disturbi prassici e gnosici, disturbi cognitivi e relazionali. Quindi le alterazioni del controllo motorio e dell'azione costituiscono componenti sempre costanti nelle paralisi cerebrali infantili, ma, nonostante spesso non siano l'elemento più importante, esse vengono comunque considerate come il cuore del problema⁽¹⁴⁾.

1.2 Diagnosi

Il danno al sistema nervoso centrale che si verifica nel corso delle ultime fasi della gravidanza e nel periodo intorno alla nascita costituisce la causa più frequente di deficit neurologico nell'età evolutiva. Per questo motivo, i meccanismi che stanno alla base sono stati sempre oggetto di grande interesse. Nel corso degli ultimi anni, molti passi avanti sono stati compiuti in questo ambito grazie ai progressi scientifici nel settore della biotecnologia: grazie all'Ultrasuonografia (US), alla Tomografia Computerizzata (TC) e alla Risonanza Magnetica (RM) è possibile studiare in vivo i fenomeni che contribuiscono alla genesi della lesione cerebrale e monitorarne con precisione l'evoluzione, migliorando così la comprensione del rapporto tra lesione e funzione e di conseguenza dei fenomeni di plasticità e di riorganizzazione⁽¹⁴⁾.

1.3 Eziopatogenesi del danno cerebrale

Al giorno d'oggi risulta evidente come il danno del SNC debba essere considerato come il risultato di un insieme complesso di meccanismi fisiologici che interagiscono tra loro. Nonostante nella maggior parte dei casi siano entrambe coinvolte nella dinamica della patogenesi della PCI, si possono distinguere due fasi principali nella genesi del danno neurologico perinatale: l'ultima fase della vita intrauterina e il parto stesso. Un altro aspetto rilevante è il livello di maturità cerebrale nel momento in cui il SNC subisce l'insulto dannoso,

sia nel caso in cui avvenga in epoca prenatale che perinatale, in quanto la risposta del SNC risulta essere diversa in base all'età gestazionale, determinando quindi quadri distinti sia dal punto di vista neuropatologico che clinico. La prematurità rappresenta il principale fattore di rischio per le PCI, soprattutto nel caso della diplegia spastica. In questo caso il danno cerebrale può essere provocato dalle stesse cause della nascita prematura, come ad esempio patologie genetiche, malformative, infettive o ipossiche, ma anche l'imaturità di tutti gli altri organi, in particolare l'apparato cardio-vascolare e respiratorio, che espongono il cervello ad un maggiore rischio di danno diretto e indiretto. Le patologie neurologiche a carico del cervello immaturo di solito sono l'emorragia intraventricolare e la leucomalacia periventricolare.

L'emorragia intraventricolare è una delle patologie più comuni nel neonato prematuro, con un'incidenza che supera il 20% e che aumenta nei casi di neonati con basso peso. La sede più colpita è la matrice germinativa dei ventricoli laterali che risulta ampiamente irrorata e nutrita da vasi particolarmente fragili. Da un punto di vista clinico si avrà un alterato comportamento visivo con difficoltà alla fissazione e all'inseguimento, un'alterata distribuzione del tono muscolare con aumento del tono agli arti inferiori e una rilevante alterazione della motricità spontanea valutabile attraverso i general movements. Il quadro clinico più comune è di solito l'emiplegia.

La leucomalacia periventricolare consiste in un rammollimento della sostanza bianca adiacente alle cavità ventricolari, in particolare a quella dorsale e laterale agli angoli esterni dei ventricoli laterali. Nonostante la leucomalacia periventricolare sia prevalente nel prematuro, essa può essere riscontrata anche nel neonato vicino al termine, ma in questo caso la sede del danno risulta essere in una regione più superficiale, prossima alla corteccia. La più importante sindrome clinica conseguente alla leucomalacia periventricolare è la diplegia spastica in quanto vengono colpiti i fasci cortico-midollari discendenti delle aree motorie deputate al movimento degli arti inferiori.

Nel caso del neonato a termine, invece, si hanno due quadri patologici distinti: l'encefalopatia ipossico-ischemica, che è la più frequente, e l'infarto cerebrale. Con la prima si intende un insieme di segni neurologici secondari ad asfissia perinatale, ovvero a fenomeni di alterato scambio gassoso nel feto o nel neonato, di origine placentare o polmonare, che provocano ipossia, ipercapnia e acidosi. Le sedi maggiormente a rischio sono le regioni parasagittali della corteccia cerebrale, il talamo, i gangli della base e il tronco encefalico. A seconda della sede

della lesione si possono avere quadri clinici differenti, tra cui le più frequenti sono le tetraplegie spastiche o distoniche, le tetraparesi spastiche e le PCI distoniche o atetoidi.

L'infarto cerebrale arterioso consiste nella necrosi ischemica del tessuto cerebrale in uno specifico territorio di distribuzione di un'arteria cerebrale, di solito dell'arteria cerebrale media o di uno dei suoi rami, conseguente a un'occlusione transitoria o permanente. Il quadro clinico più comune dell'infarto cerebrale è l'emiplegia spastica con maggior coinvolgimento dell'emifaccia e dell'arto superiore rispetto all'arto inferiore.

Oltre alle lesioni del neonato pretermine e a termine, che giustificano più dell'80% dei casi di PCI, i restanti casi sono dovuti a malformazioni che si manifestano nel primo o nel secondo trimestre di gravidanza⁽¹⁴⁾.

1.4 La classificazione delle PCI

La complessità del concetto di PCI e la sua continua evoluzione, oltre all'estrema diversità dei quadri clinici che ne conseguono, hanno dato origine a numerosi modelli di classificazione. Nonostante ciò, non si è tuttora arrivati a un unico criterio in base al quale descrivere e raggruppare i diversi aspetti della patologia anche nella loro evoluzione. Inizialmente si classificavano in base all'eziologia, poi secondo criteri clinici derivanti dalla semeiotica neurologica basata prevalentemente sulla componente motoria, in particolare sulle anomalie del tono muscolare e delle risposte riflesse. Le principali classificazioni tradizionali si basano sulle anomalie del tono, sulla tipologia del sintomo neurologico prevalente e nella sua localizzazione somatica, anche se rimane una classificazione con dei limiti. Al fine di semplificare la classificazione tradizionale, gli esperti della "Surveillance of Cerebral Palsy Europe" hanno abolito la distinzione tra diplegie e tetraplegie per distinguere solo tra forme spastiche bilaterali e monolaterali. Infine, per superare il concetto di sola distribuzione e localizzazione del disturbo motorio e invece tener conto delle competenze funzionali raggiunte dal bambino, il gruppo canadese del CanChild ha proposto un sistema classificativo basato sul livello di competenza grosso-motoria raggiunta dal bambino nelle differenti fasce di età. Questo sistema chiamato "Gross Motor Function Classification System" è uno strumento utile per valutare la misura della disabilità ed il livello di autonomia raggiunto dal bambino, ma non fornisce orientamenti prognostici e riabilitativi⁽¹⁴⁾.

CAPITOLO 2: I BAMBINI DIPLEGICI: CARATTERISTICHE GENERALI E VARIANTI CLINICHE

2.1 Caratteristiche generali

Il termine “diplegia” significherebbe letteralmente “una paralisi cerebrale di due arti comunque distribuita”, ma, a partire dalla classificazione di Ingram del 1955, con questo termine si intende un interessamento degli arti omologhi piuttosto simmetrico e, in relazione a segni patognomici come ipertonia, iperreflessia, e debolezza e in relazione ad attività motorie come stare in piedi, camminare o manipolare, la compromissione degli arti inferiori risulta significativamente maggiore rispetto a quella degli arti superiori. Questa forma può essere talvolta identificata erroneamente come tetraparesi, in quanto il confine tra di esse può non essere particolarmente marcato, ma per distinguere queste due varianti cliniche delle PCI si può fare riferimento ad alcuni criteri differenziali:

- I diplegici incontrano difficoltà a interrompere una sequenza motoria una volta attivata per singolarizzarla o invertire i movimenti, mentre i tetraplegici hanno difficoltà a evocare una sequenza motoria e farla proseguire senza interruzioni.
- La velocità della locomozione a terra (strisciare o gattonare) e del cammino col deambulatore risultano maggiori nel bambino diplegico rispetto a quello tetraplegico.
- I diplegici hanno difficoltà a coordinare, durante la marcia, i movimenti degli arti superiori con quelli degli arti inferiori e nel distribuire il carico sui quattro arti quando utilizzano gli ausili durante la deambulazione. A volte i bambini tetraplegici possono risultare più abili da questo punto di vista.
- Solo i diplegici riescono a conquistare una adeguata fissazione prossimale ed un adeguato equilibrio statico in posizione seduta, in quanto hanno una maggiore capacità di allineamento del corpo nello spazio e un migliore equilibrio complessivo rispetto ai tetraplegici.
- Dal punto di vista di moduli e prassie a disposizione, i bambini diplegici hanno maggiori combinazioni e sequenze motorie e ricorrono meno frequentemente all'utilizzo in senso funzionale delle sinergie patologiche. Hanno quindi un'ampia libertà di scelta in termini di indipendenza da schemi patologici primitivi e una maggiore possibilità di associare tra loro moduli motori differenti.
- Le funzioni sensoriali, ad eccezione dell'equilibrio e delle frequenti paralisi dello sguardo (specie in strabismo convergente), non risultano in genere compromesse in questi bambini. Tuttavia, spesso sono presenti problemi percettivi come tollerare il

vuoto e la profondità circostante, soprattutto in direzione posteriore, sopportare lo sbilanciamento e la perdita di equilibrio, orientarsi nello spazio e dirigere correttamente la propria traiettoria di avanzamento.

- Per quanto riguarda le funzioni corticali superiori, nei diplegici sono meno frequenti ritardo mentale, epilessia e scialorrea rispetto ai tetraplegici e raggiungono un linguaggio quantitativamente accettabile. Tuttavia, visto il quadro cognitivo migliore, i bambini diplegici possono presentare problemi di tipo psicopatologico come depressione, conflittualità esasperata o ansia.
- La manipolazione è discreta, soprattutto in posizione seduta, anche se può essere limitata da un punto di vista dell'autonomia della funzione da problemi disprassici e dispercettivi.
- Nelle forme diplegiche, a differenza delle tetraplegiche, la chirurgia funzionale di solito viene eseguita in seguito all'acquisizione della stazione eretta e del cammino, considerando anche che l'età di acquisizione è inferiore, risulta quindi minore l'influenza della disproporzione di crescita tra muscoli e ossa lunghe dovuta all'azione della spasticità.
- Da un punto di vista funzionale tutti i diplegici raggiungono il controllo della posizione seduta e tutti raggiungono la stazione eretta e un cammino più o meno funzionale, ma tuttavia solo una percentuale ridotta conserva il cammino per motivi diversi, tra cui la precoce affaticabilità, la scarsa motivazione o la gravità delle deformità secondarie. Il quadro clinico e la funzionalità globale del bambino diplegico risultano particolarmente influenzati dai disturbi percettivi, tipici in particolare della prima e terza forma⁽¹⁴⁾.

2.2 Forme cliniche

Nell'ambito delle diplegie, per distinguere una forma clinica dall'altra, si adotta come prospettiva privilegiata la prestazione più caratteristica del cammino, tenendo conto sia della fascia di età del soggetto, che dei cambiamenti eventualmente prodotti da interventi terapeutici praticati, come fisioterapia, farmaci antispastici sistemici, distrettuali e focali, ortesi AFO e KAFO e chirurgia funzionale. Nonostante la necessità di classificare all'interno di una categoria, non si può negare che nella realtà non esistono due bambini perfettamente identici nel modo di camminare, neppure tra soggetti sani.

Due domande cliniche risultano particolarmente importanti: la prima riguarda la possibilità di un bambino diplegico di poter passare, spontaneamente o per effetto di un trattamento, da una forma all'altra, e la seconda riguarda l'esistenza di forme di confine, ovvero le "forme miste".

L'obiettivo della classificazione è quello di poter misurare i cambiamenti avvenuti in termini specifici per ciascuna forma clinica e non generici dell'intera categoria, ovvero i diplegici, che comprende al suo interno soggetti che raggiungono a fatica il cammino con il deambulatore con altri che possono imparare spontaneamente anche a correre e saltare.

Si possono quindi identificare nel bambino diplegico quattro forme cliniche principali, con al loro interno alcuni varianti:

Prima forma (“propulsivi”)

- Con necessità di ausili per gli arti superiori (ad anca flessa e ad anca estesa);
- Senza necessità di ausili per gli arti superiori.

L'elemento connotativo di questa forma è rappresentato dall'antepulsione del tronco, dal bilanciamento sulle punte e dall'utilizzo di ausili per gli arti superiori a scopo di difesa. In questo caso la prognosi della deambulazione risulta sfavorevole e, se permessa, è possibile solo in ambiente domestico o con cammino assistito. Questi bambini presentano inoltre pendolarismo del tronco sul piano sagittale, piede equino di contatto e di pieno appoggio e disturbi percettivi. Secondo il Gross Motor Function Classification System for Cerebral Palsy questi bambini diplegici sono inquadrabili a livello III e IV.

Seconda forma (“gonna stretta”)

- Con necessità di ausili per gli arti superiori;
- Senza necessità di ausili per gli arti superiori.

In questa forma, rispetto alla prima, è più evidente la maggiore compromissione degli arti inferiori rispetto agli arti superiori e al tronco: è presente piede equino di contatto, seguito da talismo durante il carico, senza essere seguito dal piede equino di spinta. Inoltre, l'elemento connotativo di questi bambini è la costante flessione delle ginocchia in carico a causa dell'abnorme reazione allo stiramento dei muscoli ischio-cruiali, che può portare al “crouch gait”, che a sua volta determina un eccessivo reclutamento del quadricipite con conseguente risalita della rotula e cedimento del tendine sotto-rotuleo. A livello del tronco prevale il pendolo sagittale su quello frontale e in questa forma risulta minore l'intolleranza percettiva rispetto alla prima e alla terza.

Secondo il Gross Motor Function Classification System for Cerebral Palsy questi bambini sono identificabili a livello III e IV.

Terza forma (“funambuli”)

- Con necessità di ausili per gli arti superiori;
- Senza necessità di ausili per gli arti superiori.

Questi bambini risultano complessivamente meno compromessi sul piano motorio, tuttavia presentano spesso importanti disturbi percettivi: la prognosi motoria è infatti condizionata dall’evoluzione di questo disturbo. L’acquisizione del cammino indipendente potrebbe perciò richiedere molto tempo e può rimanere una prestazione precaria, in quanto può dipendere dallo stato emotivo del bambino, dalle caratteristiche dell’ambiente e dal comportamento assunto dagli adulti portatori di cura. L’elemento connotativo di questa forma è il pendolo frontale del tronco, che causa anche difficoltà a invertire la direzione della marcia; a livello del fulcro distale si può rilevare un piede equino di contatto e di spinta. A differenza delle precedenti forme, inoltre, i bambini che camminano senza bisogno di supporti ortopedici per gli arti superiori sono di gran lunga più numerosi di quelli che ne fanno uso. Secondo il Gross Motor Function Classification System for Cerebral Palsy questi bambini diplegici sono inquadrabili a livello II, III, IV.

Quarta forma (“temerari”)

- Forma generalizzata;
- Forma prevalentemente distale;
- Forma asimmetrica (doppia emiplegia).

Questa forma di diplegia è caratterizzata dalla completa assenza di disturbi percettivi, almeno dal momento dell’acquisizione del cammino in avanti. Anche la compromissione motoria è decisamente meno grave ed i bambini presentano perciò un’evoluzione della marcia sostanzialmente favorevole. L’elemento connotativo di questa forma è l’accentuazione dell’equinismo alla partenza. Non hanno necessità di bastoni o di altri ausili per gli arti superiori, perché raggiungono una buona fissazione prossimale e un discreto equilibrio. Secondo il Gross Motor Function Classification System for Cerebral Palsy questi bambini diplegici sono inquadrabili a livello I, II e III.

A questa classificazione, che si limita alla tipologia delle diplegie spastiche, si devono aggiungere la diplegia atonica, ovvero flaccida, e la diplegia atassica, cioè caratterizzata prevalentemente da disturbi della coordinazione e tremore intenzionale agli arti superiori⁽¹⁴⁾.

CAPITOLO 3: LA PRESA IN CARICO E LA VALUTAZIONE DEI BAMBINI DIPLEGICI

3.1 La presa in carico

La presa in carico del bambino con PCI rappresenta un intervento tecnico, il più possibile ampio e adeguato, che accompagna il paziente per tutta la durata della vita, con lo scopo di favorire uno sviluppo adattivo in grado di estendersi dall' "educare il disabile" all' "educare al disabile". Essa rappresenta idealmente un luogo del pensiero, uno spazio di ascolto e di contenimento, dove possano essere accolti e considerati i problemi sofferti dal bambino disabile e dalla sua famiglia e dove possano essere individuati e proposti gli interventi più idonei per garantire la massima partecipazione alla vita sociale, economica e culturale, in relazione allo sviluppo di abilità raggiunte e potenziali. La presa in carico può essere intesa come un'interazione di funzioni all'interno dell'equipe riabilitativa, non essendo ambito dell'agire di una singola figura professionale (fisioterapista, logopedista, neuropsichiatra infantile, fisiatra, psicologo, assistente sociale, ecc.), ma espressione di un processo messo in atto dal gruppo nel suo insieme, in quanto deve essere un intervento multiprofessionale ed interdisciplinare.

Solo in una sua porzione specifica la presa in carico rappresenta la presa in cura; quest'ultima, infatti, consiste nell'insieme degli interventi terapeutici erogati autonomamente dal personale tecnico della riabilitazione, attraverso i singoli programmi riabilitativi, nell'ambito delle specifiche competenze di ciascuna figura professionale coinvolta, in riferimento alla prescrizione del medico specialista responsabile dell'intero progetto.

La metodologia riabilitativa per la formulazione del progetto rieducativo relativo ad ogni singolo ambito di intervento prevede i seguenti passaggi:

- Valutazione funzionale (diagnosi di funzione);
- Prognosi di funzione (previsione di modificabilità, anche in rapporto all'intervento sui fattori contestuali);
- Definizione del progetto rieducativo;
- Definizione del programma terapeutico;
- Accordo terapeutico (contratto terapeutico);
- Approccio multidisciplinare e lavoro di equipe.

In particolare, la valutazione e la diagnosi funzionale del paziente vengono effettuate attraverso un'osservazione diretta ed una osservazione guidata dall'impiego di protocolli, strumenti

standardizzati o metodiche strumentali al fine di renderla più obiettiva, quantificabile e confrontabile nel tempo.

L'ICF-CY (International Classification of Functioning, Disability and Health, version for Children and Youth) può essere utilizzato per fotografare la condizione di salute e l'ambiente in cui vive il soggetto, descrivendone il funzionamento e considerando gli aspetti di partecipazione e i fattori ambientali come ad esempio scuola, tempo libero, relazioni con i familiari e con i pari, delineando eventuali punti di forza e criticità ed il grado con cui questi sono influenzati da facilitatori e barriere ambientali. Si raccomanda l'utilizzo dell'ICF-CY come strumento di riferimento per l'identificazione degli interventi da effettuare e degli outcome ad essi riferiti⁽⁶⁾.

L'ICF-CY deriva dalla Classificazione Internazionale del Funzionamento, della Disabilità e della Salute (ICF) ed è realizzata per documentare le caratteristiche dello sviluppo del bambino e l'influenza dell'ambiente circostante. Esso è stato sviluppato per rispondere all'esigenza di una versione dell'ICF che potesse essere universalmente utilizzata per bambini e adolescenti nei settori della salute, dell'istruzione e dei servizi sociali. Nei bambini e negli adolescenti, infatti, le manifestazioni di disabilità e le condizioni di salute sono diverse, nella loro natura, nella loro intensità e nel loro impatto, da quelle degli adulti. È necessario tener conto di queste differenze in modo che il contenuto della classificazione rifletta i cambiamenti associati allo sviluppo e colga le caratteristiche dei differenti ambienti e gruppi di età⁽¹⁵⁾.

Per quanto riguarda la prognosi di funzione si intendono gli elementi predittivi, positivi e negativi, relativi all'area funzionale considerata, su cui si fonda il giudizio sulla possibilità di raggiungere il cambiamento finale atteso, ovvero l'obiettivo del progetto rieducativo. Tali elementi devono tenere conto della molteplicità delle aree funzionali compromesse e delle loro interazioni reciproche: si parla infatti di "globalità" del progetto rieducativo a fronte della "specificità" degli interventi rieducativi praticati da ciascun professionista.

L'ambito del progetto rieducativo, invece, deve essere costituito da attività concrete e finalizzate ad obiettivi realistici. Il progetto rieducativo non può essere perciò stabilito in modo predeterminato come ricetta universale precostituita, ma deve essere adattato ai bisogni, ai problemi e alle risorse del bambino e della sua famiglia, e quindi essere sottoposto a costante verifica. È opportuno dichiarare gli indicatori che si impiegheranno per misurare il risultato ottenuto e gli strumenti terapeutici validati internazionalmente che si intendono adottare per il conseguimento degli obiettivi a breve termine.

Il programma terapeutico deve basarsi sulla valutazione delle modificazioni intermedie, o obiettivi a breve e medio termine. Per poter verificare il cambiamento effettivo del bambino è necessario che egli venga valutato sia prima dell'inizio del trattamento che subito dopo averlo portato a termine. Il risultato ottenuto, per essere considerato terapeutico, deve essere migliorativo, stabile nel tempo, oggettivo, misurabile e riproducibile.

La stipula dell'accordo terapeutico sul progetto riabilitativo con la famiglia ed il bambino stesso, contempla il coinvolgimento attivo dei caregivers pur nella doverosa distinzione dei ruoli. Bisogna favorire nei genitori la consapevolezza delle reali condizioni del bambino, valorizzando il ruolo che essi possono avere sui processi di recupero e nella promozione di autodeterminazione, autosufficienza ed autonomia del loro bambino. Ai genitori deve essere fornita un'informazione continua sugli obiettivi terapeutici che si intendono perseguire, con i loro limiti temporali, e sui mezzi con i quali verranno perseguiti, comprese le potenzialità ed i limiti del recupero. La famiglia è una risorsa insostituibile: è necessario individuare assieme ai genitori una serie di situazioni in cui il bambino, nella vita di tutti i giorni, possa compiere esperienze utili e coerenti con il processo di recupero in atto. Il bambino avrà così la possibilità di generalizzare l'apprendimento realizzato in situazioni specifiche di terapia⁽⁶⁾.

3.2 Scale di valutazione

Le principali scale a disposizione per la valutazione del bambino con PCI sono:

- Gross Motor Function Classification System (GMFCS).
- Gross Motor Function Measure (GMFM).
- Modified Ashworth Scale (MAS).
- Modified Tardieu Scale (TSM).
- Observation Gait Scale (OGS).

- Gross Motor Function Classification System (GMFCS)

Il Gross Motor Function Classification System (GMFCS) è il sistema di classificazione interdisciplinare e intradisciplinare più frequentemente utilizzato per definire il livello motorio del bambino con PCI⁽¹⁶⁾.

Questa scala considera il movimento spontaneo con particolare attenzione alla posizione seduta, ai trasferimenti e alla mobilità. L'obiettivo del GMFCS è individuare quale dei cinque livelli rappresenti meglio le abilità e le limitazioni attuali nelle funzioni grosso-motorie del bambino o del giovane. Si dà importanza alla performance usuale a casa, a scuola e nell'ambiente sociale,

cioè quello che fanno, piuttosto che a quello che sono capaci di fare come miglior prestazione. È dunque importante classificare la performance corrente nelle funzioni grosso-motorie e non includere giudizi riguardo alla qualità del movimento o alla prognosi di miglioramento. Il titolo generale di ogni livello rappresenta la modalità di spostamento che meglio caratterizza la performance dopo i 6 anni. Le descrizioni delle limitazioni e delle abilità funzionali, per ogni fascia di età sono ampie e non intendono descrivere tutti gli aspetti della funzionalità del singolo bambino o ragazzo. La scala è ordinale, con nessun intento di considerare uguali le distanze tra i livelli o che i bambini o ragazzi con paralisi cerebrale siano equamente distribuiti tra i 5 livelli. Quelli identificati sono:

Livello I - Cammino senza limitazioni.

Livello II - Cammino con limitazioni.

Livello III - Cammino con dispositivo manuale per la mobilità.

Livello IV - Spostamento autonomo con limitazioni; possibile spostamento con ausilio a motore per la mobilità.

Livello V - Trasportato con carrozzina manuale.

Tuttavia, i livelli vanno adattati all'età del bambino e per questo la scala presenta dei livelli diversi in base al range di età in cui si valutano i bambini: prima dei due anni, tra due e quattro anni, tra quattro e sei anni, tra sei e dodici anni e tra dodici e diciotto anni⁽¹⁷⁾.

- Gross Motor Function Measure-88/66 (GMFM)

La Gross Motor Function Measure (GMFM) è uno strumento valutativo utilizzato per misurare i cambiamenti nelle funzioni grosso-motorie nel tempo oppure in seguito ad interventi nei bambini con PCI⁽¹⁸⁾. Esistono due versioni della GMFM: quella originale, con 88 items e quella ridotta, con 66 items. Questa scala valuta le abilità dei bambini in posizione supina, prona, quadrupedale, seduta, in ginocchio, in posizione eretta, il cammino, il salto e la corsa⁽¹⁶⁾. A differenza della GMFM-88 che è una scala ordinale, la GMFM-66 è una scala unidimensionale a intervalli e gli items sono ordinati per difficoltà, fornendo informazioni riguardo al livello di difficoltà di ciascun item, così da regolare gli obiettivi riabilitativi del bambino. La scelta di quale delle due scale utilizzare dipende dallo scopo della valutazione che si vuole effettuare: la GMFM-88 fornisce informazioni più descrittive sulla funzione motoria di bambini molto piccoli o bambini con disabilità motorie più gravi come quelli che rientrano nel livello GMCFS

V; la GMFM-66, invece, fornisce valutazioni più significative dei cambiamenti del bambino, in quanto gli items sono ordinati per livello di difficoltà⁽¹⁸⁾.

Esistono due scale principali per la valutazione della spasticità nel bambino con PCI:

- Modified Ashworth Scale (MAS).
- Modified Tardieu Scale (MTS).

La MAS è lo strumento clinico più universalmente accettato per misurare l'aumento del tono muscolare: questa scala infatti misura l'alterata resistenza alla mobilitazione passiva veloce, ovvero la spasticità; tuttavia, non conferisce un punteggio per l'ipotonia muscolare (flaccidità).

Il punteggio è su 6 livelli, da 0 a 4, dove il più basso rappresenta un tono muscolare normale (assenza di spasticità), mentre il più alto una resistenza al movimento passivo di tipo invincibile. Rispetto alla versione originale (composta da soli cinque items), quella "modificata" risulta più sensibile, consentendo, grazie all'aggiunta di un livello extra 1+, di discriminare con più precisione le forme di spasticità da minima a lieve. In particolare:

0: Nessun aumento di tono.

1: Lieve aumento di tono muscolare manifestato da una reazione di fermo e rilascio e da resistenza minimale negli ultimi gradi dell'escursione articolare, in flessione o estensione.

1+: Lieve aumento di tono muscolare, manifestato da un fermo seguito da una minima resistenza nella restante parte del ROM (meno della metà).

2: Aumento più marcato del tono muscolare attraverso la maggior parte del ROM, ma la parte interessata si può muovere facilmente.

3: Considerevole aumento del tono muscolare: il movimento passivo risulta difficoltoso.

4: La parte interessata è rigida in flessione o in estensione⁽¹⁹⁾.

La Modified Tardieu Scale (MTS) prende in considerazione tre fattori che caratterizzano la spasticità:

- La velocità di stiramento passivo, in due livelli d'intensità:

V1= velocità bassa che permette di apprezzare la minima risposta allo stiramento tonico e che corrisponde all'azione della forza gravità sul segmento articolare;

V2= velocità alta che permette di discriminare meglio le reazioni allo stiramento tonico.

- L'angolo alfa a cui compare il riflesso miotatico.
- L'intensità della risposta, su sei livelli, che vanno da 0 a 5:

0 = nessun aumento del tono muscolare.

1 = lieve aumento del tono muscolare, manifestato da una sensazione di fermo e rilascio o da minima resistenza, alla fine del ROM durante il movimento passivo.

2 = lieve aumento del tono muscolare, manifestato da una sensazione di fermo e rilascio o da minima resistenza, a circa meno della metà del ROM durante il movimento passivo.

3 = aumento più marcato del tono muscolare lungo tutto il ROM, con movimento passivo comunque consentito facilmente.

4 = considerevole aumento del tono muscolare, con movimento passivo difficile.

5 = irrigidimento articolare in flessione o estensione⁽²⁰⁾.

La MAS rispetto alla TMS è più facile da utilizzare e richiede meno tempo per somministrarla, tuttavia la TMS dà informazioni anche sulla lunghezza muscolare⁽¹⁶⁾.

- Observational Gait Scale (OGS)

La OGS è un test osservazionale e valutativo del cammino: il suo scopo principale è quello di classificare i parametri del cammino dalle videoregistrazioni utilizzando una scala strutturata. Essa cerca di valutare o misurare i cambiamenti dei pattern individuali del cammino nel tempo. La popolazione target è composta da bambini o giovani adulti con PCI di età compresa tra 6 e 21 anni. Per eseguire il test sono necessarie solo una telecamera e uno spazio piano adeguato affinché il bambino possa camminare. Il soggetto cammina davanti alla telecamera o al clinico nel modo più naturale possibile. Un clinico esperto poi compila la scala analizzando i pattern del cammino sia sul piano frontale che sul piano sagittale, con la possibilità poi di poter riguardare il video registrato. La scala ha otto sezioni in cui vengono valutati sia l'arto inferiore destro che sinistro con un punteggio massimo di 22 per ogni arto⁽²¹⁾. In particolare, le prime quattro sezioni di questa scala possono essere utilizzate con validità e affidabilità per valutare i bambini con diplegia spastica con problematiche principalmente sul piano sagittale⁽²²⁾.

CAPITOLO 4: IL TRATTAMENTO DELLA SPASTICITÀ CON LA TOSSINA BOTULINICA DI TIPO A

La paralisi cerebrale infantile costituisce la prima causa di spasticità nei bambini e negli adolescenti e rappresenta una variabile particolarmente influente sulla qualità della vita, interferendo con attività della vita quotidiana come il cammino, l'alimentazione e l'igiene personale. Una spasticità grave può inoltre condurre a problematiche severe quali dolore, deformità articolari o ossee e impotenza funzionale. La gestione della spasticità rappresenta quindi una delle principali sfide del team riabilitativo: le modalità di intervento disponibili sono numerose e non esiste un approccio standardizzato, in quanto la strategia da adottare dipende da vari parametri, come riserva e richiesta funzionale, accessibilità e aderenza alle terapie; farmaci orali o locali, terapia fisica e fisioterapia, ortesi e casting seriale fino alla chirurgia funzionale costituiscono tutti elementi da tenere in considerazione in fasi diverse del trattamento⁽⁵⁾.

Le opzioni infiltrative nel trattamento focale della spasticità muscolare sono varie, ma solo la tossina botulinica di tipo A (BONT-A) presenta evidenze sufficienti a renderne possibile la raccomandazione, fino a considerarla un intervento di prima linea sia in termini assoluti di riduzione della spasticità, che nell'ottica di un recupero funzionale o con finalità antalgiche⁽⁵⁾. L'impiego della BONT-A nel trattamento focale della spasticità è raccomandato con livello di evidenza alto-moderato dalle linee guida NICE⁽²³⁾, con prevalente indicazione nell'arto inferiore⁽²⁴⁾. Le conclusioni della Sistematic Review di Novak risultano sovrapponibili, così come quelle dell'American Academy of Neurology (AAN). Secondo la Sistematic Review di Novak et al. tra gli interventi per la riduzione della spasticità hanno una forte raccomandazione l'utilizzo della BONT-A, del diazepam e la rizotomia dorsale selettiva⁽¹⁰⁾.

La tossina botulinica di tipo A è una neurotossina che colpisce le sinapsi neuromuscolari bloccando la produzione di acetilcolina a livello della placca motoria, causando così una denervazione muscolare temporanea che va a ridurre l'attività muscolare dei muscoli trattati, riducendo così in maniera indiretta la spasticità.

La BONT-A è uno dei sette diversi sierotipi della tossina botulinica (A-G) prodotta dal batterio anaerobico *Clostridium botulinum*. I sierotipi differiscono per complessità, attivazione, sito di attivazione intracellulare, siti recettori, durata di azione, livello di indebolimento muscolare e affinità di bersaglio. Esistono diversi tipi di preparazioni commerciali della BONT-A: Botox (Allergan), Dysport (Ipsen), Xeomin (Merz Pharmaceuticals GmbH) e Hengli. Esiste solo un

tipo approvato di tossina botulinica di tipo B (BONT-B), ma il suo utilizzo nei bambini con PCI è limitato a studi pilota, che includono pazienti che non sono stati responsivi al trattamento con la BONT-A⁽²⁵⁾.

L'utilizzo della BONT-A per il trattamento della spasticità focale è da tenere in considerazione quando essa impedisce la funzione grosso-motoria, intacca la cura di sé e l'igiene personale, disturba il sonno e impedisce la tolleranza ad altri trattamenti.

Si deve invece usufruire della tossina con prudenza quando il bambino presenta disturbi della coagulazione, spasticità generalizzata, contratture muscolari strutturate, deformità ossee marcate oppure preoccupazioni o dubbi sulla probabilità da parte del bambino di aderire al programma di fisioterapia post-trattamento con la tossina.

Non deve essere utilizzata la BONT-A nel caso in cui il bambino presenti debolezza muscolare severa, pregressa storia di effetti avversi o di allergia alla tossina o abbia ricevuto un trattamento aminoglicosidico.

Quando un bambino viene trattato con la tossina botulinica di tipo A risulta necessario informare lui e i suoi caregivers riguardo i possibili benefici e la probabilità di ottenere gli obiettivi prefissati; tuttavia, è importante anche informarli riguardo a tutto ciò che questo trattamento comporta, ovvero l'eventualità che si ritenga necessario dover ripetere le iniezioni, la possibilità che si ritenga necessaria la sedazione o l'anestesia generale e infine la probabilità di incorrere in effetti avversi.

Quando si prende in considerazione il trattamento con BONT-A si devono effettuare delle valutazioni accurate riguardanti il tono muscolare, il ROM e la funzione motoria per capire se il trattamento è appropriato e misurare la risposta al trattamento attraverso una valutazione iniziale e una finale. Esse dovrebbero essere effettuate circa 6-12 settimane dopo l'inoculo, per valutare la risposta al trattamento, e dopo 12-26 settimane per prendere decisioni riguardo un possibile ulteriore trattamento con la tossina. Questa possibilità viene presa in considerazione quando la risposta del bambino al trattamento è stata soddisfacente e ha permesso il raggiungimento degli obiettivi prefissati, quando è svanito l'effetto della tossina e quando vengono identificati nuovi obiettivi di trattamento⁽²⁴⁾.

Il trattamento della spasticità con BONT-A può essere considerato una valida opzione in quanto:

- Riduce il tono muscolare;

- È sicuro in giovane età;
- È reversibile;
- È selettivo;
- È dose-dipendente;
- Permette trattamenti combinati;
- Se eseguito in giovane età previene deformità articolari e contratture muscolari;
- Potrebbe ridurre la complessità di interventi futuri e potrebbe aiutare a rimandare l'utilizzo della chirurgia.

Quest'ultimo aspetto risulta importante in quanto i risultati della chirurgia in età precoce sono meno prevedibili e hanno maggiori rischi di fallimento e di recidiva, quindi dovrebbe essere evitata fino a quando si è completamente sviluppato il cammino, cioè tendenzialmente tra 8 e 10 anni⁽²⁵⁾.

L'azione della tossina è reversibile e il periodo di riduzione del tono muscolare clinicamente rilevante è di solito di circa 12-16 settimane. Per quanto riguarda l'età, risulta teoricamente migliore trattare bambini più piccoli in quanto le contratture degli arti con spasticità tendono ad aumentare con l'età e di conseguenza anche il dosaggio necessario: quindi gli effetti dei benefici a medio e lungo termine risultano migliori quando i bambini sono più piccoli⁽²⁶⁾.

Nonostante la BONT-A possieda un ampio potenziale terapeutico nella riduzione della spasticità, essa deve essere sempre utilizzata in un modo sicuro per il bambino: può avere diverse formulazioni e diverse strutture molecolari che non sono clinicamente equivalenti⁽²⁵⁾. I dosaggi individuali devono essere calcolati indipendentemente per ogni preparazione, basandosi sulle istruzioni specifiche di ogni prodotto, su risposte precedenti e sull'esperienza clinica del professionista che somministra il farmaco. Non esiste infatti una dose standardizzata totale, ma solo per ogni gruppo muscolare: la dose iniettata in un muscolo dipende dal suo volume, dal livello di spasticità e dal livello di menomazione del muscolo nel pattern del cammino patologico⁽²⁷⁾. Tuttavia, non è chiaro se ci sia un dosaggio ottimale per muscolo o per bambino per raggiungere una risposta più duratura e per minimizzare l'incidenza di effetti avversi. Ogni dose dovrebbe essere espressa in unità/kg/muscolo e la dose totale in unità/kg/peso corporeo⁽²⁶⁾.

Dall'iniziale utilizzo di un trattamento con tossina a livello di un singolo muscolo, si è passati al trattamento con iniezioni a più livelli, anche per problematiche focali come potrebbe essere ad esempio il piede equino. Questo tipo di approccio è stato scelto perché rispecchia la

compromissione motoria globale del bambino con PCI a più livelli: per questo motivo, ad esempio, spesso non vengono iniettati solo i muscoli della caviglia per il trattamento del piede equino, ma vengono trattati anche altri muscoli come flessori mediali del ginocchio, adduttori o psoas, in quanto anche altri questi influiscono nella funzionalità globale dell'arto inferiore. Ovviamente questo approccio implica un'alta dose totale di BONT-A, che però risulta in ogni caso un trattamento sicuro, con rari effetti collaterali. Tenzialmente si preferisce iniettare la tossina in quei muscoli che impediscono il raggiungimento dell'obiettivo motorio prestabilito e i muscoli a maggior rischio di contratture⁽²⁸⁾.

Visto che la BONT-A determina una denervazione chimica dose-dipendente, si possono riscontrare effetti collaterali o imprevisti con l'aumento della dose totale, soprattutto perché spesso vengono iniettati diversi muscoli contemporaneamente in una sessione di trattamento.

Tra gli effetti collaterali si possono rilevare dolore, debolezza e disestesia a livello della cute trattata; tuttavia, risulta essere un trattamento sicuro in quanto l'incidenza di questi effetti collaterali è basso⁽²⁶⁾. Altri importanti ma rari effetti avversi che si potrebbero presentare sono difficoltà deglutorie e respiratorie. Queste complicanze potrebbero presentarsi durante la prima settimana in seguito al trattamento e, nel caso in cui si verificassero, il bambino deve tornare immediatamente in ospedale⁽²⁴⁾.

La tecnica più appropriata per localizzare e identificare i muscoli da iniettare, specialmente nel caso dei gruppi muscolari più piccoli, è l'ultrasuonografia con o senza guida elettromiografica o con stimolazione elettrica. Siccome l'effetto della tossina dipende dall'assorbimento da parte della placca motoria (MEP) della giunzione neuromuscolare della membrana presinaptica, l'iniezione dovrebbe essere eseguita a livello di quest'area⁽²⁷⁾.

L'efficacia terapeutica dell'utilizzo della BONT-A combinata con l'intervento fisioterapico determina un miglioramento a livello dell'arto inferiore nella mobilità, nei pattern del cammino, nel ROM e nella spasticità; questi effetti risultano mantenuti anche in seguito al termine del protocollo riabilitativo: il trattamento combinato, infatti, può ottimizzare i potenziali motori, evitare contratture muscolari e deformità articolari⁽²⁶⁾.

Tuttavia, non si è arrivati a una conclusione riguardo al contenuto del programma fisioterapico in seguito al trattamento con la BONT-A⁽²⁵⁾.

Tra le strategie fisioterapiche aggiuntive più indicate nel trattamento integrato con BONT-A spiccano l'utilizzo del cast e delle ortesi. Risultano esserci dati contrastanti per quanto riguarda

il beneficio determinato dall'utilizzo del cast combinato alla BONT-A rispetto al trattamento singolo con queste due tecniche, ma stanno avanzando evidenze a favore del trattamento combinato⁽²⁸⁾. Il ricorso al serial casting dell'arto inferiore è raccomandato nelle linee guida NICE, con livello di evidenza moderato-basso e basso in associazione a tossina botulinica⁽⁵⁾.

Ci sono dati limitati riguardanti i benefici del trattamento combinato con BONT-A e ortesi e uno studio ha suggerito che le ortesi potrebbero non dare tanto beneficio quanto il cast, se utilizzato in un trattamento integrato con la BONT-A.

Non essendoci forti evidenze scientifiche a favore di trattamenti specifici in seguito all'utilizzo della BONT-A, risultano quindi essenziali valutazioni e trattamenti individualizzati, sia prima che dopo l'inoculo di tossina, che dovrebbero essere parte dell'approccio integrato per poter permettere il raggiungimento degli obiettivi riabilitativi motori. Quindi, sia per ogni ciclo di iniezioni che per il lungo termine, dovrebbero essere fissati degli obiettivi funzionali da raggiungere. Un altro aspetto importante è la scelta dei muscoli da trattare e risulta necessario un approccio focalizzato per migliorare lo sviluppo e le funzioni motorie, ma anche per prevenire contratture⁽²⁸⁾.

In questa revisione sistematica si sono identificati articoli che prendono in considerazione il trattamento del bambino diplegico in seguito all'inoculo con BONT-A; si sono riscontrati risultati riguardo l'utilizzo di specifiche strategie fisioterapiche aggiuntive, in particolare l'utilizzo della stimolazione elettrica, sia dei muscoli agonisti trattati con BONT-A che alternata, del cast, seriale intermittente o fisso, e un programma analitico di rinforzo muscolare dei muscoli trattati con la BONT-A, in quanto ad essa viene associata debolezza muscolare.

CAPITOLO 5: MATERIALI E METODI

5.1 Scopo della ricerca

Lo scopo della presente revisione della letteratura è quello di ricercare evidenze di studi scientifici che indaghino approcci e metodologie applicati al trattamento di pazienti con paralisi cerebrale infantile, in particolare i bambini con diplegia spastica, in seguito all'inoculo di tossina botulinica di tipo A per quanto riguarda gli effetti su outcome come spasticità e cammino.

5.2 Criteri di eleggibilità degli studi

La ricerca degli studi è stata effettuata sulla base di specifici criteri di inclusione ed esclusione stabiliti in principio. Questi criteri utilizzati per la selezione degli studi sono stati riportati in seguito.

Criteri di inclusione

Partecipanti: Popolazione di riferimento composta da bambini in età 0-18 con paralisi cerebrale infantile, in particolare quelli con diplegia spastica.

Intervento: Studi che indaghino l'efficacia degli interventi riabilitativi fisioterapici aggiuntivi all'inoculo di tossina botulinica di tipo A nella gestione della spasticità e del cammino. Studi con gruppo di controllo ricevente trattamento noto in seguito all'inoculo di tossina botulinica di tipo A.

Studio: Pubblicazioni in lingua inglese, reperibili online tramite ricerca nei database. Studi il cui abstract risulti pertinente al quesito di ricerca. Studi randomizzati controllati.

Outcome: Studi che forniscano evidenze relative all'efficacia di interventi fisioterapici aggiuntivi per outcome come spasticità e cammino nei bambini con paralisi cerebrale infantile, in particolare quelli con diplegia spastica.

Criteri di esclusione

Partecipanti: Popolazione di riferimento non composta da bambini in età 0-18 con paralisi cerebrale infantile.

Intervento: Studi che non indaghino l'efficacia degli interventi riabilitativi fisioterapici aggiuntivi all'inoculo di tossina botulinica di tipo A nella gestione della spasticità e del cammino.

Studio: Pubblicazioni non in lingua inglese, non reperibili online tramite ricerca nei database. Studi il cui abstract non risulti pertinente al quesito di ricerca. Studi non randomizzati oppure non controllati.

Outcome: Studi che non forniscano evidenze relative all'efficacia di interventi fisioterapici aggiuntivi per outcome come spasticità e cammino nei pazienti con paralisi cerebrale infantile.

5.3 Strategie di ricerca

La ricerca è stata condotta nella finestra temporale da Marzo 2020 a Settembre 2020. I database consultati sono messi a disposizione dal servizio di Banche Dati in rete del Sistema Bibliotecario di Ateneo. I database biomedici elettronici consultati per la ricerca sono:

- Pubmed⁽²⁹⁾;
- PEDro⁽³⁰⁾;
- The Cochrane Library⁽³¹⁾.

Rispecchiando ciò che viene descritto dallo scopo della ricerca, è stato formulato il quesito “Quali sono le strategie fisioterapiche aggiuntive più efficaci in seguito all'inoculo di tossina botulinica di tipo A nei bambini con paralisi cerebrale infantile, in particolare quelli con diplegia spastica, per quanto riguarda outcome come spasticità e cammino?”.

La strategia di ricerca è quindi stata condotta seguendo l'acronimo P.I.C.O.S. dove:

P= bambini con paralisi cerebrale infantile, in particolare quelli con diplegia spastica, sottoposti al trattamento con tossina botulinica di tipo A.

I= strategie fisioterapiche aggiuntive.

C= terapia convenzionale.

O= spasticità e cammino.

S= RCT.

Da questo acronimo sono state estrapolate le seguenti parole chiave:

- Diplegic Children;
- Cerebral palsy;
- Botulinum;
- Physiotherapy;
- Physical Therapy;

- Rehabilitation;
- Spasticity;
- Gait.

Queste parole sono state combinate attraverso l'operatore booleano AND nei database consultati.

Le combinazioni utilizzate sono state:

- “Diplegia” AND “Botulinum”;
- “Diplegic children” AND “Botulinum”;
- “Diplegic children” AND “Botulinum” AND “Spasticity”.

5.4 Identificazione e selezione degli studi

Su Pubmed, combinando la stringa “Diplegia” AND “Botulinum” sono stati identificati 14 articoli.

Su Cochrane, combinando la stringa “Diplegic children” AND “Botulinum” AND “Spasticity” sono stati individuati 40 articoli.

Su PEDro, combinando la stringa “Diplegic children” AND “Botulinum” sono stati identificati 6 articoli.

5.5 Diagramma di flusso della ricerca

Il processo di inclusione degli studi è riportato nel diagramma di flusso (Figura I) creato seguendo le indicazioni del “Preferred Reporting for Systematic Reviews and Meta-Analyses” (PRISMA). In conclusione, sono stati individuati cinque RCT pertinenti all'argomento che soddisfano i criteri di eleggibilità.

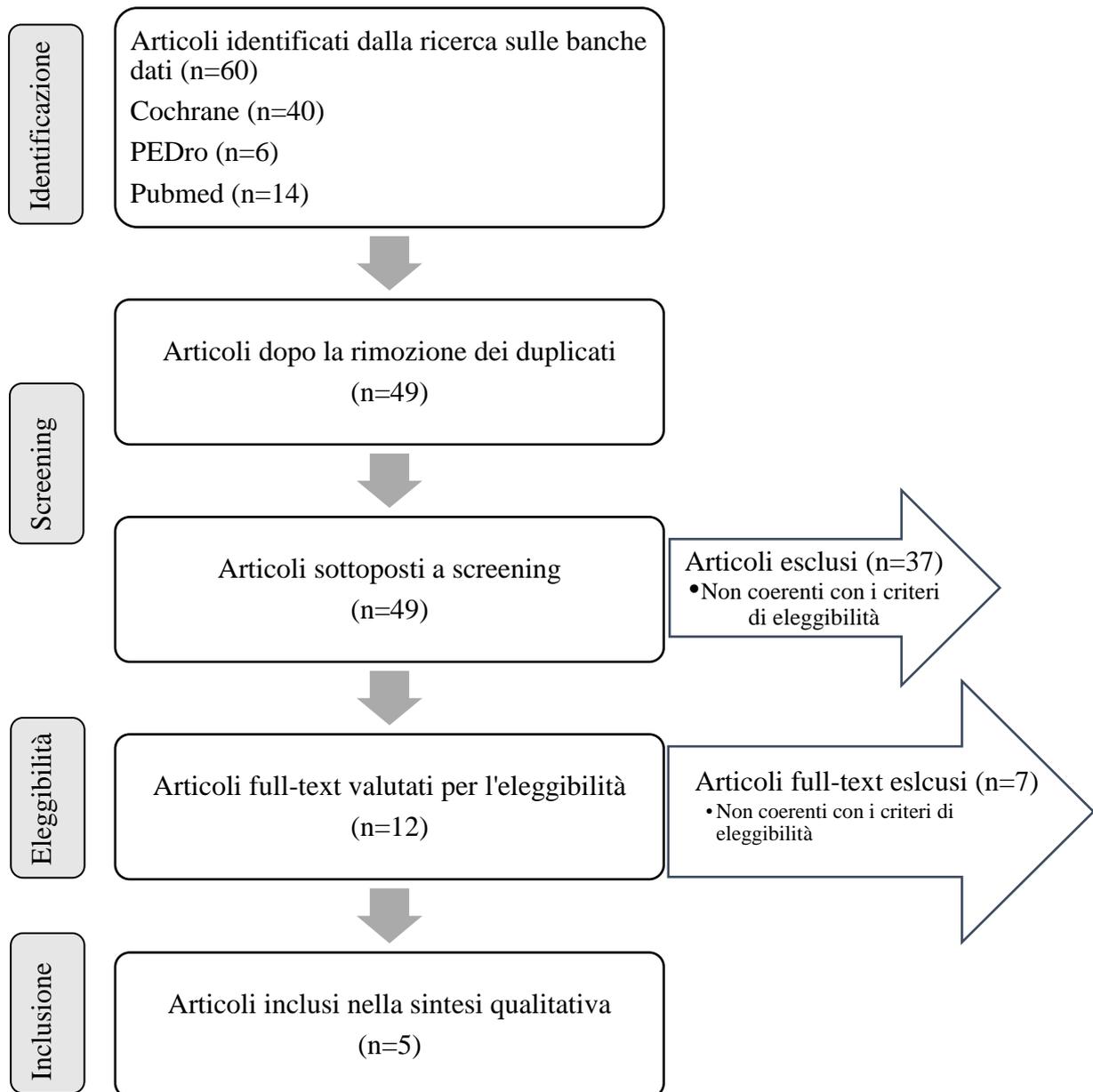


Figura I: Diagramma di flusso PRISMA della ricerca degli studi.

CAPITOLO 6: RISULTATI

6.1 Analisi della qualità metodologica

La qualità metodologica degli studi è stata analizzata utilizzando la scala PEDro, che è costituita da undici criteri (Tabella I). Di questi, il primo criterio (criterio 1) stabilisce la validità esterna, ma questo non viene considerato nel punteggio finale.

Altri otto forniscono una misura della validità interna (criteri 2-9) e due valutano se lo studio possiede informazioni statistiche sufficienti per renderne i risultati interpretabili (criteri 10-11). Per ogni item c'è possibilità di rispondere SI/NO, con conseguente assegnazione di un punto per ogni criterio che viene soddisfatto.

Tabella I Scala PEDro per l'analisi della qualità metodologica degli RCT.

1	I criteri di eleggibilità sono stati specificati?	SI/NO
2	I soggetti sono stati assegnati in maniera randomizzata ai gruppi?	SI/NO
3	L'assegnazione dei soggetti era nascosta?	SI/NO
4	I gruppi erano simili all'inizio dello studio per quanto riguarda i più importanti indicatori prognostici?	SI/NO
5	Tutti i soggetti erano ciechi rispetto al tipo di trattamento somministrato?	SI/NO
6	Tutti i fisioterapisti erano ciechi rispetto al tipo di trattamento somministrato?	SI/NO
7	Tutti i valutatori erano ciechi rispetto ad almeno uno degli obiettivi principali dello studio?	SI/NO
8	I risultati di almeno un obiettivo dello studio sono stati ottenuti in più dell'85% dei soggetti inizialmente assegnati ai gruppi?	SI/NO
9	Tutti i soggetti analizzati al termine dello studio hanno ricevuto il trattamento (sperimentale o di controllo) cui erano assegnati, oppure, se non è stato così, i dati di almeno uno degli obiettivi principali sono stati analizzati per "intention to treat"?	SI/NO
10	I risultati della comparazione statistica tra i gruppi sono riportati per almeno uno degli obiettivi principali?	SI/NO
11	Lo studio fornisce sia misure di grandezza che di variabilità per almeno uno degli obiettivi?	SI/NO

Non è stato scelto come criterio di inclusione un punteggio minimo della scala PEDro in modo da ampliare la sensibilità della ricerca, dal momento che il numero di articoli inizialmente selezionato era insufficiente per poter effettuare una revisione sistematica.

Tabella II Analisi della qualità metodologica degli studi selezionati.

	Elnaggar et al. ⁽³²⁾	Dursun et al. ⁽⁹⁾	Williams et al. ⁽³³⁾	Yigitoglu et al. ⁽³⁴⁾	Bottos et al. ⁽³⁵⁾
1	SI	NO	SI	SI	NO
2	SI	SI	SI	SI	SI
3	NO	NO	NO	SI	NO
4	SI	SI	NO	NO	SI
5	NO	NO	NO	NO	NO
6	NO	NO	NO	NO	NO
7	SI	NO	SI	SI	NO
8	SI	SI	SI	NO	NO
9	NO	NO	NO	NO	NO
10	SI	SI	SI	SI	SI
11	SI	SI	SI	SI	SI
Qualità RCT	6/10	6/10	5/10	5/10	4/10

6.2 Descrizione degli studi

In seguito alla lettura e alla traduzione degli studi selezionati precedentemente, viene riportata una loro descrizione.

STUDIO 1

Titolo: Evaluation of independent *versus* integrated effects of reciprocal electrical stimulation and botulinum toxin-A on dynamic limits of postural stability and ankle kinematics in spastic diplegia: a single-blinded randomized trial⁽³²⁾.

Rivista e anno: European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine, 2019

Autori: Ragab K. Elnaggar, Mohammed F. Elbanna.

Tipo di studio: Studio randomizzato controllato prospettico.

Introduzione: L'iperattività dei plantiflessori e la debolezza dei dorsiflessori di caviglia sono elementi che contribuiscono a modificare il cammino nei bambini con PCI. Le probabili variazioni del cammino in questi bambini sono il piede equino, l'anomala fase di "heel strike" durante la fase di stance, la ridotta altezza del passo e l'inadeguata fase "toe off" durante la fase di swing. Presumibilmente, queste limitazioni nel cammino si accompagnano con disfunzioni della stabilità posturale, a cui contribuiscono i limiti neuromuscolari (come la risposta ritardata dei muscoli della caviglia, l'anomala co-attivazione dei dorsiflessori e dei plantiflessori con perdita di selettività, l'inappropriata sequenzialità dei movimenti) e i disallineamenti posturali causati dalle proprietà meccaniche dei sistemi muscolo-tendinei. La stimolazione elettrica reciproca (RES) è una tecnica di stimolazione neuromuscolare per l'attivazione alternata dei gruppi muscolari agonisti e antagonisti e può attivare il loro corretto pattern di attivazione. Inoltre, questo sistema riduce l'eccitabilità corticale dei muscoli spastici, migliora la forza degli antagonisti dei muscoli spastici e beneficia il drive neurale attraverso la stimolazione dei recettori e dei neuroni sensoriali dei muscoli agonisti e antagonisti.

Obiettivo dello studio: Lo scopo dello studio è quello di analizzare gli effetti della stimolazione elettrica reciproca e della tossina botulinica di tipo A, sia singolarmente che con un trattamento integrato, per valutare i limiti dinamici della stabilità posturale e la dinamica della caviglia nella diplegia spastica.

Criteri di inclusione ed esclusione: Questo studio è stato condotto in accordo con il world medical association's ethical code, stabilito nella Dichiarazione di Hensilki del 1975. La partecipazione dei bambini è stata autorizzata chiedendo ai loro genitori di firmare un consenso scritto. Sono stati reclutati pazienti ambulatoriali dalla clinica di fisioterapia del Prince Sattam bin Abdulaziz University e dall'ospedale "King Kalidh", in Arabia Saudita, da maggio 2016 a dicembre 2017.

Sono stati inclusi in questo studio bambini con età compresa tra 4 e 7 anni con diagnosi di diplegia spastica, "independent equinus" o "crouch gait" anche solo per alcuni passi, deformità in equino dinamico, GMFCS II o III, spasticità del tricipite surale secondo la scala Ashworth modificata con punteggio di 1+/2, altezza maggiore di un metro, funzioni cognitive, visive e uditive plausibilmente integre.

Sono stati esclusi i bambini che avevano deformità strutturate, pregresso intervento al tendine d'Achille, disabilità intellettuali o convulsioni non controllate.

Popolazione di riferimento: Un totale di 89 bambini è stato inizialmente selezionato, ma 29 bambini sono stati esclusi (19 non rientravano nei criteri di eleggibilità, 7 si sono rifiutati di partecipare, 3 si sono ritirati per cause sconosciute), per ottenere un numero complessivo di 60 partecipanti allo studio. È stata utilizzata una semplice tecnica di randomizzazione: ai bambini è stato assegnato un numero da 1 a 60 e in seguito il software online Graph Pad è stato utilizzato per assegnare 20 bambini ad ogni gruppo di trattamento: un gruppo trattato solo con RES, un gruppo trattato solo con BONT-A e un gruppo trattato sia con RES che con BONT-A. Tuttavia, due bambini del gruppo trattato con BONT-A e un bambino trattato con RES e BONT-A non hanno ricevuto l'intervento assegnato. Infine, un bambino del gruppo RES, uno del gruppo BONT-A e due del gruppo RES + BONT-A sono stati persi al follow-up. Sono quindi stati analizzati i dati di 19 bambini del gruppo RES, 17 del gruppo BONT-A e 17 del gruppo RES + BONT-A, per un totale di 53 partecipanti.

Tipo di intervento: RES: La stimolazione è stata erogata utilizzando un sistema programmabile (Vectra 45; Chattanooga, TN, USA) che consisteva in un'unità di stimolazione a quattro canali, elettrodi in gomma di carbonio di grandezza diverse e fili di connessione. I bambini venivano fatti sedere comodamente lasciando le caviglie libere di muoversi. Gli elettrodi sono stati applicati bilateralmente ai dorsiflessori e ai plantiflessori di caviglia come segue: due elettrodi per i dorsiflessori sono stati posizionati sulla testa del perone e al terzo inferiore della parte dorsale della gamba; due elettrodi per i plantiflessori sono stati applicati al terzo superiore e inferiore del tricipite surale. Il sistema è stato programmato in modalità reciproca in modo da dare una stimolazione sincronizzata alternando l'attivazione dei dorsiflessori a quella dei plantiflessori. L'intensità è stata gradualmente aumentata ad ogni coppia di elettrodi fino a che era osservabile la contrazione muscolare ed è stata mantenuta tanto alta quanto era la tolleranza del bambino. La durata della stimolazione era di 30 minuti, 3 volte a settimana per 12 settimane consecutive. Questo trattamento è stato erogato da fisioterapisti con formazione specializzata in età pediatrica.

BONT-A: L'iniezione di tossina botulinica di tipo A (Botox, Allergan) è stata limitata al gemello mediale e laterale e al soleo di entrambi i lati con l'utilizzo dell'ultrasuonografia per trovare i punti motori di questi muscoli. La dose è stata stabilita basandosi sulla tabella di consenso Europeo aggiornato per bambini con PCI. Le dosi utilizzate sono state di 0,5-2 U kg⁻¹/gruppo muscolare come clinicamente indicato, fino a un massimo di 12 U kg⁻¹/peso corporeo o una dose totale massima di 400 unità. Il calcolo della dose è stato affidato a un pediatra

neurologo con più di dieci anni di esperienza. Non sono stati riportati effetti collaterali da nessun partecipante che ha ricevuto l'iniezione di tossina botulinica.

Programma fisioterapico concomitante: Tutti i bambini hanno ricevuto un programma di esercizi da eseguire, basati sull'obiettivo funzionale di ciascuno singolarmente. Il trattamento era principalmente focalizzato sull'inibizione di pattern di movimento anomali, sul miglioramento delle reazioni posturali, sulla promozione dello sviluppo di meccanismi posturali, sulla costruzione di corretti pattern motori del cammino, sul mantenimento della flessibilità e mobilità funzionali delle articolazioni. Per raggiungere gli obiettivi sono state utilizzate tecniche fisioterapiche come training neuromotorio, training dell'equilibrio, training funzionale, esercizi per migliorare il ROM ed esercizi di stretching funzionale. Il programma è stato eseguito da tre fisioterapisti pediatriche per un'ora di sessione, tre volte a settimana, per 12 settimane consecutive. Inoltre, i caregivers sono stati educati per motivare la compliance dei bambini per gli esercizi e per ripeterli a casa il più possibile.

Tipo di outcome:

Primari: Limiti dinamici della stabilità posturale, misurati con un sistema di valutazione stabilometrico (Prokin 252, Tecnobody, Dalmine, Italy). Sono state quantificate le tre determinanti dei limiti della stabilità: limite di stabilità antero-posteriore (AP-LOS), limite di stabilità medio-laterale (ML-LOS) e limite di stabilità complessivo (O-LOS). È stato eseguito un test stabilometrico in posizione instabile con l'obiettivo di mantenere il centro di gravità (COG) attuando minimi spostamenti per controllare l'angolo di inclinazione della piattaforma in tutte le direzioni senza perdere l'equilibrio o avere la reazione di stepping.

Secondari: Cinematica della caviglia (disallineamento della caviglia al contatto iniziale, massima dorsiflessione di caviglia in fase di stance e picco di dorsiflessione in fase di swing). La misurazione è stata effettuata utilizzando 12 telecamere a infrarossi con sistemi di analisi di video 3D (Vicon, UK). In seguito, dei marcatori sono stati attentamente posizionati in specifici punti di riferimento dell'arto inferiore. La valutazione è iniziata chiedendo al bambino di camminare per sei metri nella direzione da lui scelta per tre volte.

Tutti i bambini sono stati valutati da un esaminatore, in singolo cieco per il tipo di intervento, sia per i limiti dinamici di stabilità posturale che per la cinematica della caviglia, prima e immediatamente dopo aver completato il programma terapeutico, quindi dopo 12 settimane.

Valutazione della qualità metodologica dello studio: Secondo la PEDro Scale il presente studio ha un punteggio di 6/10.

Risultati: Non sono state rilevate differenze statisticamente significative tra i soggetti dei gruppi dello studio riguardo età, peso, altezza, genere, livello di GMFCS, grado di spasticità del tricipite surale e tipo di cammino ($P>0.05$).

All'inizio dello studio non era presente una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi sia riguardo i limiti di stabilità che la cinematica della caviglia. Al contrario, sono state riscontrate differenze statisticamente significative dopo l'intervento riguardo AP-LOS, ML-LOS e O-LOS con grande ampiezza dell'effetto.

I bambini trattati solo con RES hanno mostrato cambiamenti significativi ($p<0,05$) con grande ampiezza dell'effetto sia per AP-LOS ($d=1.02$, 95% CI: 0.34, 1.69) che per ML-LOS ($d=0.99$, 95% CI: 0.31, 1.65), mentre non si sono riscontrati risultati significativi per O-LOS ($p>0.05$).

I bambini trattati solo con BONT-A hanno mostrato miglioramenti significativi sia in AP-LOS ($d=2.19$, 95% CI: 1.30, 2.98) che in ML-LOS ($d=1.95$, 95% CI: 1.09, 2.71) con ampiezza dell'effetto molto grande. In O-LOS si sono ottenuti risultati significativi con grande ampiezza dell'effetto ($d=0.89$, 95% CI: 0.17, 1.57).

I bambini che hanno ricevuto un trattamento integrato con RES e BONT-A hanno riscontrato un cambiamento significativo sia in AP-LOS ($d=3.04$, 95% CI: 2, 3.95) che in ML-LOS ($d=3.83$, 95% CI: 2.23, 4.28) con ampiezza dell'effetto molto grande e anche per quanto riguarda O-LOS con grande ampiezza dell'effetto ($d=0.95$, 95% CI: 0.22, 1.63).

Per quanto riguarda la cinematica della caviglia, i gruppi non presentavano differenze significative prima dell'intervento, ma dopo di esso sono state notate differenze significative tra i gruppi di studio con media ampiezza dell'effetto nel disallineamento della caviglia al contatto iniziale, massima dorsiflessione in fase di stance e nel picco di dorsiflessione durante la fase di swing.

I bambini trattati con RES non hanno mostrato differenze significative ($p>0.05$) sia nel disallineamento della caviglia al contatto iniziale che nella massima dorsiflessione della fase di stance, ma hanno presentato una differenza significativa ($p<0.05$) nel picco di dorsiflessione durante la fase di swing con una piccola ampiezza dell'effetto ($d=0.20$, 95% CI= -0.44, 0.83).

I bambini trattati con BONT-A hanno mostrato miglioramenti significativi ($p<0.05$) nel disallineamento della caviglia ($d=0.32$, 95% CI: -0.37, 0.99) e nel picco di dorsiflessione nella

fase di swing ($d=0.41$, 95% CI: -0.28, 1.08) con piccola ampiezza dell'effetto, mentre si è riscontrato una media ampiezza dell'effetto nella massima dorsiflessione durante la fase di stance ($d=0.52$, 95% CI: -0.18, 1.19).

I bambini trattati con RES e BONT-A hanno mostrato miglioramenti significativi ($p<0.05$) in tutte e tre le misure con grande ampiezza dell'effetto: disallineamento della caviglia ($d=0.89$, 95% CI: 0.17, 1.57), massima dorsiflessione in fase di stance ($d=1.13$, 95% CI: 0.38, 1.82) e picco di dorsiflessione in fase di swing ($d=1.03$, 95% CI: 0.29, 1.72).

Per quanto riguarda il disallineamento della caviglia al contatto iniziale sono stati notati cambiamenti significativi solo tra il gruppo trattato con RES e il gruppo col trattamento integrato di RES e BONT-A, a favore di quest'ultimo. Inoltre, gli effetti del trattamento integrato con RES e BONT-A sono stati superiori sia rispetto al trattamento con RES che rispetto al trattamento con BONT-A per quanto riguarda la massima dorsiflessione durante la fase di stance; il trattamento integrato è risultato superiore solo a quello con RES per il picco di dorsiflessione in fase di swing ($P<0.05$). Oltre a ciò, le misure di outcome sia di AP-LOS che di ML-LOS hanno rivelato che i risultati del gruppo con trattamento integrato di RES e BONT-A erano significativamente maggiori rispetto a quelli del gruppo trattato con RES; anche gli outcome del gruppo trattato con BONT-A erano significativamente maggiore del gruppo trattato con RES, ma non erano presenti differenze significative tra il gruppo col trattamento integrato di RES e BONT-A e il gruppo trattato solo con BONT-A. Inoltre, le misure di outcome di O-LOS hanno dimostrato che il trattamento integrato di RES con BONT-A aveva effetti significativamente maggiori sia rispetto al gruppo RES che al gruppo BONT-A ($P<0.05$), senza differenze tra il gruppo RES e BONT-A ($P>0.05$).

Discussione: I risultati di questo studio suggeriscono che sia la prescrizione di RES che l'iniezione di BONT-A in aggiunta al programma di riabilitazione fisioterapico risultino utili per i bambini diplegici in regime ambulatoriale. Inoltre, il trattamento integrato di RES e BONT-A insieme a un programma di riabilitazione fisioterapico è plausibile che determini risposte significativamente favorevoli.

I risultati del presente studio hanno dimostrato che il trattamento integrato con RES e BONT-A rispetto al gruppo trattato solo con RES ha prodotto cambiamenti significativamente favorevoli in tutte le misure, sia nei limiti dinamici della stabilità posturale che della cinematica della caviglia. Allo stesso tempo, rispetto al gruppo trattato solo con BONT-A, il gruppo che ha avuto un trattamento integrato con RES e BONT-A ha riscontrato maggiori vantaggi sia per

O-LOS che per il massimo angolo di dorsiflessione durante la fase di stance. Infine, il trattamento con BONT-A è stato evidenziato più efficace per migliorare la stabilità posturale rispetto al trattamento con RES, nonostante entrambi non fossero differenti per quanto riguarda la cinematica della caviglia. Secondo gli autori, i principali limiti nel momento in cui il bambino prova ad eseguire un movimento funzionale sono l'anomala co-contrazione dei dorsiflessori e dei plantiflessori di caviglia e la spasticità, che provoca limitazioni nella dorsiflessione. Quindi, l'utilizzo di terapie multimodali e la focalizzazione dell'intervento sul controllo della spasticità e sulla riduzione degli anomali pattern di co-attivazione, probabilmente spiegano l'effetto favorevole ottenuto unendo RES e BONT-A riguardo la stabilità posturale e lo spostamento della caviglia.

I bambini trattati con RES hanno avuto miglioramenti significativi in AP-LOS, ML-LOS e nel picco di dorsiflessione in fase di swing. Questo potrebbe essere dovuto al fatto che questo trattamento riduce la spasticità e migliora i parametri spazio-temporali del cammino. Inoltre, la stimolazione alternata aiuta a ridurre l'eccitabilità corticale dei plantiflessori, aumenta la forza dei dorsiflessori oltre a migliorare la performance funzionale del cammino, la stabilità posturale e il picco dell'angolo di dorsiflessione durante il cammino.

Nei bambini trattati con BONT-A sono stati notati miglioramenti nella dorsiflessione della caviglia sia durante la fase di stance che di swing e nella stabilità posturale. Questo può essere spiegato dall'attenuazione della spasticità del tricipite surale e dal diretto miglioramento del ROM in dorsiflessione dovuto ai cambiamenti delle proprietà viscoelastiche dei muscoli plantiflessori in seguito al blocco neuromuscolare effettuato dall'iniezione.

STUDIO 2

Titolo: Randomized Controlled Trial on effectiveness of intermittent serial casting on spastic equinus foot in children with cerebral palsy after botulinum toxin-A treatment⁽⁹⁾.

Rivista e anno: American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation, 2017.

Autori: Nigar Dursun, Tugba Gokbel, Melike Akarsu, Erbil Dursun.

Tipo di studio: Studio randomizzato controllato prospettico.

Introduzione: La spasticità non è solo il disturbo motorio più comune nei bambini con PCI, ma anche la principale causa di sviluppo di problemi secondari come contratture e deformità ossee. Il piede spastico equino è un problema molto comune e può essere primariamente causato dalla spasticità dei plantiflessori, a volte esacerbata dalla debolezza dei dorsiflessori; questo può

implicare contratture dei tessuti molli e limitazioni articolari. Sia le componenti neurali che quelle non neurali contribuiscono a causare la spasticità. In una recente revisione sistematica con lo scopo di descrivere le evidenze riguardanti l'intervento nei bambini con PCI, l'iniezione con tossina botulinica di tipo A (BONT-A) e l'utilizzo del casting erano fortemente consigliati rispettivamente per la spasticità e per la gestione delle contratture. Alcuni degli effetti avversi riportati dopo l'utilizzo seriale del cast sono stati l'irritazione o il deterioramento della pelle, dolore, deterioramento del cast, edema, tendiniti, debolezza e rigidità.

Obiettivo dello studio: Lo scopo dello studio è di mostrare l'effetto del cast seriale alternato in aggiunta al trattamento standard per migliorare outcome come spasticità, ROM passivo e cammino.

Criteri di inclusione ed esclusione: Un consenso scritto informato è stato ottenuto da tutti i pazienti e dalle loro famiglie e lo studio è stato approvato dal comitato etico della Scuola di Medicina di Kocaeli KOU/KAE 20/11-268. I partecipanti allo studio sono stati reclutati da settembre 2014 a novembre 2015 dal Dipartimento di Medicina Fisica e Riabilitazione dell'Università di Kocaeli, in Turchia.

Sono stati inclusi nello studio bambini con diagnosi di PCI in accordo col criterio Rosebaum, in particolare diplegici ed emiplegici, con un livello di GMFCS I, II o III, con un'età compresa tra 3 e 17 anni, con deformità di piede equino spastico monolaterale o bilaterale, con accorciamento dei muscoli plantiflessori che non permettono la dorsiflessione della caviglia a ginocchio esteso oltre 80° (o -10° dalla posizione neutra), con punteggio secondo la scala Ashworth modificata di 3 per i plantiflessori di caviglia e un trattamento programmato per Abobotulinumtoxin-A (Dysport) ai muscoli plantiflessori con un minimo di 10 U/kg o 300 U.

Sono stati invece esclusi i bambini con disfunzioni cognitive, che presentano dolore alle estremità degli arti inferiori, con storia di pregressa chirurgia ortopedica negli ultimi 12 mesi, distonia, infezioni o deterioramento della pelle, patologie vascolari, fratture o lussazioni.

Popolazione di riferimento: In totale sono stati selezionati 82 pazienti per lo studio; tuttavia, 26 bambini non rientravano nei criteri di inclusione dello studio, mentre 2 bambini si sono rifiutati di partecipare. La lista di randomizzazione è stata creata con l'utilizzo di un programma al computer.

54 pazienti sono stati quindi randomizzati a blocchi nel gruppo trattato con il cast o nel gruppo di controllo in rapporto 2:1. Tuttavia, del gruppo trattato con cast, un bambino è stato perso al

follow-up e un bambino ha ritirato il consenso; del gruppo di controllo, invece, un bambino è stato perso al follow-up. Sono quindi stati analizzati 51 pazienti. In particolare, 25 diplegici (73,5%) e 9 emiplegici (26,5%) facevano parte del gruppo trattati col cast e 12 diplegici (70,6%) e 5 emiplegici (29,4%) facevano parte del gruppo di controllo.

Tipo di intervento: La tossina botulinica di tipo A (Dysport) è stata iniettata sotto guida della stimolazione elettrica e sotto sedazione profonda di tutti i pazienti, ad eccezione di due bambini del gruppo trattato col casting e uno del gruppo di controllo. La selezione dei muscoli, la diluizione e le dosi per ogni paziente sono state individuate basandosi sul peso corporeo, grado di spasticità, esame clinico e pattern del cammino. Tutti i pazienti hanno ricevuto iniezioni ai muscoli plantiflessori della caviglia; 23 pazienti nel gruppo trattato col cast e 10 pazienti nel gruppo di controllo hanno ricevuto iniezioni a più livelli. Altri muscoli iniettati oltre ai plantiflessori di caviglia sono stati gli adduttori dell'anca, gli ischio-crurali mediali e/o l'ileopsoas. La dose totale non ha superato le 40 U/kg BW o le 1000 U in ogni paziente. Ogni gruppo ha ricevuto un programma fisioterapico di un'ora a sessione, 5 sessioni a settimana per 3 settimane. Il trattamento fisioterapico consisteva principalmente in stretching, esercizi di rinforzo, esercizi di carico, di equilibrio, di propriocezione e training deambulatorio. Il gruppo trattato col cast ha ricevuto un ulteriore trattamento con una serie di cast progressivi: il primo alla settimana 1, in seguito al trattamento con BONT-A, ognuno mantenuto 72 ore, per 3 weekend consecutivi. Esso è stato applicato dallo stesso tecnico ortopedico usando un doppio cast, che consisteva in uno di plastica standard fino a metà gamba e uno circolare da sotto fino a sopra il ginocchio. La posizione della caviglia è stata progressivamente cambiata in seguito ai miglioramenti in dorsiflessione dell'articolazione della caviglia del paziente. Rispettando il protocollo dello studio durante l'applicazione del cast, non era permesso superare i 100° (o +10° dalla posizione neutra) del ROM passivo della caviglia. Tutti i pazienti con ROM passivo oltre questo range dovevano essere bloccato a 100°.

Tipo di outcome: Tutti i pazienti sono stati seguiti per 12 settimane per quanto riguarda il tono muscolare, il ROM passivo, la funzione del cammino e gli effetti avversi.

Outcome primari:

- Tono muscolare, misurato con la Modified Ashworth Scale.
- ROM passivo, valutato con il goniometro l'angolo di arresto della caviglia a bassa velocità.

Outcome secondari:

- Tono muscolare, misurato con la Tardieu Scale, che in particolare registra l'angolo di arresto della caviglia a bassa velocità, ad alta velocità (XV3), il grado di spasticità (Y) e l'angolo di spasticità (X).
- Cammino, valutato filmando il paziente ad ogni visita e con la Observational Gait Scale (OGS).
- Risposte al trattamento, valutate con la scala Physician Global Assessment (PGA), che comprende punteggi da -4 (marcatamente peggiorato) a +4 (marcatamente migliorato).

Tutte le valutazioni sono state effettuate da un fisiatra cieco rispetto al protocollo di trattamento.

Le valutazioni con MAS, PROM, Tardieu, OGS e PGA sono state effettuate all'inizio, alla settimana 4 e alla settimana 12.

Valutazione della qualità metodologica dello studio: Secondo la PEDro Scale il presente studio ha un punteggio di 6/10.

Risultati: Non sono state rilevate differenze statisticamente significative tra i due gruppi per età, sesso, tipo di menomazione e GMFCS (per tutti i parametri $P>0.05$).

Riguardo la spasticità all'inizio dello studio non sono state notate differenze significative tra i due gruppi ($P>0.05$ per tutti i parametri).

Si sono notati miglioramenti statisticamente significativi in entrambi i gruppi ($P<0.001$ per tutti i parametri di entrambi i gruppi) per quanto riguarda MAS, ROM passivo, XV3 e X. Un decremento significativo in Y è stato rilevato nel gruppo trattato con il cast ($P<0.001$). L'analisi successiva di questi dati ha rilevato che la significatività statistica è stata raggiunta alla settimana 4 ed è stata poi mantenuta alla settimana 12 per tutti i parametri ($P<0.05$ per tutti).

La media dei valori della MAS e del ROM passivo del gruppo trattato col casting era statisticamente migliore rispetto a quello del gruppo di controllo sia alla settimana 4 ($P=0.006$, $P=0.013$) che alla settimana 12 ($P=0.015$, $P=0.013$); per quanto riguarda XV3 e X era migliore il gruppo trattato col casting alla settimana 12 ($P=0.002$, $P=0.038$) e Y era migliore alla settimana 4 ($P=0.006$). I cambiamenti medi di MAS, ROM passivo, XV3 e X del gruppo trattato con cast erano significativamente più alti del gruppo di controllo sia alla settimana 4 ($P=0.006$, $P=0.002$, $P<0.001$, $P=0.005$) che alla settimana 12 ($P=0.013$, $P<0.001$, $P<0.001$, $P=0.011$).

Miglioramenti statisticamente significativi sono stati riscontrati nella OGS in entrambi i gruppi ($P<0.001$ in entrambi i gruppi). Nonostante non siano state notate differenze significative tra i gruppi all'inizio, alla settimana 4 e alla settimana 12 ($P>0.05$ per tutti), il valore medio dei

cambiamenti del gruppo trattato col cast era significativamente più alto di quello del gruppo di controllo sia alla settimana 4 che alla settimana 12 ($P=0.011$, $P<0.001$). I valori di PGA del gruppo trattato col cast erano significativamente più alti di quelli del gruppo di controllo sia alla settimana 4 che alla settimana 12 ($P<0.001$ per entrambi).

Non sono stati rilevati effetti avversi in entrambi i gruppi.

Discussione: I risultati di questo studio prospettico randomizzato controllato hanno mostrato che una popolazione ben definita di bambini con piede equino spastico causato da PCI potrebbe avere benefici aggiuntivi non solo nel ROM passivo e nella spasticità, ma anche nella funzione del cammino, quando la tossina botulinica di tipo A e la fisioterapia vengono combinate con un trattamento col cast seriale alternato.

Un cast che ricopriva le gambe è stato combinato con un cast che arrivava fino a sopra il ginocchio per permettere uno stretching efficace non solo del soleo, ma anche del gastrocnemio. L'utilizzo della tossina botulinica è un trattamento importante per i bambini con PCI perché è sicuro e permette di eseguire trattamenti combinati. La riduzione del tono muscolare dà l'opportunità di ottimizzare gli effetti di altri trattamenti tra cui quelli fisioterapici, l'utilizzo di ortesi e di cast. La minore iperattività del tono muscolare e/o la riduzione del dolore potrebbero migliorare la tolleranza agli esercizi di stretching, il controllo volontario degli antagonisti e procurare ulteriori benefici dagli esercizi di rinforzo muscolare; potrebbe inoltre migliorare la funzionalità motoria, permettere o migliorare l'utilizzo di ortesi, cast o scarpe e ottimizzarne l'efficacia allungandone il periodo di utilizzo oppure fornendo un miglior range per il casting.

In questo studio, MAS e ROM passivo erano le misure di outcome primarie e i risultati ottenuti hanno favorito il gruppo trattato con l'utilizzo di cast seriale alternato. Miglioramenti significativi sono stati riscontrati anche nella spasticità con la Tardieu Scale. Un altro aspetto positivo dello studio è stato il trasferimento di questi risultati sul piano funzionale, come dimostrato dalla PGA e OGS.

STUDIO 3

Titolo: Combining strength training and botulinum neurotoxin intervention in children with cerebral palsy: the impact on muscle morphology and strength⁽³³⁾.

Rivista e anno: Disability & Rehabilitation, 2013.

Autori: Sian A. Williams, Catherine Elliott, Jane Valentine, Anna Gubbay, Peter Shipman, Siobhan Reid.

Tipo di studio: Studio randomizzato controllato di tipo cross-over.

Introduzione: Si è notato che i bambini con PCI hanno muscoli significativamente più deboli rispetto ai loro coetanei senza patologie e questo può portare a importanti limitazioni motorie. I muscoli colpiti con la PCI manifestano un ridotto volume muscolare (MV), spessore, lunghezza muscolare e area di sezione trasversale rispetto ai muscoli dei bambini in età evolutiva senza patologia. Oltre a questi fattori anatomici, la spasticità è un segno clinico molto comune in questi bambini ed è considerata la principale causa delle complicanze secondarie muscolo-scheletriche che insorgono. Dato che la debolezza muscolare e la spasticità sono considerate fattori particolarmente negativi per la funzione di questi bambini, risulta importante individuare un trattamento efficace per queste limitazioni motorie. I programmi di rinforzo muscolare sono ora riconosciuti come interventi efficaci per migliorare la forza nei bambini con PCI, in quanto viene associato a miglioramenti nel cammino, nella flessibilità muscolare, nella postura e nell'equilibrio.

I benefici del trattamento con BONT-A includono la riduzione del tono muscolare, un aumentato ROM articolare, un miglioramento dei pattern del cammino e miglioramenti funzionali. Tuttavia, esiste una nota associazione tra l'uso della BONT-A e la debolezza muscolare. Nei bambini con PCI che hanno già un'ipostenia preesistente, l'aggiunta di debolezza muscolare causata dalla tossina botulinica può essere particolarmente dannosa. Per questo è stato ipotizzato che in questi pazienti la combinazione del trattamento con BONT-A e rinforzo muscolare potesse avere miglioramenti nel trofismo e nella forza muscolare oltre che nella riduzione della spasticità.

Obiettivo dello studio: Lo scopo dello studio è di indagare gli effetti del trattamento combinato con tossina botulinica di tipo A e training di rinforzo muscolare sulla forza e sulla morfologia muscolare nei bambini con PCI.

Criteri di inclusione e di esclusione: L'approvazione etica per lo studio è stata ottenuta dal Comitato Etico dell'Ospedale Principessa Margherita (1766/EP) e dalla University of Western Australia e un consenso scritto è stato ottenuto dai genitori di tutti i partecipanti.

Sono stati inclusi nello studio bambini con diplegia spastica, classificati come livello di GMFCS I-II. Sono stati esclusi bambini che si erano sottoposti a un trattamento col cast nei precedenti sei mesi e bambini che presentavano una storia pregressa di intervento chirurgico agli arti inferiori.

I partecipanti sono stati reclutati dal Cerebral Palsy Mobility Service dell'Ospedale Principessa Margherita di Perth, Australia.

Popolazione di riferimento: I 15 partecipanti (dieci maschi e cinque femmine) avevano un'età media di 8 anni e 5 mesi, un'altezza media di 129,87 cm, peso medio di 27,97 kg e BMI di 16,34. I bambini dello studio sono stati randomizzati a blocchi per età, genere e livello di GMFCS nel gruppo PRE o POST BONT-A. Sono quindi stati assegnati sette bambini al gruppo PRE e otto bambini al gruppo POST.

Tipo di intervento: Tutti i bambini hanno ricevuto un trattamento per la gestione della spasticità bilateralmente agli arti inferiori e hanno conseguito un minimo di due serie di iniezioni di BONT-A precedentemente a quelle incluse nello studio. I muscoli selezionati per l'iniezione sono stati determinati dal rispettivo fisiatra del paziente e, basandosi sull'esperienza clinica e sull'obiettivo funzionale stabilito, la dose totale di BONT-A è stata selezionata empiricamente per ogni muscolo. Tutti i bambini hanno ricevuto il trattamento con BONT-A (Botox, Allergan) bilateralmente a livello del gemello mediale, 5 partecipanti lo hanno ricevuto anche agli ischio-crurali mediali e altri muscoli coinvolti sono stati il soleo, gli adduttori, il retto femorale e il tibiale posteriore. Nessun bambino ha subito più di tre iniezioni per gamba. I partecipanti hanno completato un programma di rinforzo a casa, eseguendolo 3 volte a settimana per 10 settimane. La gestione e la progressione del programma è stata condotta da un fisiologo che controllava gli esercizi una volta ogni due settimane, mentre il resto del programma era condotto da un membro della famiglia precedentemente istruito. Ogni seduta includeva anche uno stretching manuale passivo dei muscoli dell'arto inferiore. Il programma di rinforzo muscolare era basato sulla valutazione muscolare iniziale e sull'obiettivo funzionale. Gli esercizi di rinforzo erano progressivi con le ripetizioni e con l'aumento del livello di carico in base all'incremento di forza del bambino in accordo con le linee guida dell'American College of Sports Medicine. Gli esercizi erano eseguiti in tre serie bilateralmente, con una pausa adeguata tra ogni serie. Il programma inizialmente era focalizzato sul controllo motorio, con resistenza manuale e l'uso di thera-bands, pesi alle caviglie e in seguito aumentando le ripetizioni e infine i carichi. Durante le 10 settimane di training, il programma progrediva verso movimenti più complessi e compiti funzionali che riflettevano gli obiettivi specifici dei bambini. L'attrezzatura per svolgere il programma includeva pesi per le caviglie, thera-bands, Fit-balls e Duradiscs. Ai partecipanti è stato richiesto di non iniziare nuove attività ma di rimanere costanti nelle loro attività riabilitative standard durante il corso dello studio.

Tipo di outcome: Sono stati valutati diversi outcome:

- **Obiettivi**: Per ogni bambino, gli obiettivi individuali sono stati definiti e tradotti in test valutabili così che si potessero ottenere dei punteggi quantitativi. Per valutare l'outcome di ogni bambino, i punteggi sono stati classificati nella Goal Attainment Scale (GAS) da un terapeuta occupazionale che non era a conoscenza del gruppo a cui i bambini venivano assegnati. La scala GAS può essere usata per valutare i cambiamenti qualitativi e i miglioramenti piccoli ma clinicamente significativi nello sviluppo e nella funzione motoria nell'arco temporale.
- **Spasticità e controllo motorio**: La spasticità viene valutata con Modified Ashworth Scale (MAS) mentre il controllo motorio viene misurato con la Selective Control Assessment of the Lower Extremity (SCALE). Entrambe le misure sono state effettuate da un esperto fisioterapista.
- **Forza muscolare**: Per valutare la forza isometrica e isocinetica dei flessori del ginocchio (KF) e degli estensori del ginocchio (KE) è stato utilizzato un dinamometro "Bio System-3". I bambini hanno eseguito tre contrazioni isometriche massimali e tre ripetizioni continue massimali isocinetiche, bilateralmente ai KF e KE. Il test isometrico ha valutato il picco del momento muscolare normalizzato rispetto al peso corporeo (PT/BW) in posizione statica con ginocchia flesse a 90°. Il test isocinetico ha valutato il picco del momento muscolare (PT/BW) e la potenza muscolare durante il ROM a 60°/s. Il picco del momento è la massima forza che un gruppo muscolare può produrre (sia isometricamente che isocineticamente); invece, la potenza articolare dà indicazioni su quanto velocemente un muscolo può produrre una forza. Un dinamometro manuale è stato utilizzato per determinare la forza isometrica massima del gastrocnemio e del tibiale anteriore in una posizione standardizzata da un fisioterapista e ha fornito un risultato in chilogrammi.
- **Morfologia muscolare**: Il volume muscolare (MV) dell'arto inferiore è stato valutato con l'utilizzo della Risonanza Magnetica (MRI). Le scansioni sono state eseguite la mattina dopo la notte di riposo in modo da standardizzare la valutazione rispetto a fattori come l'esercizio muscolare. I muscoli valutati sono stati gli ischio-crurali (sommando semimembranoso, semitendinoso e bicipite femorale), il quadricipite (sommando i vasti mediali, laterali e retto femorale), i plantiflessori di caviglia (sommando il gemello mediale, laterale e il soleo) e i dorsiflessori di caviglia (tibiale anteriore).

Questo studio ha utilizzato misure ripetute con comparazione crociata per una durata di sei mesi. Sono state effettuate 4 valutazioni: valutazione 1 (A1), effettuata circa 12 settimane

precedentemente al trattamento con BONT-A, valutazione 2 (A2), effettuata circa 2 settimane prima del trattamento con BONT-A, valutazione 3 (A3), eseguita circa 5 settimane dopo l'iniezione con BONT-A, e valutazione 4 (A4), eseguita circa 14 settimane post iniezione con BONT-A.

Il gruppo PRE ha completato il programma di rinforzo nelle settimane tra A1 e A2, mentre il gruppo POST ha completato il programma tra A3 e A4. È stato formato un periodo di controllo della stessa durata del periodo di intervento con i bambini del gruppo POST prima dell'intervento col rinforzo muscolare. Le valutazioni sono state programmate con lo stesso tempismo del gruppo di intervento. Nelle settimane in cui i bambini non hanno partecipato al programma di rinforzo hanno continuato la loro normale routine di cure cliniche.

Tutte le valutazioni sono state condotte dallo stesso operatore in singolo cieco riguardo la distribuzione dei bambini all'interno dei due gruppi.

Valutazione della qualità metodologica dello studio: Secondo la PEDro Scale il presente studio ha un punteggio di 5/10.

Risultati:

- Forza muscolare

Flessori di ginocchio (KF): La loro forza è significativamente aumentata nel gruppo di intervento, sia in isometrica ($p=0.0012$, $ES=0.53$) che in isocinetica ($p=0.047$, $ES=0.43$), e allo stesso modo anche la potenza muscolare ($p=0.008$, $ES=0.59$). Nel gruppo di controllo, invece, non è aumentata significativamente, tuttavia i cambiamenti tra i gruppi durante il periodo di controllo e quello di intervento non sono differiti significativamente ($p>0.05$).

Estensori di ginocchio: Nel gruppo di intervento la forza dei KE ha mostrato incrementi significativi in isometrica ($p=0.003$, $ES=0.66$), in isocinetica ($p=0.0002$, $ES=0.73$) e nella potenza muscolare ($p=0.031$, $ES=0.52$). Nel gruppo di controllo è aumentata significativamente solo la potenza muscolare ($p=0.033$, $ES=0.75$). I cambiamenti effettuati tra il periodo di controllo e il periodo di intervento non hanno differito significativamente ($p>0.05$).

Gastrocnemio e tibiale anteriore: Si sono dimostrati incrementi significativi in seguito al training di rinforzo muscolare nel periodo di intervento sia per il gastrocnemio ($p=0.046$, $ES=0.46$) che per il tibiale anteriore ($p<0.001$, $ES=0.61$). Tuttavia, anche il gruppo di controllo ha avuto un miglioramento della forza sia del tibiale anteriore ($p=0.012$, $ES=0.88$)

che del gastrocnemio ($p < 0.001$, $ES = 1.29$). È stata rilevata una differenza significativa tra i due gruppi per il gastrocnemio ($p = 0.030$, $ES = 1.09$), ma non per il tibiale anteriore.

- Volume muscolare: I volumi muscolari di tutti i muscoli valutati sono aumentati significativamente sia nel periodo di intervento che nel periodo di controllo ad eccezione del tibiale anteriore che ha avuto un aumento significativo solo nel periodo di intervento col rinforzo muscolare ($p < 0.001$, $ES = 0.80$). I cambiamenti tra il periodo di controllo e il periodo di intervento non hanno differito significativamente.
- GAS: In seguito al periodo di rinforzo muscolare, la media di GAS, convertita in t-score, è aumentata significativamente per il gruppo PRE da 24.09 ± 1.37 a 66.74 ± 11.24 ($p < 0.001$, $ES = 6.76$). Per il gruppo POST il t-score è aumentato da 29.93 ± 11.59 a 52.68 ± 17.26 ($p = 0.013$, $ES = 1.58$). Tra A1 e A4, con entrambi i gruppi che si sono sottoposti sia al rinforzo muscolare che al trattamento con BONT-A, il gruppo PRE ha aumentato il t-score di 23.69 ($p = 0.040$, $ES = 0.41$), mentre il gruppo POST ha incrementato di 28.67 ($p = 0.017$, $ES = 1.58$).
- Spasticità: Non si sono rivelati cambiamenti significativi nella spasticità durante il training di rinforzo muscolare in entrambi i gruppi ($p > 0.05$). Ogni bambino ha diminuito significativamente il suo punteggio di spasticità immediatamente dopo l'iniezione di BONT-A ($p = 0.033$, $ES = 1.17$).
- Controllo motorio: Tra A1 e A4, il gruppo PRE ha aumentato il punteggio medio della SCALE di 0.93, mentre il gruppo POST lo ha migliorato di 1.23. Nonostante i punteggi SCALE siano aumentati significativamente per l'intero campione durante i 6 mesi da A1 ad A4, i punteggi non erano statisticamente significativi tra i due gruppi ($p < 0.05$).
- Forza muscolare

Flessori di ginocchio: I cambiamenti della forza muscolare dei KF del gruppo PRE hanno mostrato un aumento in isocinetica PT/BW, che si è avvicinato a un valore significativo ($p = 0.053$, $ES = 0.69$) e ha raggiunto un valore significativo con un aumento della potenza muscolare ($p = 0.004$, $ES = 1.09$) dopo il training di rinforzo. Il gruppo POST ha avuto un aumento significativo in isometrica PT/BW ($p = 0.010$, $ES = 0.40$) e nella potenza muscolare ($p = 0.002$, $ES = 0.38$). Nonostante il generale aumento in queste valutazioni, non si è verificata una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi ($p > 0.05$).

Estensori di ginocchio: Il gruppo PRE non ha mostrato cambiamenti significativi in nessuna variabile della forza per i KE alla fine del training di rinforzo ($p > 0.05$). Il gruppo POST ha mostrato cambiamenti significativi in isocinetica PT/BW ($p = 0.033$, $ES = 0.28$). Durante i 6

mesi da A1 ad A4, sia il gruppo PRE che il gruppo POST hanno dimostrato miglioramenti statisticamente significativi in isometrica PT/BW (PRE: $p=0.017$, $ES=1.08$, POST: $p=0.003$, $ES=0.34$). Allo stesso modo, la potenza muscolare si è avvicinato a un aumento significativo nel gruppo POST ($p=0.052$, $ES=0.33$), mentre ha raggiunto la significatività nel gruppo PRE ($p=0.025$, $ES=0.28$). Il gruppo PRE ha avuto un miglioramento significativo in isocinetica PT/BW ($p=0.004$, $ES=0.86$). Nonostante la tendenza del gruppo PRE a registrare risultati aumentati in tutte le variabili della forza dei KE, i cambiamenti nella forza dei KE durante i 6 mesi non hanno differito statisticamente tra il gruppo PRE e il gruppo POST.

Gastrocnemio e tibiale anteriore: Il gruppo PRE ha mostrato aumenti statisticamente significativi nella forza isometrica del tibiale anteriore ($p=0.010$, $ES=0.91$), mentre il gruppo POST ha avuto un aumento statisticamente significativo nella forza isometrica del gastrocnemio ($p=0.004$, $ES=0.83$). Durante i 6 mesi da A1 ad A4, entrambi i gruppi hanno migliorato significativamente la loro forza isometrica del gastrocnemio (PRE: $p=0.012$, $ES=0.60$, POST: $p=0.003$, $ES=0.73$) e del tibiale anteriore (PRE: $p=0.007$, $ES=1.01$, POST: $p<0.001$, $ES=1.18$).

- Volume muscolare: In seguito al training di rinforzo muscolare sia il gruppo PRE che il gruppo POST hanno avuto un aumento significativo sia per gli ischio-crurali (PRE: $p<0.001$, $ES=0.33$, POST: $p<0.002$, $ES=0.42$) che per il quadricipite (PRE: $p=0.001$, $ES=0.26$, POST: $p<0.001$, $ES=0.45$). Durante i 6 mesi, sia il gruppo PRE che il gruppo POST hanno avuto aumenti sia a livello degli ischio-crurali (PRE: $p=0.002$, $ES=0.24$, POST: $p<0.001$, $ES=0.54$) che a livello del quadricipite (PRE: $p<0.001$, $ES=0.44$, POST: $p<0.001$, $ES=0.94$) dopo il training di rinforzo muscolare. Durante i 6 mesi, il quadricipite ha dimostrato una differenza significativa tra i due gruppi, a favore del gruppo POST ($p=0.044$, $ES=0.52$). Sia il gruppo PRE che il gruppo POST hanno avuto un aumento significativo del volume muscolare dopo il training di rinforzo sia a livello dei plantiflessori (PRE: $p<0.001$, $ES=0.73$, POST: $p<0.001$, $ES=0.48$) che a livello dei dorsiflessori (PRE: $p<0.001$, $ES=1.43$, POST: $p<0.001$, $ES=0.62$). Durante i 6 mesi, sia i plantiflessori (PRE: $p<0.011$, $ES=0.35$, POST: $p<0.001$, $ES=0.59$) che i dorsiflessori (PRE: $p=0.001$, $ES=0.82$, POST: $p<0.001$, $ES=0.88$) hanno aumentato significativamente il loro volume muscolare in entrambi i gruppi, ma complessivamente non si è riscontrata una differenza a livello del volume muscolare tra i due gruppi durante i sei mesi.

Discussione: Nel trattamento dei bambini con PCI sta diventando sempre più evidente che le limitazioni dei muscoli, come spasticità e forza, dovrebbero essere considerate insieme.

Questo è il primo studio che applica di proposito un programma di rinforzo muscolare in aggiunta all'utilizzo di BONT-A. Risultano di particolare interesse le misure aumentate della forza del gastrocnemio e degli ischio-crurali dopo il programma di rinforzo rispetto al periodo di controllo. Questo è particolarmente importante in quanto il gastrocnemio e gli ischio-crurali sono stati frequentemente trattati con iniezione di BONT-A in questo gruppo di bambini.

Per gli autori dello studio un particolare aspetto da indagare è stato il timing del training del rinforzo muscolare in relazione all'iniezione di BONT-A. Tutti i bambini coinvolti nello studio hanno mostrato miglioramenti nella forza muscolare, indipendentemente da quando hanno eseguito il rinforzo stesso. Gli outcome complessivamente non hanno indicato nessuna differenza significativa nella forza muscolare tra i due gruppi; perciò, un regime di trattamento non ha dato miglioramenti statisticamente significativi rispetto all'altro.

Tuttavia, un'analisi più approfondita dei risultati ha rivelato una tendenza emergente tra i due gruppi che potrebbe avere applicazioni future. Nell'immediato (dieci settimane), la risposta al rinforzo muscolare del gruppo POST ha ottenuto miglioramenti più significativi nei muscoli valutati. Tuttavia, il gruppo PRE ha mostrato cambiamenti più ampi a sei mesi, dimostrando un andamento opposto. Questo può essere spiegato quando consideriamo il ruolo della BONT-A e della spasticità durante il corso dello studio: il gruppo PRE ha iniziato il rinforzo circa tre mesi dopo l'ultima iniezione, e di conseguenza con alto grado di spasticità, mentre il gruppo POST ha cominciato circa quattro settimane dopo l'iniezione. Probabilmente i bambini del gruppo POST che hanno effettuato il programma con l'effetto della tossina nel loro sistema (e quindi un grado di spasticità più basso), hanno ottenuto una migliore possibilità di allenarsi, probabilmente con conseguente maggiore ROM e minore fatica. Per quanto riguarda l'aumento più elevato a sei mesi del gruppo PRE, è possibile che, in seguito alla diminuzione della spasticità dovuta all'iniezione di BONT-A, si siano visti i veri guadagni nella forza muscolare derivanti dal trattamento precedente all'iniezione stessa.

Inoltre, i cambiamenti a sei mesi non possono essere attribuiti solo al training di rinforzo muscolare di dieci settimane, ma anche alle attività e agli esercizi a cui si sono sottoposti nelle settimane dopo l'iniezione di BONT-A.

Da questo studio si possono trarre risultati clinicamente molto rilevanti: agendo sia sui fattori strutturali che neurali col rinforzo muscolare e riducendo la spasticità, l'outcome funzionale per

i bambini di questo studio è stato oltremodo positivo. I risultati della GAS hanno dimostrato che durante i sei mesi dello studio, la combinazione di un programma di rinforzo muscolare con l'utilizzo di BONT-A ha permesso di raggiungere gli obiettivi funzionali dei bambini, in quanto entrambi i gruppi hanno ottenuto miglioramenti significativi dei loro punteggi della GAS. Questo è probabilmente l'outcome più importante di questo studio clinico, in quanto l'obiettivo principale della riabilitazione è generalmente diretto al miglioramento delle abilità funzionali.

Questo studio ha dimostrato che questo trattamento integrato con rinforzo muscolare e BONT-A può far raggiungere migliori outcome in termini di forza, spasticità e funzioni. In particolare, ha dimostrato che si possono rinforzare efficacemente i muscoli trattati con la tossina.

Infine, si è notato che il gruppo POST era in grado di utilizzare il loro aumento del volume muscolare immediatamente, mentre il gruppo PRE ha richiesto che la spasticità fosse ridotta dalla tossina per far emergere i loro veri miglioramenti in termini di forza.

STUDIO 4

Titolo: Effectiveness of electrical stimulation after administration of botulinum toxin in children with spastic diplegic cerebral palsy: A prospective, randomized clinical study⁽³⁴⁾.

Rivista e anno: Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, 2019.

Autori: Pembe Yigitoglu, Erkan Kozanoglu.

Tipo di studio: Studio randomizzato controllato prospettico.

Introduzione: L'inoculo di tossina botulinica è uno dei metodi più efficaci per trattare la spasticità focale. Per ridurre il numero delle iniezioni da effettuare, ridurre il rischio di formazione di anticorpi e di costi medici, sono necessarie modalità di trattamento che enfatizzino l'effetto della tossina. Una delle modalità di trattamento che tenta di raggiungere questo obiettivo è l'applicazione della stimolazione elettrica ai muscoli che hanno ricevuto l'iniezione di tossina botulinica. A livello periferico la stimolazione elettrica agisce come rinforzo muscolare, riduce la spasticità dei muscoli stimolati e la spasticità dei loro antagonisti, riduce le co-contrazioni e crea cambiamenti tissutali che permettono un aumento del range of motion. A livello centrale, la stimolazione enfatizza una riorganizzazione nelle regioni motori del cervello attraverso un effetto conosciuto come plasticità. Finora, precedenti studi hanno incluso pazienti adulti, mentre ci sono solo pochi studi in letteratura sui bambini che indagano gli effetti della BONT-A associata alla stimolazione elettrica.

Obiettivo dello studio: Lo scopo dello studio è quello di indagare l'efficacia della stimolazione elettrica dei muscoli agonisti dopo l'iniezione di BONT-A nei bambini con diplegia spastica.

Criteri di inclusione ed esclusione: Il protocollo dello studio è stato approvato dal Comitato Etico della Facoltà di Medicina di Cukurova (2009-107/16) e lo studio è stato condotto in accordo coi principi della Dichiarazione di Hensilki. Un consenso informato scritto è stato firmato dal caregiver primario di ciascun bambino. I partecipanti dello studio sono stati reclutati da ottobre 2009 a ottobre 2010.

Sono stati inclusi bambini che erano in grado di camminare indipendentemente o con minima assistenza con piede equino e con spasticità del tricipite surale di grado compreso tra 1+ e 3 secondo la Modified Ashworth Scale (MAS) e livello GMFCS I/II/III.

Sono invece stati esclusi bambini con precedenti interventi ortopedici correlati all'area di iniezione della BONT-A, con contratture strutturate a livello dei muscoli della caviglia, problemi di salute di natura sistemica, spasticità di grado severo ai muscoli ischio-crurali, iniezioni di BONT-A e/o stimolazione elettrica negli ultimi sei mesi o con storia di intolleranza alla BONT-A.

Popolazione di riferimento: Un totale di 132 bambini con diplegia spastica con età compresa tra 4 e 10 anni sono stati selezionati per lo studio. 92 bambini non rispettavano i criteri in inclusione dello studio (in particolare 37 per spasticità degli ischio-crurali, 14 si erano sottoposti ad interventi chirurgici, 12 avevano avuto altre iniezioni di BONT-A nei precedenti 6 mesi, 21 avevano contratture, 5 avevano ricevuto la stimolazione elettrica negli ultimi sei mesi e 3 hanno rifiutato di partecipare allo studio). Quindi, sono stati identificati 40 pazienti. Tuttavia, a causa della perdita di 2 pazienti (uno non ha terminato il programma di stimolazione elettrica e uno del gruppo di controllo non si è presentato al follow-up), 38 bambini con diplegia spastica (19 maschi e 19 femmine con età media di 6,3 anni) hanno completato lo studio. I partecipanti sono stati randomizzati nei due gruppi attraverso il lancio di una moneta.

Tipo di intervento: Entrambi i gruppi di pazienti hanno ricevuto iniezioni di BONT-A a livello dei muscoli soleo e gastrocnemio e sono stati indicati dei programmi di esercizi a casa. La stimolazione elettrica è stata applicata al muscolo gastrocnemio dei bambini appartenenti al Gruppo 1.

L'iniezione con la tossina botulinica di tipo A 100 IU (100 IU per fiala, Allergan, UK) sono stata somministrate a tutti i partecipanti allo studio. È stato misurato il peso dei bambini e la

dose totale somministrata ad ogni bambino (dipendente dal loro peso) era di 10 IU/kg. Ogni fiala è stata diluita con 2 ml di 0,9% di soluzione salina. L'iniezione è stata effettuata ai muscoli soleo e gastrocnemio senza guida elettromiografica, dividendo il tricipite surale in quattro quadranti, e senza sedazione. È stata applicata localmente una crema al 5% di lidocaina un'ora prima della procedura. L'iniezione è stata effettuata in condizioni sterili e in seguito all'iniezione è stato applicato del ghiaccio localmente per dieci minuti. Sono stati identificati come punti motori del gastrocnemio laterale e mediale i centri dei quadranti superiori e inferiori, mentre è stato identificato come punto motore del soleo un punto profondo al centro del tricipite surale. La dose totale per paziente è stata di 10 IU/kg, 2 IU/kg per ogni sito di iniezione. Ogni procedura è stata condotta da un singolo fisiatra.

Nel gruppo 1 è stata applicata la stimolazione elettrica è stata applicata al muscolo gastrocnemio, a partire dal giorno successivo all'iniezione di BONT-A, per una volta al giorno per dieci giorni per 20 minuti. Gli elettrodi sono stati posizionati sui punti motori del gastrocnemio. Per la stimolazione è stato utilizzato un dispositivo Mobile a due canali Intelect 2777 (Chattanooga Group, Hixson, TN, USA). L'intensità della stimolazione è stata regolata fino a un livello sufficiente per osservare una minima contrazione muscolare del gastrocnemio e in seguito aumentata fino a un livello di tollerabilità che non disturbi il paziente (7,5- 22 mA).

La stimolazione elettrica non è stata effettuata ai pazienti del Gruppo 2.

In seguito all'iniezione, un programma di esercizi a casa è stato istruito a entrambi i gruppi dallo stesso fisiatra. Il protocollo di esercizi consisteva in stretching del tricipite surale, rinforzo dei muscoli dorsiflessori di caviglia ed esercizi sul cammino.

Tipo di outcome: Primari:

- Spasticità, misurata con Modified Ashworth Scale (MAS).

Secondari:

- Spasmi muscolari, misurati con Penn Spasm Frequency Scale (PSFS).
- Ortostatismo, misurato con Gross Motor Function Measure-88 Dimension D (standing).
- Cammino, corsa e salto, misurato con Gross Motor Function Measure-88 Dimension E (walking, running, jumping).
- Velocità del cammino, misurata attraverso la distanza massima, espressa in metri, percorribile in un minuto.

Le valutazioni sono state effettuate prima di iniziare il trattamento, dopo due settimane e dopo tre mesi da un fisiatra differente, cieco rispetto al trattamento effettuato.

Valutazione della qualità metodologica dello studio: Secondo la PEDro Scale il presente studio ha un punteggio di 5/10.

Risultati: Non erano presenti differenze statisticamente significative per quanto riguarda età, sesso e Body Mass Index tra i due gruppi all'inizio del trattamento.

- Spasticità: È stato evidenziato un decremento della spasticità nella MAS per le estremità inferiori di destra, sinistra e bilateralmente in entrambi i gruppi ($p < 0.05$). Tuttavia, non erano presenti differenze statisticamente significative tra i due gruppi.
- Ortostatismo: I miglioramenti dei punteggi della categoria D della GMFM-88 si sono evidenziati nel Gruppo 1, sia nella valutazione dopo due settimane rispetto al pre-trattamento che in quella dopo tre mesi rispetto al pre-trattamento, che quella dopo tre mesi rispetto a quella dopo due settimane. Nel Gruppo 2 c'è stato un miglioramento significativo a livello dei punteggi della dimension D sia nella valutazione dopo due settimane rispetto al pre-trattamento che in quella a tre mesi rispetto al pre-trattamento. Tuttavia, non presentavano differenze significative tra la valutazione dopo tre mesi rispetto a quella dopo due settimane.
- Cammino, corsa e salto (categoria E della GMFM-88): I miglioramenti a livello della categoria E sono statisticamente significativi per entrambi i gruppi. Non sono state rilevate differenze tra i due gruppi né per la categoria D né per la categoria E.
- Spasmi muscolari: Si sono rilevate differenze statisticamente significative dopo due settimane in entrambi i gruppi. Tuttavia, la diminuzione degli spasmi muscolari è stata significativa solo nel Gruppo 1 nella valutazione tra due settimane rispetto a tre mesi. Non erano presenti differenze statisticamente significative tra i punteggi della PSFS tra i due gruppi nella valutazione dopo tre mesi rispetto al pre-trattamento.
- Velocità del cammino: Non è stato osservato un miglioramento significativo nella valutazione dopo due settimane rispetto alla valutazione iniziale in entrambi i gruppi, mentre erano presenti miglioramenti dopo tre mesi rispetto alla valutazione iniziale in entrambi i gruppi. Tuttavia, non sono state rilevate differenze statisticamente significative tra i due gruppi nella velocità del cammino.

Discussione: Nel presente studio non sono stati osservati effetti aggiuntivi della stimolazione elettrica a livello del muscolo gastrocnemio in seguito all'iniezione di BONT-A somministrata ai muscoli soleo e gastrocnemio con questa popolazione di pazienti.

I risultati di questo studio hanno dimostrato che non si sono mostrate differenze statisticamente significative tra i due gruppi per quanto riguarda i punteggi di MAS, PSFS, GMFM-88 dimension D e dimension E e velocità del cammino.

Tuttavia, si sono evidenziati dei limiti in questo studio: il primo è che non si sono valutati i pazienti con un sistema di gait analysis; il secondo è che non è stata possibile una valutazione accurata della compliance del programma degli esercizi da effettuare a casa; il terzo è che la stimolazione elettrica è stata a solo uno dei gruppi muscolari trattati con la BONT-A, che era il gastrocnemio. Tuttavia, negli studi precedenti che utilizzavano questo metodo, la stimolazione elettrica era somministrata solo ai punti motori del gastrocnemio, in quanto la stimolazione del soleo con elettrodi superficiali non era sufficiente; infine, per standardizzare i due gruppi, sono stati utilizzati criteri di inclusione ed esclusione rigorosi che hanno limitato il numero di partecipanti allo studio.

In conclusione, sia la BONT-A da sola che la BONT-A combinata con la stimolazione elettrica ai muscoli agonisti può ridurre la spasticità nei bambini con diplegia spastica. Non si sono evidenziati benefici aggiuntivi della stimolazione elettrica al muscolo gastrocnemio in seguito all'inoculo di BONT-A per i bambini con diplegia spastica.

STUDIO 5

Titolo: Botulinum toxin with and without casting in ambulant children with spastic diplegia: a clinical and functional assessment⁽³⁵⁾.

Rivista e anno: Developmental Medicine & Child Neurology, 2003.

Autori: M. Bottos, M. G. Benedetti, P. Salucci, V. Gasparroni, S. Giannini.

Tipo di studio: Studio pilota randomizzato controllato.

Introduzione: Il piede equino è un problema comune nei bambini con paralisi cerebrale infantile. La chirurgia viene spesso indicata come trattamento, ma prima di pianificare un intervento è importante considerare anche il tipo di piede equino. Se la deformità fosse un equino fisso, allora sarebbe necessaria la chirurgia ortopedica, ma se esso fosse causato dalla contrazione muscolare, allora dovrebbero essere adottate tecniche conservative. Anche quando

la deformità è ben stabilizzata, alcuni autori suggeriscono tecniche chirurgiche e conservative combinate.

Tra le tecniche conservative, l'utilizzo del cast seriale è stato proposto per prevenire contratture del soleo e del gastrocnemio. L'iniezione con la BONT-A è comunemente utilizzata per la gestione farmacologica della spasticità. Anche se il cast e la BONT-A sono spesso usate nella pratica clinica, ci sono solo pochi studi che mostrano i benefici di questo approccio combinato.

Obiettivo dello studio: L'obiettivo di questo studio pilota è quello di comparare i risultati clinici e funzionali con o senza l'utilizzo del cast in seguito al trattamento con BONT-A nei bambini con diplegia spastica e piede equino dinamico.

Criteri di inclusione ed esclusione: Questo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Azienda Unità Sanitaria Locale di Bologna e tutti i partecipanti hanno firmato un consenso informato per partecipare allo studio.

Sono stati inclusi per lo studio bambini con età compresa tra 4 e 11 anni con diplegia spastica, con cammino indipendente e piede equino (l'avampiede appoggia al terreno prima del tallone). Sono stati invece esclusi bambini con contratture strutturate (i plantiflessori possono essere riducibili con lo stretching passivo), che hanno avuto interventi ortopedici negli ultimi dodici mesi e che non hanno sviluppato deformità articolari o ossee.

Popolazione di riferimento: Questi criteri di inclusione sono risultati particolarmente restrittivi al fine di massimizzare l'omogeneità del gruppo di pazienti: sono stati così reclutati 12 pazienti eleggibili e tutti hanno acconsentito a partecipare allo studio. Tuttavia, due bambini non hanno completato le valutazioni e sono stati quindi esclusi dallo studio. Hanno quindi partecipato allo studio dieci bambini 7 maschi e 3 femmine, con età media di 6 anni e 4 mesi.

I partecipanti sono stati randomizzati in due gruppi.

Tipo di intervento: Tutti i bambini hanno ricevuto iniezioni di BONT-A bilateralmente a livello dei muscoli tricipiti surali. È stata iniettata tossina Dysport (da 15 a 20 IU/kg) in più punti di ogni muscolo sotto anestesia.

Ai bambini del Gruppo 1 è stata applicata un'ortesi caviglia-piede dopo l'iniezione e le sessioni di fisioterapia sono iniziate dopo pochi giorni. Ai bambini del Gruppo 2 invece sono stati applicati dei cast che sono stati mantenuti per tre settimane e poi rimossi per iniziare il trattamento fisioterapico. È stato preferito l'utilizzo di cast per tre settimane consecutive

rispetto al cast seriale in quanto i partecipanti allo studio vivevano lontano da Bologna ed era quindi più semplice per le famiglie l'utilizzo di cast per un lungo periodo.

Il trattamento fisioterapico consisteva in stretching progressivo del muscolo agonista (gastrocnemio) e ricerca di contrazioni attive dell'antagonista (tibiale anteriore) quando possibile; inoltre, è stato introdotto progressivamente esercizi di standing e di cammino.

Tipo di outcome: Misure cliniche:

- Range of Motion passivo in dorsiflessione e plantiflessione a ginocchio esteso.
- Spasticità, valutata con Ashworth Scale.
- Mantenimento dell'ortostatismo e cammino, misurati con items da 52 a 74 della scala Gross Motor Function Measure (GMFM).

Gait analysis: La valutazione funzionale dell'arto inferiore durante il cammino è stata effettuata usando il sistema stereofotogrammetrico ELITE (BTS, Milano, Italy) per l'acquisizione di variabili cinematiche. Per le analisi di queste variabili è stato utilizzato il CAST protocol modificato per bambini. Questo protocollo ha incluso un processo di calibrazione dei punti di riferimento anatomici per acquisire i parametri cinematici, in modo da poter mettere in relazione il movimento dei marcatori della pelle con i movimenti delle ossa sottostanti. Sono state utilizzate due piattaforme Klister (Klister Instruments, Winthetur, Switzerland) per studiare le forze di reazione al suolo (GRF). I dati cinematici dell'arto inferiore e della forza di reazione al suolo sono stati ottenuti attraverso una sincronizzazione eseguita direttamente dal sistema ELITE. Le forze di reazione al suolo sono state ottenute dalle piattaforme di forza e la posizione istantanea dei centri delle articolazioni di anca, ginocchio e caviglia è stata usata per calcolare il momento di ogni centro dell'articolazione durante la fase di stance.

Il segnale mioelettrico superficiale è stato amplificato da un elettromiografo (EMG) TELEMG (BTS, Milano, Italy) a otto canali. In questo modo, i segnali mioelettrici sono stati acquisiti simultaneamente ai dati cinetici e cinematici.

Ogni bambino è stato valutato presso il Laboratorio di analisi del movimento dell'Istituto Ortopedico Rizzoli da un fisiatra cieco rispetto al trattamento ricevuto. Le misure cliniche sono state valutate prima del trattamento, dopo un mese, dopo quattro mesi e dopo dodici mesi dall'inizio del trattamento. I dati della gait analysis sono stati acquisiti fino al follow-up di quattro mesi.

Risultati: Valutazioni cliniche

- Spasticità: Tutti i bambini di entrambi i gruppi hanno dimostrato una riduzione della spasticità dopo un mese ($p=0.002$). Questo risultato è stato mantenuto dai bambini del Gruppo 2 alla terza e alla quarta valutazione (dopo 4 mesi $p=0.003$, dopo un anno $p=0.052$), mentre per i bambini del Gruppo 1 dopo 4 mesi la situazione era quasi uguale a quella precedente all'inizio del trattamento. Inoltre, la differenza tra i due gruppi nella valutazione effettuata a quattro mesi con Ashworth Scale era statisticamente significativa, a favore del Gruppo 2 ($p=0.006$). Dopo 12 mesi, i valori si riavvicinavano ai valori precedenti al trattamento in entrambi i gruppi.
- Ortostatismo: Si sono rilevati miglioramenti statisticamente significativi in entrambi i gruppi alla valutazione dopo un mese rispetto alla valutazione pretrattamento ($p=0.052$). Mentre la significatività è stata mantenuta dai bambini del Gruppo 2 alle valutazioni dopo 4 e 12 mesi, il Gruppo 1 ha mantenuto punteggi più bassi.
- Cammino: I bambini appartenenti al Gruppo 2 hanno mostrato miglioramenti più marcati nelle valutazioni dopo 4 mesi rispetto al Gruppo 1 ($p=0.007$), mentre non si sono riscontrate differenze tra i due gruppi dopo 12 mesi.
- Range of Motion: Non si sono riscontrati miglioramenti in plantiflessione. Si sono evidenziati miglioramenti non significativi per quanto riguarda la dorsiflessione alla valutazione effettuata dopo un mese; questi miglioramenti non sono stati riscontrati dopo 4 e 12 mesi.

Valutazione della gait analysis:

- Parametri tempo-distanza: I dati della gait analysis al follow-up di quattro mesi hanno mostrato un aumento della velocità di progressione nel Gruppo 2 rispetto al Gruppo 1 ($p=0.04$) dovuto principalmente al miglioramento della lunghezza del passo misurata come percentuale dell'altezza ($p=0.028$).
- Cinematica e cinetica: Non sono stati rilevati cambiamenti significativi tra i due gruppi riguardo l'angolo sul piano sagittale della caviglia al contatto iniziale (in particolare la massima dorsiflessione in stance e la massima plantiflessione in swing).
- EMG dinamica: Non si sono riscontrate particolari differenze nell'attivazione del pattern del gastrocnemio e del tibiale anteriore tra i due gruppi: il gastrocnemio rimaneva attivato in anticipo al contatto iniziale e nella fase terminale dello swing, mentre l'attività del tibiale anteriore era caratterizzata da un prolungato timing di attivazione durante la fase di stance.

Discussione: Questo studio conferma le recenti scoperte sull'efficacia della combinazione tra BONT-A e cast inibitorio. La gait analysis ha mostrato un miglioramento nei parametri tempo-distanza nei bambini trattati con BONT-A e cast inibitorio, mentre le valutazioni cliniche hanno dimostrato una riduzione della spasticità in questo gruppo nell'arco dei 12 mesi come anche migliori performance nella GMFM, sia negli items dell'ortostatismo che negli items del cammino. Inoltre, la mancanza di modificazioni nei pattern riguardanti la cinetica e la cinematica della caviglia durante il cammino sono in contrasto coi risultati di altri studi, probabilmente per la variabilità dei parametri selezionati. Questo risultato può essere spiegato dal limitato numero di pazienti per ogni gruppo e una selezione non ideale del campione di bambini per la gait analysis. I parametri ideali sono: età superiore a 4 anni, più alti di 95 cm e con peso superiore a 20 kg. Tuttavia, molti parametri antropometrici non sono stati corrisposti, quindi i dati per le analisi statistiche non sono risultati adeguati.

I risultati di questo studio confermano i benefici aggiuntivi che possono essere raggiunti combinando l'iniezione di BONT-A con il cast inibitorio per il piede equino dinamico. La spasticità e le retrazioni muscolari possono essere trattate insieme: se la componente di spasticità viene ridotta farmacologicamente, il cast inibitorio probabilmente agisce sulle contratture precoci. La BONT-A e il cast inibitorio potrebbero prevenire deformità così come limitare o eventualmente eliminare la chirurgia ortopedica e la conseguente riduzione della forza muscolare del gastrocnemio con conseguente perdita di abilità, come il cammino autonomo, durante l'età adulta.

6.3 Tabelle sinottiche

Tabella III Di seguito sono riportate le tabelle sinottiche degli studi selezionati.

Studio	Obiettivo	Popolazione di riferimento	Interventi	Outcome	Risultati
<p>Ragab K. Elnaggar et al.</p> <p>“Evaluation of independent <i>versus</i> integrated effects of reciprocal electrical stimulation and botulinum toxin-A on dynamic limits of postural stability and ankle kinematics in spastic diplegia: a single-blinded randomized trial”⁽³²⁾.</p> <p>European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine, 2019</p>	<p>Analizzare gli effetti della stimolazione elettrica reciproca e della tossina botulinica di tipo A, sia singolarmente che con un trattamento integrato, per valutare i limiti dinamici della stabilità posturale e la dinamica della caviglia nella diplegia spastica.</p>	<p>✓53 bambini con diagnosi di diplegia spastica, età compresa tra 4 e 7 anni, GMFCS II/III, MAS del tricipite surale di 1+/2, “independent equinus” o “crouch gait”, altezza maggiore di un metro, funzioni cognitive, visive e uditive plausibilmente integre. Sono stati randomizzati in tre gruppi con l’utilizzo di un software online: gruppo trattato con RES (19), gruppo trattato con BONT-A (17) e gruppo trattato con RES associato a BONT-A (17).</p>	<ul style="list-style-type: none"> •Gruppo RES: Trattati con stimolazione elettrica alternata ai dorsiflessori e plantiflessori di caviglia per 30’, 3 volte a settimana per 12 settimane. •Gruppo BONT-A (Botox, Allergan): L’iniezione è stata effettuata a livello dei gemelli e del soleo bilateralmente basandosi sulla tabella di consenso europeo aggiornato per bambini con PCI. •Gruppo RES+BONT-A: Entrambi i trattamenti precedentemente descritti. •Programma fisioterapico concomitante comune: basato sull’obiettivo funzionale di ciascun bambino ed eseguito da tre fisioterapisti per un’ora di sessione, per tre volte a settimana. Per raggiungere questi obiettivi sono stati utilizzati training neuromotorio, training funzionale, training dell’equilibrio, stretching funzionale ed esercizi per migliorare il ROM. 	<ul style="list-style-type: none"> •Primario: <ul style="list-style-type: none"> ✓Limiti dinamici della stabilità posturale: antero-posteriore (AP-LOS), medio-laterale (ML-LOS) e complessivo (O-LOS). •Secondario: <ul style="list-style-type: none"> ✓Cinematica della caviglia (disallineamento della caviglia al contatto iniziale, massima dorsiflessione di caviglia in fase di stance e picco di dorsiflessione di caviglia in fase di swing). <p>Le valutazioni sono state effettuate prima del trattamento e dopo 12 settimane.</p>	<p>✓Analisi intergruppo: Il gruppo BONT-A+RES rispetto al gruppo RES ha ottenuto miglioramenti significativi per tutti gli outcome valutati. Il gruppo BONT-A+RES ha ottenuto miglioramenti significativi rispetto al gruppo BONT-A solo per la massima dorsiflessione in fase di stance e O-LOS. Il gruppo BONT-A ha ottenuto miglioramenti significativi rispetto al gruppo RES solo per AP-LOS e ML-LOS.</p>

<p>Nigar Dursun et al.</p> <p>“Randomized controlled trial on effectiveness of intermittent serial casting on spastic equinus foot in children with cerebral palsy after botulinum toxin-A treatment”⁽⁹⁾.</p> <p>American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, 2017</p>	<p>Dimostrare l’effetto del cast seriale alternato in aggiunta al trattamento standard per migliorare outcome come spasticità, ROM passivo e cammino.</p>	<p>✓51 bambini con diagnosi di PCI, GMFCS I/II/III, con età compresa tra 3 e 17 anni (età media di sei anni e quattro mesi), deformità di piede equino spastico monolaterale o bilaterale, accorciamento dei plantiflessori di caviglia che non permettono la dorsiflessione di caviglia a ginocchio esteso oltre 80°, punteggio MAS di 3 per i plantiflessori di caviglia e trattamento programmato di BONT-A (Dysport). Sono stati randomizzati a blocchi in due gruppi in rapporto 2:1: un gruppo trattato col cast (34 bambini di cui 25 diplegici e 9 emiplegici) e un gruppo di controllo (17 bambini di cui 12 diplegici e 5 emiplegici).</p>	<ul style="list-style-type: none"> •Gruppo trattato col cast seriale alternato: Il primo cast è stato applicato in seguito al trattamento con BONT-A, mantenuto per 72 ore, poi tolto e rimesso il weekend successivo con posizione della caviglia cambiata in seguito ai miglioramenti dell’articolazione in dorsiflessione, per 3 weekend consecutivi. •Gruppo di controllo: Ha effettuato la BONT-A (Dysport). •Programma fisioterapico concomitante comune ai gruppi: Un’ora di trattamento al giorno, per cinque giorni a settimana per tre settimane. Il trattamento consisteva in stretching, esercizi di carico, equilibrio, propriocezione e training deambulatorio. 	<ul style="list-style-type: none"> •Primari: <ul style="list-style-type: none"> ✓PROM. ✓Tono (MAS). •Secondari: <ul style="list-style-type: none"> ✓Tono (Tardieu Scale). ✓Cammino (OGS). ✓Risposte al trattamento (PGA). <p>Le valutazioni sono state effettuate prima del trattamento, alla settimana 4 e alla settimana 12.</p>	<p>✓Analisi intergruppo: La media di PROM e MAS del gruppo cast è stata significativamente migliore sia alla settimana 4 che alla settimana 12; la media di X e XV3 del gruppo cast è risultata significativamente migliore alla settimana 12, mentre Y è stato significativamente migliore alla settimana 4. I cambiamenti medi di MAS, PROM, XV3 e X del gruppo cast sono stati significativamente migliori sia alla settimana 4 che alla settimana 12. Il valore medio dei cambiamenti di OGS e i valori di PGA del gruppo cast sono risultati significativamente migliori sia alla settimana 4 che alla settimana 12.</p>
--	---	--	--	---	---

<p>Sian A. Williams et al.</p> <p>“Combining strength training and botulinum neurotoxin intervention in children with cerebral palsy: the impact on muscle morphology and strength”⁽³³⁾.</p> <p>Disability & Rehabilitation, 2013</p>	<p>Indagare gli effetti del trattamento fisioterapico basato sul rinforzo muscolare in combinazione al trattamento con tossina botulinica di tipo A nei bambini con PCI.</p>	<p>✓15 bambini (10 maschi e 5 femmine con età media di 8 anni e 5 mesi) con diplegia spastica, classificati come GMFCS I/II sono stati randomizzati a blocchi per età, genere, livello di GMFCS in un gruppo che ha eseguito il rinforzo muscolare PRE BONT-A e un gruppo che lo ha ricevuto POST BONT-A. Questo studio di tipo cross-over ha utilizzato come gruppo di controllo del gruppo PRE BONT-A, gli otto bambini del gruppo POST BONT-A, prima che iniziassero il programma di rinforzo muscolare.</p>	<ul style="list-style-type: none"> •Gruppo PRE BONT-A: Ha effettuato il programma di rinforzo muscolare prima dell’inoculo di BONT-A, cioè tra A1 e A2. •Gruppo POST BONT-A: Ha effettuato il programma di rinforzo muscolare in seguito all’inoculo di BONT-A, cioè tra A3 e A4. <p>Tutti i bambini hanno ricevuto il trattamento con BONT-A (Botox) bilateralmente a livello del gemello mediale e altri muscoli coinvolti sono stati gli ischio-crurali, il soleo, gli adduttori, il tibiale posteriore e il retto femorale. Nessun bambino ha ricevuto più di tre iniezioni per gamba.</p> <ul style="list-style-type: none"> •Programma fisioterapico concomitante: È stato eseguito tre volte a settimana per dieci settimane un programma di rinforzo muscolare a casa, controllato da un fisiologo una volta ogni due settimane. Il programma è stato progressivo per ripetizioni e aumento di carico, in accordo con le linee guida dell’American College of Sports Medicine, e si basava sulla valutazione iniziale e sull’obiettivo funzionale. Ogni seduta includeva anche uno stretching passivo dell’arto inferiore. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓Obiettivi (GAS). ✓Spasticità (MAS) e controllo motorio (SCALE). ✓Forza muscolare (dinamometro “Bio System-3”). ✓Volume muscolare (MRI). <p>I muscoli analizzati per la forza e il volume muscolare sono stati gli ischio-crurali, il quadricipite, il tibiale anteriore e il gastrocnemio. Questo studio ha utilizzato misure di comparazione crociata per una durata di sei mesi. Sono state effettuate quattro valutazioni: A1, circa dodici settimane prima della BONT-A, A2, circa due settimane prima della BONT-A, A3, circa cinque settimane dopo la BONT-A e A4 circa 14 settimane dopo la BONT-A.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓Analisi intergruppo: Non sono state rilevate differenze significative tra i due gruppi durante i sei mesi per quanto riguarda la forza muscolare dei muscoli analizzati; non erano presenti differenze statisticamente significative tra i due gruppi durante i sei mesi per quanto riguarda il volume muscolare dei muscoli analizzati, ad eccezione del quadricipite, a favore del gruppo POST. Non si sono riscontrate differenze significative tra i due gruppi a sei mesi per quanto riguarda i punteggi della SCALE. Non c’è stato un cambiamento significativo della spasticità per entrambi i gruppi durante il periodo di rinforzo muscolare ma c’è stato un decremento significativo in entrambi i gruppi subito dopo l’inoculo di BONT-A. Entrambi i gruppi hanno incrementato il punteggio della GAS.
--	--	---	---	--	--

<p>Pembe Yigitoglu et al.</p> <p>“Effectiveness of electrical stimulation after administration of botulinum toxin in children with spastic diplegic cerebral palsy: A prospective, randomized clinical study”⁽³⁴⁾.</p> <p>Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, 2019.</p>	<p>Indagare l'efficacia della stimolazione elettrica dei muscoli agonisti dopo l'iniezione di BONT-A nei bambini con diplegia spastica.</p>	<p>✓38 bambini con diagnosi di diplegia spastica, in grado di camminare indipendentemente o con minima assistenza, con età compresa tra 4 e 10 anni, con piede equino e spasticità del tricipite surale di grado compreso tra 1+ e 3 secondo la scala MAS e livello di GMFCS I/II/III. Sono stati randomizzati in due gruppi attraverso il lancio di una moneta: Gruppo 1, trattato con BONT-A e stimolazione elettrica a livello del gastrocnemio, e Gruppo 2, trattato con BONT-A.</p>	<ul style="list-style-type: none"> •Gruppo 1: A partire dal giorno successivo all'iniezione con BONT-A (Allergan) è stata applicata la stimolazione elettrica a livello del gastrocnemio per una volta al giorno, per venti minuti, per dieci giorni. L'intensità della stimolazione è stata regolata fino a un livello sufficiente per osservare una minima contrazione muscolare del gastrocnemio e in seguito aumentata fino a un livello di tollerabilità che non disturbi il paziente. •Gruppo 2: Ha effettuato l'iniezione di BONT-A e il programma fisioterapico concomitante, senza ricevere la stimolazione elettrica del gastrocnemio. •Programma fisioterapico concomitante comune ai due gruppi: In seguito all'iniezione di BONT-A è stato istruito un programma di esercizi a casa da parte dello stesso fisiatra che consisteva in stretching del tricipite surale, rinforzo dei dorsiflessori di caviglia ed esercizi sul cammino. 	<ul style="list-style-type: none"> •Primario: <ul style="list-style-type: none"> ✓Spasticità (MAS). •Secondari: <ul style="list-style-type: none"> ✓Spasmi muscolari (PSFS). ✓Ortostatismo (GMFM-88 Dimension D). ✓Cammino, corsa e salto (GMFM-88 Dimension E). ✓Velocità del cammino (distanza massima percorribile in un minuto, espressa in metri). <p>Le valutazioni sono state effettuate prima di iniziare il trattamento, dopo due settimane e dopo tre mesi.</p>	<p>✓Analisi intergruppo: Non si sono evidenziate differenze statisticamente significative tra i due gruppi per nessuno degli outcome presi in considerazione.</p>
---	---	--	---	--	---

<p>Bottos et al.</p> <p>“Botulinum toxin with and without casting in ambulant children with spastic diplegia: a clinical and functional assessment”⁽³⁵⁾.</p> <p>Developmental Medicine & Child Neurology, 2003.</p>	<p>Comparare i risultati clinici e funzionali con o senza l'utilizzo del cast in seguito al trattamento con BONT-A nei bambini con diplegia spastica e piede equino dinamico.</p>	<p>✓10 bambini (sette maschi e tre femmine, con età media di sei anni e quattro mesi) con diagnosi di diplegia spastica, età compresa tra 4 e 11 anni, cammino indipendente, piede equino, senza contratture strutturate, deformità ossee o articolari e che non hanno effettuato interventi ortopedici negli ultimi dodici mesi. Sono stati randomizzati in due gruppi: Gruppo 1, trattato con BONT-A e ortesi, e Gruppo 2, trattato con BONT-A e cast fisso applicato per tre settimane.</p>	<ul style="list-style-type: none"> •Gruppo 1: In seguito all'inoculo con BONT-A (Dysport) bilateralmente a livello dei tricipiti surali, è stata applicata un'ortesi caviglia-piede dopo l'iniezione e pochi giorni dopo hanno iniziato il programma fisioterapico. •Gruppo 2: In seguito all'inoculo con BONT-A bilateralmente a livello dei tricipiti surali, è stato applicato un cast inibitorio mantenuto per tre settimane e poi rimosso. I bambini hanno iniziato il programma fisioterapico in seguito alla rimozione del cast. •Programma fisioterapico concomitante comune: Stretching progressivo a livello del gastrocnemio e ricerca di contrazioni attive del tibiale anteriore quando possibile; è stato poi progressivamente introdotto un training in ortostatismo e deambulatorio. 	<ul style="list-style-type: none"> •Outcome clinici: <ul style="list-style-type: none"> ✓PROM. ✓Spasticità (Ashworth). ✓Ortostatismo e cammino (GMFM, items da 52 a 74). <p>Le valutazioni sono state effettuate prima dell'inizio del trattamento, dopo un mese, dopo quattro mesi e dopo dodici mesi.</p> <ul style="list-style-type: none"> •Gait analysis: <ul style="list-style-type: none"> ✓Parametri tempo-distanza. ✓Cinetica e cinematica della caviglia. ✓EMG dinamica. <p>Le valutazioni sono state effettuate fino al follow-up del quarto mese.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓Analisi intergruppo: Si sono evidenziate differenze statisticamente significative per la spasticità a quattro mesi e per gli items del cammino della GMFM a favore del Gruppo 2. Si sono riscontrate differenze statisticamente significative per quanto riguarda la velocità di progressione nel cammino, valutata con la gait analysis, a favore del Gruppo 2 al follow-up di quattro mesi. Inoltre, non sono state rilevate differenze significative per quanto riguarda la cinetica e cinematica della caviglia, né alla EMG dinamica, valutate con la gait analysis. Non sono stati riscontrati miglioramenti significativi a livello del ROM in plantiflessione e in dorsiflessione, né per quanto riguarda gli items della GMFM che valutavano l'ortostatismo.
--	---	--	---	---	--

CAPITOLO 7: DISCUSSIONE

7.1 Analisi critica degli studi inclusi

All'interno di questa revisione sistematica sono stati analizzati cinque RCT: due su cinque presentano una alta qualità metodologica (punteggio secondo la PEDro Scale di 6), mentre tre su cinque presentano una buona qualità metodologica (punteggio secondo la PEDro Scale di 4 e 5). I punteggi dettagliati secondo la PEDro Scale dei cinque RCT presi in esame sono già stati descritti in maniera dettagliata al capitolo 6, paragrafo "6.1 Analisi della qualità metodologica".

Attraverso l'analisi degli studi identificati, in questa revisione sistematica della letteratura possono essere identificati alcuni punti di forza:

- In tutti gli articoli analizzati l'assegnazione dei soggetti ai gruppi è avvenuta in maniera randomizzata (criterio 2 della PEDro Scale soddisfatto in tutti gli studi).
- In tutti gli studi presi in esame i risultati della comparazione statistica tra i gruppi sono riportati per almeno uno degli obiettivi principali (criterio 10 della PEDro Scale soddisfatto in tutti gli studi).
- Ogni studio analizzato fornisce sia misure di grandezza che di variabilità per almeno uno degli obiettivi (criterio 11 della PEDro Scale soddisfatto in tutti gli studi).
- Nessun trattamento erogato durante gli studi presi in esame ha generato effetti avversi o determinato un peggioramento del quadro clinico.
- Gli outcome delineati all'interno del quesito clinico secondo il modello PICO e presi in esame in questa revisione della letteratura dimostrano come sia stato preso in considerazione il modello ICF (International Classification of Functioning, Disability and Health), ovvero tenendo conto della persona nella sua globalità, considerando non solo la menomazione della struttura, cioè la spasticità, ma anche la sfera dell'attività, ovvero il cammino.

Di seguito sono riportati tutti gli outcome presenti negli studi analizzati e le rispettive scale di valutazione utilizzate in ogni articolo:

- Spasticità, valutata con Modified Ashworth Scale^(9,33,34), Tardieu Scale⁽⁹⁾ e Ashworth Scale⁽³⁵⁾.

- Cammino, valutato con Gait analysis^(32,35), Observational Gait Scale⁽⁹⁾ e Gross Motor Function Measure Dimension E^(34,35).
- Ortostatismo, valutato con Gross Motor Function Measure Dimension D^(34,35).
- PROM, valutato con un goniometro^(9,35).
- Obiettivi, valutati con Goal Attainment Scale⁽³³⁾.
- Risposta al trattamento, valutato con Physician Global Assessment⁽⁹⁾.
- Limiti di stabilità posturale, misurati con un sistema di valutazione stabilometrico⁽³²⁾.
- Controllo motorio, valutato con Selective Control Assessment of the Lower Extremity⁽³³⁾.
- Forza muscolare, valutata con un dinamometro⁽³³⁾.
- Morfologia muscolare, valutato con Risonanza Magnetica⁽³³⁾.
- Spasmi muscolari, valutati con Penn Spasm Frequency Scale⁽³⁴⁾.
- Velocità del cammino, intesa come distanza massima espressa in metri percorribile in un minuto⁽³⁴⁾.
- Salto e corsa, valutati con Gross Motor Function Measure Dimension E⁽³⁴⁾.

Tuttavia, coerentemente con gli outcome identificati dal PICO precedentemente esplicitato, nella discussione verranno analizzati i risultati riguardanti la spasticità e il cammino.

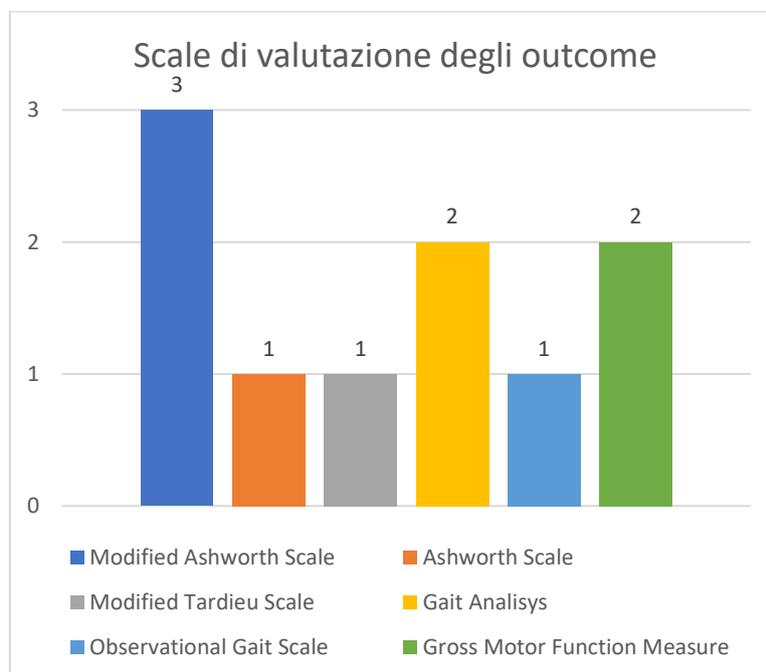


Grafico I. Frequenza delle scale di valutazione negli studi inclusi, coerentemente col PICO.

7.2 Limiti

All'interno di questa revisione della letteratura si sono riscontrati diversi limiti. Come si può notare dal Grafico I, le scale di valutazione impiegate per valutare questi outcome sono differenti, determinando così eterogeneità di tipo metodologico nella modalità di rilevazione dei risultati.

Un altro limite della revisione è che nessuno degli studi presi in esame ha soddisfatto i criteri 5, 6 e 9 della PEDro Scale: infatti in nessun articolo i dati di almeno uno degli obiettivi principali sono stati analizzati per "intention to treat", né i soggetti e i fisioterapisti erano ciechi rispetto al tipo di trattamento somministrato.

Inoltre, gli studi inclusi presentano eterogeneità del disegno di studio: alcuni esempi sono la durata del trattamento (da un minimo di dieci giorni a un massimo di dodici settimane) e l'assenza in alcuni studi presi in esame di periodi di follow-up, non andando quindi ad indagare gli effetti a lungo termine del trattamento eseguito (in particolare lo studio di Elnaggar et al.⁽³²⁾ e quello di Williams et al.⁽³³⁾). Inoltre, il programma fisioterapico concomitante è risultato variabile per il contenuto, per la frequenza e per la figura professionale che ha erogato il trattamento stesso; in particolare, il programma fisioterapico è stato condotto da un fisioterapista, come nello studio di Elnaggar et al.⁽³²⁾, oppure è stato eseguito un programma di esercizi a casa supervisionato e controllato da un fisiologo o un fisiatra, come negli studi di Williams et al.⁽³³⁾ e Yigitoglu et al.⁽³⁴⁾, oppure non è stato specificato, come negli studi di Dursun et al.⁽⁹⁾ e Bottos et al.⁽³⁵⁾.

Un altro limite da prendere in considerazione è il ridotto numero di partecipanti nei vari studi, che rende quindi meno affidabile la generalizzazione dei risultati. Infatti, lo studio con il campione più piccolo è quello di Bottos et al.⁽³⁵⁾ con 10 partecipanti totali, mentre lo studio con il campione più ampio è quello di Elnaggar et al.⁽³²⁾ con 53 partecipanti totali. La media dei partecipanti dei cinque RCT è di 33,4 bambini. Nel complesso nei cinque studi sono stati analizzati 167 bambini, di cui 153 con diplegia spastica e 14 con emiplegia spastica. Quest'ultimo dato implica un'eterogeneità di tipo clinico all'interno della revisione.

Altri aspetti che determinano eterogeneità nella revisione sono l'età media dei partecipanti agli studi, il loro livello motorio secondo la scala Gross Motor Function Classification System, il tipo e la dose di BONT-A utilizzata per il trattamento della spasticità, il grado di spasticità di

partenza dei muscoli che hanno ricevuto il trattamento con BONT-A e il numero di muscoli che hanno ricevuto l'iniezione. Infatti, i partecipanti agli studi di Elnaggar et al.⁽³²⁾, Yigitoglu et al.⁽³⁴⁾ e di Bottos et al.⁽³⁵⁾ hanno effettuato l'inoculo con la tossina a livello di un singolo gruppo muscolare, ovvero il tricipite surale, mentre quelli degli studi di Dursun et al.⁽⁹⁾ e di Williams et al.⁽³³⁾ l'hanno ricevuto a livello di più gruppi muscolari. L'unico gruppo che non ha effettuato il trattamento con la tossina è stato uno dei tre gruppi dello studio di Elnaggar et al.⁽³²⁾, anche se c'è stato comunque un gruppo di controllo che ha effettuato sia il trattamento fisioterapico che l'iniezione di BONT-A.

Infine, un altro limite è che nello studio di Bottos et al.⁽³⁵⁾ il gruppo di controllo non ha solo eseguito il trattamento fisioterapico e l'inoculo con BONT-A come in tutti gli altri studi, ma ha utilizzato anche un'ortesi, non specificando per quanto tempo è stata mantenuta.

Si sono inoltre riscontrati dei limiti metodologici della revisione: sono state ricercate evidenze in letteratura attraverso le principali banche dati biomediche (Pubmed, The Cochrane Library e PEDro) e con l'ausilio del Sistema Bibliotecario Centralizzato della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Bologna, ma senza il confronto con un secondo revisore. Inoltre, si è riscontrato un limite dal punto di vista linguistico, in quanto tra i criteri di inclusione erano previsti solo studi in lingua italiana e inglese, escludendo quindi tutti quelli con una lingua differente da quelle citate.

Un altro limite è rappresentato dal fatto che non sono state specificate le modalità di rilevazione degli outcome, di conseguenza i diversi studi inclusi in questa revisione hanno mostrato eterogeneità di tipo metodologico. Infine, non è stato scelto come criterio di inclusione un punteggio minimo della scala PEDro in modo da ampliare la sensibilità della ricerca, dal momento che il numero di articoli inizialmente selezionati sarebbe stato insufficiente per poter effettuare una revisione sistematica.

7.3 Efficacia delle strategie fisioterapiche aggiuntive in seguito al trattamento con la tossina botulinica di tipo A per gli outcome spasticità e cammino

Lo scopo della presente revisione è quello di ricercare le evidenze scientifiche riportate in letteratura per il trattamento riabilitativo dei bambini con PCI, in particolare quelli con diplegia spastica, in seguito all'utilizzo di tossina botulinica di tipo A, per quanto riguarda gli effetti su outcome come spasticità e cammino. Infatti, nonostante il trattamento della spasticità con la

BONT-A sia un intervento fortemente raccomandato, risulta meno chiaro quali strategie fisioterapiche aggiuntive si possano utilizzare dopo l'inoculo di tossina.

Negli articoli analizzati il gruppo di controllo ha eseguito il trattamento con la tossina botulinica di tipo A e il trattamento fisioterapico convenzionale, mentre quello di intervento ha eseguito, oltre a questi, anche una strategia fisioterapica aggiuntiva: la stimolazione elettrica reciproca, ovvero dei muscoli agonisti e antagonisti trattati con la tossina, l'applicazione di un cast seriale alternato, un programma di rinforzo muscolare, la stimolazione elettrica dei muscoli trattati con la tossina e l'applicazione di un cast fisso.

Dai risultati di questa revisione è emerso che per quanto riguarda la spasticità, si sono evidenziati miglioramenti statisticamente significativi sia con l'utilizzo del cast seriale alternato, in particolare alla settimana 4 e alla settimana 12, che con l'utilizzo del cast fisso, più precisamente dopo quattro mesi dall'inoculo di BONT-A. In particolare, nello studio di Dursun et al.⁽⁹⁾ si sono riscontrati incrementi statisticamente significativi sia nelle medie che nei cambiamenti medi dei valori valutati con la Modified Ashworth Scale e con la Tardieu Scale. Secondo gli autori, la ragione di questi risultati potrebbe essere dettata dal fatto che la tossina, riducendo il tono muscolare, permette di ottimizzare gli effetti di altri trattamenti come il cast e la tolleranza al programma fisioterapico.

Nello studio di Bottos et al.⁽³⁵⁾, invece, è emersa una riduzione significativa della spasticità valutata con la Ashworth Scale a quattro mesi. Tuttavia, questi risultati raggiunti non si sono più riscontrati al follow-up a 12 mesi, in cui i valori sono tornati simili a quelli di partenza. Secondo gli autori, quando l'azione dello stretching è prolungato dal cast, il riflesso miotatico si inibisce e il muscolo si rilassa. In questo modo il trattamento combinato col cast fisso e la BONT-A potrebbero prevenire anche contratture precoci e deformità muscoloscheletriche.

Non si sono invece evidenziati miglioramenti statisticamente significativi del grado di spasticità tra il gruppo di intervento e il gruppo di controllo con l'utilizzo della stimolazione elettrica dei muscoli iniettati con la tossina, nonostante l'analisi intragruppo dello studio di Yigitoglu et al.⁽³⁴⁾ abbia evidenziato un incremento significativo in entrambi i gruppi; tuttavia, un limite di questo studio è stata l'impossibilità di valutare la compliance del programma degli esercizi a casa e l'impossibilità di stimolare il soleo, riuscendo a stimolare solo il gastrocnemio.

Infine, nell'articolo di Williams et al.⁽³³⁾ non si è notato un miglioramento significativo della spasticità durante il training di rinforzo muscolare, in quanto essa ha subito un decremento solo in seguito all'iniezione di tossina.

Per quanto riguarda invece l'outcome funzionale del cammino, si sono evidenziati miglioramenti statisticamente significativi con l'utilizzo della stimolazione elettrica reciproca, con l'applicazione del cast seriale alternato e del cast fisso. In particolare, Elnaggar et al.⁽³²⁾ hanno valutato la cinematica della caviglia con l'uso della gait analysis; attraverso questa valutazione hanno riscontrato che dopo 12 settimane di trattamento, il gruppo trattato con BONT-A e RES ha ottenuto differenze statisticamente significative rispetto ad entrambi i gruppi di controllo, quindi anche quello trattato solo con BONT-A, per quanto riguarda la massima dorsiflessione in fase di stance. Il motivo di questo risultato, secondo gli autori, è probabilmente legato al fatto che questo intervento multimodale agisce sia sul controllo della spasticità che sulla riduzione degli anomali pattern di co-attivazione dei muscoli della caviglia.

Dursun et al.⁽⁹⁾ hanno valutato il cammino con la Observational Gait Scale e hanno riscontrato dei miglioramenti statisticamente significativi per quanto riguarda il valore medio dei cambiamenti di questa scala a favore del gruppo trattato col cast alternato rispetto al gruppo di controllo, sia alla quarta che alla dodicesima settimana.

Bottos et al.⁽³⁵⁾ hanno valutato la funzione del cammino sia con alcuni items della Gross Motor Function Measure che con la gait analysis; in particolare, si sono riscontrati incrementi statisticamente significativi a favore del gruppo trattato col cast fisso dopo quattro mesi sia per gli items della Gross Motor Function Measure che per la velocità di progressione del cammino, valutata con la gait analysis.

Un aspetto da segnalare, emerso con lo studio di Williams et al.⁽³³⁾, è la dimostrazione che si possono rinforzare efficacemente i muscoli spastici che sono sottoposti all'inoculo di BONT-A, con un programma di rinforzo che può essere portato a termine sia precedentemente che successivamente all'utilizzo della tossina; inoltre, questo risultato si può riversare anche in outcome funzionali. In questo modo si potrebbe risolvere il problema dell'associazione della debolezza muscolare all'utilizzo della tossina botulinica di tipo A e dai risultati di questo studio si rivela di particolare importanza l'aumento di forza del gastrocnemio e degli ischio-crurali, in quanto questi muscoli vengono spesso trattati con la BONT-A.

CAPITOLO 8: CONCLUSIONI

L'obiettivo di questa revisione è stato quello di ricercare le evidenze scientifiche riportate in letteratura per il trattamento riabilitativo dei bambini con PCI, in particolare quelli con diplegia spastica, in seguito all'inoculo di tossina botulinica di tipo A per quanto riguarda gli effetti su outcome come spasticità e cammino. Infatti, nonostante il trattamento della spasticità con la BONT-A sia un intervento fortemente raccomandato, risulta meno chiaro quali strategie fisioterapiche aggiuntive si possano utilizzare dopo l'inoculo di tossina. All'interno della presente revisione sono stati inclusi studi randomizzati controllati per garantire qualità e validità dei risultati ottenuti; secondo quanto riportato dagli studi, tutti i trattamenti effettuati sono risultati sicuri per la popolazione presa in esame in quanto non si sono verificati effetti avversi.

In base a quanto descritto precedentemente nei capitoli 6 e 7, si può arrivare a delle conclusioni che non presentano validità assoluta, poiché sia i singoli studi che la revisione sistematica presentano dei limiti già analizzati. Tuttavia, da questa ricerca si possono trarre aspetti utili per la pratica clinica e per lo svolgimento di ricerche future.

8.1 Implicazioni per la pratica clinica

Quello che è emerso da questa revisione è che l'utilizzo del cast seriale alternato per tre weekend consecutivi e l'applicazione del cast fisso per tre settimane risultano trattamenti efficaci per migliorare outcome come spasticità e cammino. Infine, il trattamento con stimolazione elettrica reciproca dei dorsiflessori e dei plantiflessori della caviglia si è dimostrato efficace per migliorare alcuni aspetti della cinematica della tibio-tarsica, come la massima dorsiflessione in fase di stance durante il cammino.

Questi trattamenti si sono dunque rivelati efficaci nei bambini con diplegia spastica quando vengono utilizzati in concomitanza al trattamento fisioterapico e in seguito all'inoculo di tossina botulinica di tipo A, ampliando gli effetti di questi trattamenti.

8.2 Implicazioni per la ricerca

Come già descritto nel capitolo 7, gli studi inclusi in questa revisione della letteratura hanno spesso utilizzato scale di misura differenti tra loro per la rilevazione delle misure di outcome; queste ultime, inoltre, non hanno preso in considerazione né la partecipazione alla sfera sociale né la qualità della vita di questi bambini.

Inoltre, i campioni presi in esame spesso sono risultati di dimensioni ridotte ed eterogenei tra i diversi studi, ma quest'ultimo aspetto è anche dovuto alle numerose forme cliniche derivanti dalla diplegia spastica.

Di conseguenza, le ricerche future potrebbero cercare di omogeneizzare più aspetti possibili degli studi, ad esempio cercando di selezionare i campioni partendo dalle stesse caratteristiche di quelli utilizzati dalle precedenti ricerche e aumentandone il numero di partecipanti. Inoltre, gli studi futuri dovrebbero includere un periodo di follow-up per capire se e quanto i risultati di questi interventi terapeutici si mantengano nel tempo. Inoltre, si dovrebbe cercare di utilizzare le stesse misure di outcome nei vari studi, permettendo così un miglior confronto tra le varie strategie utilizzate e una maggiore omogeneità tra gli studi. Infine, si dovrebbero includere misure di outcome che indaghino anche la partecipazione alla sfera sociale e la qualità della vita, rispecchiando ancora più adeguatamente il modello ICF.

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

1. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol Suppl.* 2007;109:8–14.
2. Yeargin-Allsopp M, Van Naarden Braun K, Doernberg NS, Benedict RE, Kirby RS, Durkin MS. Prevalence of cerebral palsy in 8-year-old children in three areas of the United States in 2002: a multisite collaboration. *Pediatrics.* 2008;121(3):547–54.
3. Volpe JJ. Brain injury in the premature infant. Neuropathology, clinical aspects, pathogenesis, and prevention. *Clin Perinatol.* 1997;24(3):567–87.
4. Westbom L, Bergstrand L, Wagner P, Nordmark E. Survival at 19 years of age in a total population of children and young people with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2011;53(9):808–14.
5. Santilli V, Torquati A, Bai A.V., Murgia M. Linee guida ed evidenze scientifiche in medicina fisica e riabilitativa. Centro Stampa - Università degli Studi di Roma “La Sapienza”; 2017. Pag.163–87.
6. Società italiana di Medicina Fisica e Riabilitazione (SIMFER), Società italiana di Neuropsichiatria dell’infanzia e dell’adolescenza (SINPIA). Raccomandazioni per la riabilitazione dei bambini affetti da paralisi cerebrale infantile; 2013. Pag. 14–8.
7. Bjornson K, Hays R, Graubert C, Price R, Won F, McLaughlin JF, et al. Botulinum toxin for spasticity in children with cerebral palsy: a comprehensive evaluation. *Pediatrics.* 2007;120(1):49–58.
8. Krigger KW. Cerebral palsy: an overview. *Am Fam Physician.* 2006;73(1):91–100.
9. Dursun N, Gokbel T, Akarsu M, Dursun E. Randomized Controlled Trial on Effectiveness of Intermittent Serial Casting on Spastic Equinus Foot in Children with Cerebral Palsy After Botulinum Toxin-A Treatment. *Am J Phys Med Rehabil.* 2017;96(4):221–5.

10. Novak I, McIntyre S, Morgan C, Campbell L, Dark L, Morton N, et al. A systematic review of interventions for children with cerebral palsy: state of the evidence. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(10):885–910.
11. Fortuna R, Vaz MA, Youssef AR, Longino D, Herzog W. Changes in contractile properties of muscles receiving repeat injections of botulinum toxin (Botox). *J Biomech*. 2011;44(1):39–44.
12. Wiley ME, Damiano DL. Lower-extremity strength profiles in spastic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1998;40(2):100–7.
13. Kang B-S, Bang MS, Jung SH. Effects of botulinum toxin A therapy with electrical stimulation on spastic calf muscles in children with cerebral palsy. *Am J Phys Med Rehabil*. 2007;86(11):901–6.
14. Ferrari A, Cioni G. Le forme spastiche della paralisi cerebrale infantile. Guida all'esplorazione delle funzioni adattive. Italia: Springer; 2005. Pag. 7–13; 15–16; 27–48; 315; 318–320; 322; 330; 333; 336; 341; 345.
15. Organizzazione Mondiale della Sanità. ICF-CY Classificazione Internale del Funzionamento, delle Disabilità e della Salute - Versione per bambini e adolescenti. Italia: Erickson; 2007. Pag. 11–12.
16. Numanoglu A. Assessments and Outcome Measures of Cerebral Palsy. *Cerebral Palsy - Current Steps*; 2016. Pag. 23-48.
17. Palisano R., Rosenbaum P., Barlett D., Livingston M. Gross Motor Function Classification System Expanded and Revised (GMFCS - E&R). [https://canchild.ca/system/tenon/assets/attachments/000/000/071/original/GMFCS-ER_Translation-Italian.pdf]. Accessed September 2020.
18. CanChild, Gross Motor Function Measure (GMFM) [<https://www.canchild.ca/en/resources/44-gross-motor-function-measure-gmfm>]. Accessed September 2020.
19. Harb A, Kishner S. Modified Ashworth Scale. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554572/>]. Accessed September 2020.

20. Shirley Ryan AbilityLab. Tardieu Scale/Modified Tardieu Scale.
[<https://www.sralab.org/rehabilitation-measures/tardieu-scalemodified-tardieu-scale>].
Accessed September 2020.
21. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Observational Gait Scale.
[[https://commondataelements.ninds.nih.gov/report-viewer/24790/Observational%20Gait%20Scale#:~:text=The%20Observational%20Gait%20Scale%20\(OGS,individuals%20gait%20pattern%20over%20time](https://commondataelements.ninds.nih.gov/report-viewer/24790/Observational%20Gait%20Scale#:~:text=The%20Observational%20Gait%20Scale%20(OGS,individuals%20gait%20pattern%20over%20time)]. Accessed
September 2020.
22. Mackey AH, Lobb GL, Walt SE, Stott NS. Reliability and validity of the Observational Gait Scale in children with spastic diplegia. *Dev Med Child Neurol.* 2003;45(1):4–11.
23. National Institute for Care and Health Excellence (NICE) Clinical Guideline. Spasticity in Children and Young People with Non-Progressive Brain Disorders: Management of Spasticity and Co-Existing Motor Disorders and Their Early Musculoskeletal Complications. London: RCOG Press; 2012. Pag. 130-138.
24. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Pathways. Botulinum toxin type A for treating children and young people with spasticity.
[<https://pathways.nice.org.uk/pathways/spasticity-in-children-and-young-people/botulinum-toxin-type-a-for-treating-children-and-young-people-with-spasticity>].
Accessed September 2020.
25. Molenaers G, Van Campenhout A, Fagard K, De Cat J, Desloovere K. The use of botulinum toxin A in children with cerebral palsy, with a focus on the lower limb. *J Child Orthop.* 2010;4(3):183–95.
26. Fonseca PR, Calhes Franco de Moura R, Galli M, Santos Oliveira C. Effect of physiotherapeutic intervention on the gait after the application of botulinum toxin in children with cerebral palsy: systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2018;54(5):757–65.
27. Molenaers G, Fagard K, Van Campenhout A, Desloovere K. Botulinum toxin A treatment of the lower extremities in children with cerebral palsy. *J Child Orthop.* 2013;7(5):383–7.

28. Strobl W, Theologis T, Brunner R, Kocer S, Viehweger E, Pascual-Pascual I, et al. Best Clinical Practice in Botulinum Toxin Treatment for Children with Cerebral Palsy. *Toxins*. 2015;7(5):1629–48.
29. PubMed. [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>]. Accessed September 2020.
30. PEDro. [<https://pedro.org.au/italian/>]. Accessed September 2020.
31. The Cochrane Library. [<https://www.cochranelibrary.com/>]. Accessed September 2020.
32. Ragab K, Elnaggar, Elbanna MF. Evaluation of independent versus integrated effects of reciprocal electrical stimulation and botulinum toxin-A on dynamic limits of postural stability and ankle kinematics in spastic diplegia: a single-blinded randomized trial. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2019;55(2):241–9.
33. Williams SA, Elliott C, Valentine J, Gubbay A, Shipman P, Reid S. Combining strength training and botulinum neurotoxin intervention in children with cerebral palsy: the impact on muscle morphology and strength. *Disabil Rehabil*. 2013;35(7):596–605.
34. Yigitoglu P, Kozanoglu E. Effectiveness of electrical stimulation after administration of botulinum toxin in children with spastic diplegic cerebral palsy: A prospective, randomized clinical study. 2019;65(1):16–23.
35. Bottos M, Benedetti MG, Salucci P, Gasparroni V. Botulinum toxin with and without casting in ambulant children with spastic diplegia: a clinical and functional assessment. 2003;45:758–62.