



Vittoria Lanni, Adriana Iuliano, Claudio Barbato, Ciro Costagliola, Diego Strianese

Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche,
Università Federico II di Napoli

Utilizzo della tossina botulinica in oculoplastica

Abstract: La tossina botulinica di tipo A (BoNT-A) rappresenta uno strumento terapeutico fondamentale in oculoplastica, con indicazioni consolidate sia in ambito funzionale sia estetico perioculare.

Il suo meccanismo d'azione, basato sul blocco reversibile della trasmissione neuromuscolare, consente una modulazione selettiva dell'attività muscolare con elevata efficacia e un profilo di sicurezza favorevole.

Le principali applicazioni funzionali includono il blefarospasmo essenziale, lo spasmo emifacciale, la retrazione palpebrale, alcune forme di epifora funzionale e l'entropion spastico, mentre in ambito estetico la BoNT-A trova impiego nel trattamento delle rughe glabellari, perioculari e nella modulazione della posizione sopraccigliare.

In oculoplastica, il dosaggio viene attentamente modulato in base all'indicazione, alla sede e alla risposta individuale, privilegiando micro-volumi e precisione anatomica.

Una conoscenza approfondita dell'anatomia, delle tecniche iniettive e delle potenziali complicanze è essenziale per ottimizzare i risultati clinici.

Keywords: tossina botulinica di tipo A, oculoplastica, blefarospasmo essenziale, retrazione palpebrale.

La tossina botulinica di tipo A (BoNT-A) rappresenta oggi uno degli strumenti terapeutici più versatili e consolidati nell'ambito dell'oculoplastica moderna. Dalla sua introduzione in oftalmologia per il trattamento dello strabismo nel 1980¹, il suo impiego si è progressivamente ampliato includendo numerose indicazioni funzionali ed estetiche a carico della regione perioculare.

La BoNT-A non costituisce semplicemente un'alternativa minimamente invasiva alla chirurgia, ma rappresenta uno strumento capace di integrare, ottimizzare e talvolta anticipare o posticipare l'atto chirurgico. Il suo corretto utilizzo richiede una conoscenza approfondita dell'anatomia perioculare, della farmacologia

del farmaco e delle tecniche iniettive specifiche, nonché una rigorosa selezione del paziente, basata su un accurato inquadramento clinico e sulla chiara definizione degli obiettivi terapeutici.

Basi farmacologiche e meccanismo d'azione

La tossina botulinica è una neurotossina prodotta dal *Clostridium botulinum*. Sono stati identificati sette sierotipi immunologicamente distinti (A-G) ciascuno con caratteristiche biochimiche e farmacologiche differenti.²⁻³

Tra questi, il tipo A (BoNT-A, botulinum neurotoxin-tipo A) è quello maggiormente utilizzato in ambito clinico grazie alla sua elevata potenza biologica, alla lunga durata d'azione e all'elevato profilo di sicurezza. La formulazione

commerciale più diffusa in ambito clinico di BoNT-A è onabotulinumtoxinA (nota come Botox®), ma esistono anche altre varianti, tra cui abobotulinumtoxinA (Dysport®) e incobotulinumtoxinA (Xeomin®), che condividono il medesimo meccanismo d'azione ma differiscono per concentrazione, unità biologiche e caratteristiche di diffusione tissutale; mentre Botox e Xeomin hanno una potenza simile, Dysport è circa tre volte meno potente.⁴⁻⁵

Oltre al tipo A, in contesti più specialistici, possono essere impiegati anche sierotipi B o C (ad esempio rimabotulinumtoxinB), soprattutto in pazienti che sviluppano resistenza immunitaria al tipo A. Questi sierotipi si caratterizzano per avere tempi di insorgenza più rapidi, durata più breve e un rischio maggiore di effetti locali come dolore o secchezza delle mucose, e trovano applicazione prevalentemente in ambito neurologico piuttosto che estetico.

La BoNT-A agisce bloccando in modo selettivo e reversibile il rilascio di acetilcolina a livello della giunzione neuromuscolare. Dopo il legame con recettori specifici della terminazione nervosa presinaptica, la tossina viene internalizzata e la sua catena leggera cliva la proteina SNAP-25 (synaptosomal-associated protein of 25 kDa), componente fondamentale del complesso SNARE (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor). Le proteine SNARE sono indispensabili per la fusione delle vescicole sinaptiche contenenti acetilcolina con la membrana presinaptica e quindi la loro inattivazione impedisce il rilascio del neurotrasmettitore nella fessura sinaptica; ne deriva l'assenza di depolarizzazione della placca motrice, con conseguente blocco della contrazione muscolare. L'effetto clinico risultante è una paralisi muscolare flaccida temporanea e dose-dipendente.⁶

La reversibilità del fenomeno è legata alla

progressiva rigenerazione delle proteine SNARE e alla formazione di nuove terminazioni assoniche funzionanti, che ristabiliscono nel tempo la trasmissione neuromuscolare. La durata clinica dell'effetto varia mediamente tra 3 e 4 mesi, con possibili estensioni fino a 6 mesi in funzione dell'indicazione, della dose somministrata, della sede di iniezione e delle caratteristiche individuali del paziente.

INDICAZIONI FUNZIONALI

Blefarospasmo essenziale benigno

Il blefarospasmo essenziale benigno (BEB) è una distonia focale ad eziologia non definita, caratterizzata da contrazioni involontarie, ripetitive e persistenti dei muscoli responsabili della chiusura palpebrale, in particolare del muscolo orbicolare dell'occhio, del corrugatore del sopracciglio e del procer. La condizione può manifestarsi inizialmente come contrazione isolata del solo muscolo orbicolare, ma nella maggior parte dei casi evolve interessando anche gli altri due muscoli periorbitari.⁷ Il BEB presenta una maggiore prevalenza nel sesso femminile e nelle fasce di età più avanzate. L'esordio è tipicamente bilaterale, sebbene possano verificarsi casi inizialmente monolaterali, che quasi sempre progrediscono fino al coinvolgimento bilaterale. La sintomatologia iniziale include discomfort oculare, occhio secco, aumento della frequenza dell'ammicciamento e fotofobia, con progressiva compromissione delle attività quotidiane e della qualità di vita, fino alla cecità funzionale. Spesso la diagnosi è ritardata, con pazienti che consultano più specialisti prima che venga riconosciuto il blefarospasmo, determinando sofferenza prolungata e costi sanitari elevati. Studi di imaging funzionale hanno evidenziato un'iperattivazione del talamo, dello striato, della corteccia visiva anteriore, della corteccia

motoria primaria e del cervelletto superiore nei pazienti con BEB, suggerendo che queste aree siano cruciali nel controllo dell'ammiccamento e che la loro iperattività possa contribuire alla genesi dello spasmo.

Nel corso degli anni sono stati proposti diversi trattamenti sintomatici. Terapie farmacologiche sistemiche, quali anticolinergici, benzodiazepine, antiepilettici e antipsicotici, hanno mostrato benefici variabili e generalmente limitati. Le opzioni chirurgiche, tra cui la miomectomia dell'orbicolare, possono risultare efficaci in casi selezionati, ma comportano potenziali complicanze e risultati funzionali non sempre prevedibili. Nel 1985, Scott et al. descrissero per la prima volta l'impiego della BoNT-A nel trattamento del BEB, segnando un cambiamento sostanziale nell'approccio terapeutico.

Attualmente, il BEB rappresenta una delle indicazioni più consolidate all'utilizzo della tossina botulinica in ambito oftalmologico. La BoNT-A è considerata il trattamento di prima linea, in virtù dell'elevata efficacia nel controllo degli spasmi e del significativo miglioramento della qualità di vita dei pazienti (Fig. 1).

Le infiltrazioni vengono effettuate superficialmente a livello del muscolo orbicolare, prevalentemente nel compartimento pretarsale e, in base al pattern clinico, nei settori preseptale ed orbitale. La porzione pretarsale, caratterizzata da una maggiore densità di innervazione e da

una più elevata concentrazione di fibre muscolari scheletriche rispetto al segmento preseptale, rappresenta il target preferenziale; inoltre la prevalenza nell'orbicolare pretarsale di fibre di tipo II, più corte, favorisce una più efficace diffusione locale della tossina.⁸ Quando invece si trattano il corrugatore del sopracciglio e il procer, è indicato eseguire iniezioni più profonde, in considerazione della loro localizzazione anatomica nella regione sopracciliare.⁹

L'utilizzo di onabotulinumtoxinA, ricostituita secondo una diluizione standard di 100 U in 2,5 mL di soluzione fisiologica, consente un'adeguata modulazione del dosaggio. Il numero di punti iniettivi a carico dell'orbicolare varia generalmente da 5 a 8 per occhio, con una dose standard di 10 U per occhio (range 10-15U), adattabile alla gravità clinica e alla risposta individuale. Gli effetti avversi risultano generalmente rari, transitori e dose-correlati; la ptosi palpebrale rappresenta l'evento più frequente, osservato più comunemente in caso di diffusione della tossina al muscolo elevatore, soprattutto quando le iniezioni delle palpebre superiori interessano il compartimento preseptale.¹⁰

Sulle palpebre inferiori, un'iniezione mediale può diffondersi più profondamente e coinvolgere il muscolo obliquo inferiore, determinando diplopia torsionale. Tra gli altri eventi riportati figura l'epifora, verosimilmente secondaria a disfunzione del meccanismo di pompaggio lacrimale o a

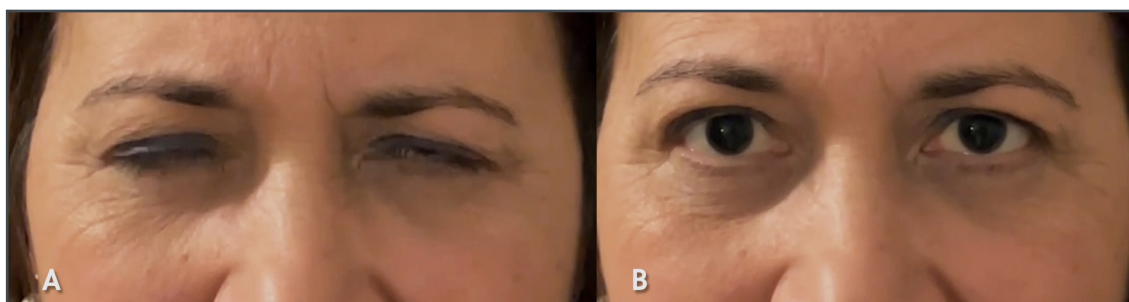


Figura 1 - Paziente con blefarospasmo essenziale benigno: pre-trattamento (a) e post trattamento con iniezione di tossina botulinica tipo A (b).

malposizione palpebrale transitoria.

La personalizzazione del pattern iniettivo, basata sulla distribuzione degli spasmi, sulla gravità del quadro clinico e sulla risposta ai trattamenti precedenti, è fondamentale per ottimizzare l'efficacia terapeutica e minimizzare il rischio di complicanze.

Spasmo emifacciale

L'emispasmo facciale è caratterizzato da contrazioni involontarie dei muscoli mimici del volto innervati dal nervo facciale, limitate a un lato del volto. La forma tipica esordisce con spasmi a carico del muscolo orbicolare dell'occhio, con progressiva estensione nel tempo ai muscoli inferiori dell'emivolto, talora fino al platisma. La forma atipica, invece, inizia a livello dell'orbicolare della bocca e dei muscoli periorali, diffondendosi successivamente in senso craniale fino a coinvolgere l'orbicolare dell'occhio.¹¹ Gli episodi possono manifestarsi inizialmente come brevi e sporadiche scosse cloniche, che tendono ad aumentare progressivamente in frequenza e intensità, fino a determinare contrazioni toniche sostenute. Sebbene l'interessamento sia quasi sempre monolaterale, sono stati descritti rari casi bilaterali. Analogamente al BEB, la cronicità degli spasmi può determinare un significativo distress psicologico, limitazioni nelle interazioni sociali e riduzione della qualità di vita. La fisiopatologia dell'emispasmo facciale è meglio definita rispetto a quella del blefarospasmo essenziale. Numerosi studi hanno dimostrato che la compressione vascolare del nervo facciale in corrispondenza della sua zona di emergenza, esercitata dall'arteria cerebellare antero-inferiore, dall'arteria cerebellare postero-inferiore, dall'arteria basilare, dall'arteria vertebrale, nonché da malformazioni artero-venose, può determinare la comparsa di emispasmo facciale omolaterale. Sono inoltre state descritte altre

condizioni responsabili di compressione meccanica del nervo facciale a livello della sua emergenza, tra cui schwannomi del nervo acustico, meningiomi, neoplasie della ghiandola parotide e astrocitomi pilocitici.⁹

Nonostante la fisiopatologia del BEB e dello spasmo emifacciale sia differente, entrambe le condizioni provocano spasmi dei muscoli superficiali della mimica facciale e presentano un andamento progressivo, con coinvolgimento di un numero crescente di distretti muscolari nel tempo. In tale contesto, la capacità della tossina botulinica di indurre una paralisi selettiva dei muscoli scheletrici ne giustifica l'elevata efficacia clinica.

Nello spasmo emifacciale, pur non intervenendo sulla causa neuro-vascolare sottostante, la tossina botulinica rappresenta il trattamento sintomatico di riferimento.

In base ai muscoli interessati, possono essere selezionati 5-10 siti iniettivi sull'emilato coinvolto, utilizzando una dose iniziale uniforme per ciascun punto. Anche in questo caso, l'approccio terapeutico deve essere individualizzato, considerando il numero dei muscoli da trattare e l'intensità della loro contrazione.

Retrazione palpebrale

La retrazione palpebrale rappresenta la manifestazione clinica più frequente dell'orbitopatia tiroideo-correlata (Thyroid eye disease, TED), essendo riscontrata in circa il 90% dei pazienti nel corso della malattia, con presentazione sia monolaterale sia bilaterale. Oltre all'impatto estetico, spesso rilevante, la principale complicanza clinica associata è la cheratopatia da esposizione.

La retrazione palpebrale può essere definita e quantificata mediante la misurazione della distanza tra il riflesso corneale e il margine palpebrale superiore (MRD1). Nei soggetti eutiroidei,

l'MRD1 medio è pari a 3,5 mm nell'occhio destro e 3,4 mm nel sinistro, con una deviazione standard rispettivamente di 0,9 e 0,8 mm. In base a tali valori di riferimento, un MRD1 superiore a 4,5 mm può essere considerato indicativo di retrazione palpebrale.¹²

Diversi meccanismi fisiopatologici sono stati proposti per spiegare la retrazione della palpebra superiore nella TED. Nella fase attiva della malattia, un ruolo centrale è attribuito all'iperattività del complesso elevatore palpebrale superiore-retto superiore-muscolo di Müller. L'aumentata stimolazione di tale complesso, finalizzata a compensare la restrizione del muscolo retto inferiore e a mantenere l'allineamento verticale del bulbo oculare, può determinare una retrazione della palpebra superiore. Un ulteriore meccanismo è rappresentato dall'iperattività del muscolo di Müller secondaria alla stimolazione simpatica indotta dagli ormoni tiroidei, responsabile di forme di retrazione transitoria tipiche dei pazienti con scarso controllo metabolico nelle fasi iniziali della malattia.

Nella fase inattiva della TED, al contrario, la fibrosi del muscolo elevatore e del muscolo di Müller, esito del processo infiammatorio cronico, costituisce il principale substrato patogenetico della retrazione, secondo la cosiddetta teoria cicatriziale o restrittiva.¹²

Poiché molte delle ipotesi eziopatogenetiche attribuiscono un ruolo centrale all'iperfunzione

del muscolo elevatore e/o del muscolo di Müller, l'impiego della tossina botulinica trova un razionale terapeutico. Quest'ultima, utilizzata come miorilassante sia della muscolatura striata (ad esempio nel blefarospasmo) sia di quella liscia (come nell'acalasia), può modulare i principali meccanismi coinvolti nella retrazione palpebrale distiroidea. In particolare, la tossina botulinica di tipo A consente un indebolimento selettivo dei muscoli elevatori palpebrali, rappresentando una terapia alternativa a breve durata d'azione, soprattutto nei soggetti non candidabili alla chirurgia. La tossina può essere infatti somministrata in regime ambulatoriale previa anestesia topica, evitando le difficoltà tecniche, i rischi e le complicanze associate alla chirurgia invasiva (Fig. 2).

In letteratura sono stati descritti due principali approcci tecnici per l'iniezione di tossina botulinica: l'approccio anteriore percutaneo, con iniezione al di sopra del margine tarsale superiore o nello spazio compreso tra tetto orbitario e muscolo elevatore della palpebra superiore, e l'approccio posteriore, mediante somministrazione transcongiuntivale appena al di sopra del margine tarsale superiore, in sede mediale e laterale o in linea mediana nel complesso degli elevatori.

L'effetto abbassante palpebrale della tossina è attribuibile prevalentemente alla sua azione sul muscolo di Müller piuttosto che sull'elevatore



Figura 2. Paziente affetta da orbitopatia tiroide-correlata con retrazione palpebrale superiore: pre-trattamento (a) e post trattamento dopo iniezione transcongiuntivale di tossina botulinica di tipo A nella palpebra superiore sinistra (b).

palpebrale; in tale prospettiva, l'approccio transconiuntivale potrebbe consentire un effetto più diretto sulla componente liscia, riducendo al contempo il rischio di indebolimento indesiderato del muscolo orbicolare e di lagoftalmo rispetto alla tecnica percutanea. La via di accesso interna potrebbe inoltre garantire risultati più prevedibili.¹³

I dosaggi riportati in letteratura variano da 2,5 a 15 U di onabotulinum tossina A (Botox®) e fino a 20 U di abobotulinum tossina A (Dysport®). In alcuni studi sono state impiegate 5 U per via transcutanea con risultati soddisfacenti, mentre in altri il dosaggio è stato modulato in base alla severità della retrazione (2,5–7,5 U). Con tecnica transconiuntivale sono stati impiegati dosaggi tra 2,5 e 10 U, senza evidenza di differenze significative tra le 5 e 10 U in termini di efficacia.^{13,14} La BoNT-A è stata, nella maggior parte degli studi, diluita con soluzione fisiologica priva di conservanti fino a una concentrazione di 5 U/0,1 mL, ottenuta mediante diluizione di 100 U in 2 mL di soluzione fisiologica.

Le principali complicanze riportate sono la ptosi e la diplopia. L'impiego di bassi volumi ad alta concentrazione, distribuiti in due punti distinti e lontani dall'area centrale del muscolo elevatore palpebrale superiore e dal muscolo retto superiore, ha consentito di ottenere risultati soddisfacenti con una bassa incidenza di complicanze.

La durata media dell'effetto è generalmente riportata intorno ai quattro mesi, con un range variabile tra sei settimane e sei mesi. È stato osservato che nei pazienti in fase fibrotica la durata dell'effetto può risultare maggiore rispetto a quelli in fase congestizia, verosimilmente per un minore assorbimento della tossina in condizioni di ridotta vascolarizzazione; al contrario, l'aumentata perfusione nella fase congestizia potrebbe favorire una più rapida diffusione

sistemica e una minore persistenza dell'effetto locale.¹⁵ Nei pazienti che hanno richiesto ulteriori iniezioni per recidiva della retrazione, è stato osservato un prolungamento della durata dell'effetto nelle somministrazioni successive (da circa 5 a 6 mesi). Tale incremento potrebbe essere correlato a un indebolimento o a un'ipotrofia dell'elevatore palpebrale secondari al ridotto utilizzo del muscolo paralizzato in seguito a iniezioni ripetute, nonché a un possibile effetto cumulativo della tossina.

Sebbene la chirurgia rappresenti il gold standard nel trattamento della retrazione palpebrale superiore nella fase post-infiammatoria della TED, il suo impiego nella fase attiva può essere associato a risultati meno prevedibili e a un decorso postoperatorio più complesso. In tale contesto, la tossina botulinica di tipo A costituisce un'opzione terapeutica utile per migliorare temporaneamente la posizione palpebrale e alleviare i sintomi da esposizione durante la fase infiammatoria, caratterizzata da instabilità clinica.¹³ La sua indicazione appare particolarmente appropriata nei pazienti in fase attiva con significativo disagio funzionale o cosmetico, nei soggetti che non sono candidabili alla chirurgia o che intendono posticiparla, nonché nei casi di retrazione severa in attesa di decompressione orbitaria e/o chirurgia dello strabismo prima della correzione palpebrale definitiva.¹⁶ Pur non offrendo la prevedibilità e la stabilità dei risultati chirurgici, la tossina consente una modulazione personalizzata del dosaggio e del sito di iniezione in base alla risposta individuale. Inoltre, la ripetizione del trattamento potrebbe contribuire a ridurre o ritardare il ricorso alla chirurgia.

Epifora funzionale

L'epifora è una condizione cronica che interessa fino al 14% della popolazione di età superiore ai 40 anni e può determinare una significativa

riduzione della qualità di vita nei pazienti, provocando irritazione oculare e visione offuscata. Dal punto di vista eziopatogenetico, l'epifora può essere suddivisa in due grandi categorie: epifora non funzionale, da ridotto deflusso lacrimale, ed epifora funzionale, da ipersecrezione della ghiandola lacrimale.

Per epifora funzionale si intende una disfunzione del drenaggio lacrimale in presenza di pervietà anatomica delle vie lacrimali. Questo fenomeno può essere spiegato dalla teoria della pompa lacrimale: durante l'ammiccamento, la contrazione coordinata dei muscoli palpebrali (orbicolare e retrattori) genera un effetto aspirativo che favorisce il deflusso delle lacrime nel sistema lacrimale. Quando questa pompa fisiologica è compromessa, ad esempio a causa di lassità o malposizione palpebrale, il drenaggio risulta inefficiente. Un ulteriore meccanismo alla base dell'epifora funzionale è rappresentato dall'ipersecrezione lacrimale, spesso mediata da stimoli riflessi. Tra le cause più comuni vi sono l'epifora gustatoria, conseguente a rigenerazione aberrante del VII nervo cranico, e l'epifora riflessa da trauma o irritazione della superficie oculare, entrambe caratterizzate da una produzione lacrimale eccessiva senza ostacoli anatomici al deflusso.¹⁷

La correzione chirurgica della lassità palpebrale orizzontale rappresenta un approccio sicuro ed efficace per migliorare i segni dell'epifora funzionale e mira a ripristinare l'efficienza della pompa lacrimale.¹⁸

Negli ultimi anni è stato proposto l'impiego della BoNT-A per il trattamento dell'epifora mediante iniezione diretta della tossina nel lobo palpebrale della ghiandola lacrimale, poiché l'inibizione del rilascio di acetilcolina dalle fibre parasimpatiche post-gangliari secretomotorie determina una riduzione della secrezione lacrimale.

Le iniezioni possono essere eseguite sia per via

transcutanea che per via transcongiuntivale. Per quanto riguarda la tecnica di iniezione transcongiuntivale, tutti i pazienti ricevono colliri anestetici topici e il margine laterale della palpebra superiore viene everso mentre il paziente guarda verso il basso e controlateralmente, permettendo una buona visualizzazione del lobo palpebrale, nel quale viene quindi iniettata la soluzione. Gli effetti collaterali più frequentemente riportati includono ptosi transitoria, diplopia, ematoma della ghiandola lacrimale e sindrome dell'occhio secco, con un tasso di complicanze generalmente più alto per l'approccio transcutaneo rispetto a quello transcongiuntivale; quest'ultimo presenta quindi vantaggi significativi, tra cui la visualizzazione diretta della ghiandola lacrimale e l'impiego di dosaggi inferiori, mentre gli svantaggi comprendono la necessità di eversione palpebrale e un aumentato rischio di emorragia sottocongiuntivale.¹⁹

Il dosaggio per le iniezioni nella ghiandola lacrimale varia da 2 a 15 U, con la maggior parte degli studi che riportano dosi comprese tra 2,5 e 5 U.

La durata dell'effetto terapeutico varia tra 4 e 6 mesi, con alcuni casi fino a 12 mesi, e sebbene la durata fisiologica dell'effetto della tossina sulle placche motrici nell'uomo sia generalmente di 2-3 mesi, nelle condizioni mediate dal sistema autonomo, come l'iperidrosi, l'effetto può persistere da 6 a 12 mesi, permettendo la possibilità di richiami semestrali.

La BoNT-A è stata efficacemente impiegata anche nei casi di epifora non funzionale in seguito ad insuccesso di trattamenti medici o chirurgici precedenti, nei pazienti anziani non candidabili alla chirurgia o in presenza di patologie non operabili, come neoplasie nasali e altre malignità. Sebbene la chirurgia dell'epifora migliori la qualità di vita, essa comporta costi elevati e rischi associati, tra cui sanguinamenti, infezioni e

malposizionamenti o estrusione dei tubi, mentre la terapia con tossina botulinica rappresenta un'alternativa sicura, minimamente invasiva ed efficace, adatta sia ai casi di epifora funzionale sia non funzionale, con miglioramento soggettivo dei sintomi.

Entropion spastico

L'entropion spastico è una condizione caratterizzata dall'inversione del margine palpebrale inferiore secondaria a iperattività del muscolo orbicolare dell'occhio, spesso su un substrato di lassità tarso-legamentosa legata all'età. Tale condizione può determinare irritazione cronica della superficie oculare, cheratopatia puntata superficiale ed epifora, con significativo impatto sulla qualità di vita del paziente.

In questo contesto, la BoNT-A rappresenta un'opzione terapeutica efficace e minimamente invasiva, particolarmente utile nei pazienti non candidabili a trattamento chirurgico o come misura temporanea in attesa dell'intervento definitivo. L'iniezione viene generalmente eseguita a livello del muscolo orbicolare pretarsale della palpebra inferiore, con l'obiettivo di ridurre la componente spastica responsabile dell'inversione del margine palpebrale. I dosaggi utilizzati sono generalmente bassi (2,5–5 U di onabotulinumtossina A), distribuiti in uno o più punti lungo il margine inferiore, evitando la porzione mediale per ridurre il rischio di alterazioni del drenaggio lacrimale. Gli effetti collaterali sono generalmente lievi e transitori ed includono lagoftalmo, ectropion iatrogeno e, più raramente, diplopia per diffusione della tossina ai muscoli estrinseci.

Sebbene il trattamento chirurgico rappresenti la soluzione definitiva nei casi associati a lassità strutturale, la tossina botulinica costituisce un valido approccio terapeutico temporaneo o complementare, soprattutto nei pazienti fragili o in fase preoperatoria.

APPLICAZIONI ESTETICHE PERIOCLARI

L'utilizzo estetico della tossina botulinica nella regione perioculare rappresenta un elemento centrale della pratica oculoplastica, poiché l'oculista, grazie alla conoscenza approfondita dell'anatomia palpebrale e perioculare, può trattare questa regione complessa riducendo al minimo il rischio di alterazioni funzionali. Negli ultimi anni, l'approccio si è evoluto da una logica di semplice denervazione muscolare a una modulazione dinamica selettiva della mimica facciale, basata sull'equilibrio funzionale tra muscoli elevatori e depressori. Questo cambio di paradigma ha consentito di migliorare la naturalezza dei risultati e di ridurre l'incidenza di complicanze.²⁰ La ptosi palpebrale rappresenta una delle complicanze più rilevanti in ambito estetico, generalmente secondaria alla diffusione della tossina al muscolo elevatore della palpebra superiore. Sebbene l'incidenza sia relativamente bassa, essa aumenta in caso di tecnica iniettiva non ottimale o mancato rispetto delle aree di sicurezza anatomica.

Trattamento della regione glabellare e frontale

Il trattamento della regione glabellare coinvolge principalmente il muscolo corrugatore del sopracciglio e il procerico, responsabili delle rughe verticali e orizzontali del terzo superiore del volto. In tale area, l'obiettivo non è la completa paralisi muscolare, ma una riduzione selettiva dell'iperattività depressoria, preservando al contempo la funzione del muscolo frontale.

Nel trattamento della fronte, particolare attenzione deve essere posta alla distribuzione delle iniezioni nel muscolo frontale, unico elevatore del sopracciglio. Un'eccessiva riduzione della sua attività, soprattutto nelle porzioni inferiori, può determinare ptosi sopraccigliare e peggioramento della dermatocalasi.

Negli ultimi anni sono stati proposti approcci più conservativi, definiti “high pattern”, tra cui le tecniche a 6 e 8 punti della regione fronto-glabellare, con l’obiettivo di limitare la diffusione inferiore della tossina al muscolo elevatore e di migliorare la naturalezza del risultato estetico. L’elemento cruciale comune a entrambe le tecniche è lo spostamento craniale dei siti iniettivi rispetto ai pattern tradizionali, rispettando la cosiddetta “linea di sicurezza frontale”, generalmente identificata a circa 1,5–2 cm al di sopra del margine orbitario. Inoltre, anche l’impiego di volumi ridotti ad alta concentrazione contribuisce a contenere la dispersione del farmaco nei tessuti circostanti. Nella tecnica a 6 punti, le iniezioni vengono distribuite tra regione glabellare e porzione superiore del muscolo frontale. Le infiltrazioni a livello del complesso corrugatore-procero vengono eseguite rispettando i piani profondi appropriati, mentre le iniezioni nel muscolo frontale sono posizionate esclusivamente nel terzo superiore della fronte. Questo consente di ottenere un effetto di distensione delle rughe mantenendo attiva la componente inferiore del frontale.

La tecnica a 8 punti si inserisce nello stesso razionale, ma prevede una distribuzione più ampia e omogenea della tossina, con un maggiore frazionamento della dose totale. L’aumento del numero di siti iniettivi consente infatti di ridurre la quantità somministrata per singolo punto, limitando la diffusione locale e migliorando il controllo dell’effetto. In questo contesto, il trattamento non è più focalizzato su singoli muscoli isolati, ma si configura come una modulazione globale del terzo superiore del volto, in cui il complesso glabellare e frontale superiore vengono trattati in modo sinergico.

Dal punto di vista clinico, queste tecniche risultano particolarmente vantaggiose nei pazienti considerati a rischio, come quelli con fronte

bassa, sopracciglio ipotonico o eccesso cutaneo palpebrale. In tali condizioni, anche una minima riduzione dell’attività del frontale inferiore può tradursi in un peggioramento significativo dell’aspetto funzionale ed estetico. L’approccio “alto” consente invece di mantenere un adeguato tono residuo del muscolo elevatore, preservando l’apertura dello sguardo.

Trattamento della regione perioculare laterale

Le rughe perioculari laterali, comunemente note come “zampe di gallina”, sono determinate dalla contrazione della porzione laterale del muscolo orbicolare dell’occhio. Il trattamento prevede iniezioni superficiali e distribuite radialmente, evitando una diffusione eccessiva verso i muscoli estrinseci oculari. Un’iniezione troppo mediale o profonda può determinare complicanze quali diplopia, alterazioni della dinamica palpebrale ed occhio secco. Recentemente, l’impiego di microiniezioni intradermiche a basse dosi (“microbotulino”) è stato proposto per il miglioramento della qualità cutanea perioculare, con effetti su texture, elasticità e secrezione sebacea, ampliando ulteriormente le indicazioni estetiche della tossina.

Rimodellamento del sopracciglio

La tossina botulinica consente inoltre un rimodellamento fine del sopracciglio, modulandone la posizione attraverso il bilanciamento tra muscoli elevatori (frontale) e depressori (corrugatore, procero, orbicolare laterale). Il cosiddetto “chemical brow lift” si ottiene mediante un indebolimento selettivo della componente depressoria laterale, con conseguente elevazione relativa della coda del sopracciglio. Tale approccio richiede una valutazione pre-trattamento accurata, considerando morfologia del sopracciglio, asimmetrie e grado di lassità cutanea.

Conclusioni

La tossina botulinica di tipo A rappresenta uno strumento imprescindibile per il chirurgo oculoplastico moderno. La sua versatilità, sicurezza ed efficacia, supportate da una vasta

letteratura scientifica, ne fanno una risorsa terapeutica di primo piano sia in ambito funzionale che estetico, a condizione che venga utilizzata con competenza, rigore anatomico e approccio evidence-based.

REFERENCES

1. Scott AB. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1981;79:734–770.
2. Simpson LL. The origin, structure, and pharmacological activity of botulinum toxin. *Pharmacol Rev.* 1981;33:155–188.
3. Sugiyama H. Clostridium botulinum neurotoxin. *Microbiol Rev.* 1980;44:419–448.
4. Giacometti JN, Yen MT. Update on botulinum toxins in oculofacial plastic surgery. *Int Ophthalmol Clin.* 2013;53:21–31.
5. Aoki KR, Guyer B. Botulinum toxin type A and other botulinum toxin serotypes: a comparative review of biochemical and pharmacological actions. *Eur J Neurol.* 2001;8 (suppl 5):21–29.
6. Walker TJ, Dayan SH. Comparison and overview of currently available neurotoxins. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014;7:31–39.
7. Lai KKH. The good toxin: 10 years of experience with botulinum toxin A in the treatment of benign essential blepharospasm. *Eur J Ophthalmol.* 2021;31(3):1345-1350.
8. Rayess YA. Botulinum toxin for benign essential blepharospasm: A systematic review and an algorithmic approach. *Rev Neurol (Paris).* 2021;177(1-2):107-114
9. Ozzello DJ. Botulinum Toxins for Treating Essential Blepharospasm and Hemifacial Spasm. *Int Ophthalmol Clin.* 2018; 58(1):49-61.
10. Noor MA. Botulinum Toxin Injection for Hemifacial Spasm and Benign Essential Blepharospasm: A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Pretarsal and Preseptal Injection Techniques. *Aesthetic Plast Surg.* 2025; 49(13): 3618-3628.
11. Weiss D. Health-related quality of life outcomes from botulinum toxin treatment in hemifacial spasm. *Ther Adv Neurol Disord.* 2017;10:211–216.
12. Ozturk Karabulut G. An algorithm for Botulinum toxin A injection for upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease: long-term results. *Orbit.* 2021;40(5):381-388.
13. Morgenstern KE. Botulinum toxin type a for dysthyroid upper eyelid retraction. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2004;20:181–185.
14. Uddin JM, Davies PD. Treatment of upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease with subconjunctival botulinum toxin injection. *Ophthalmology.* 2002;109:1183–1187.
15. Costa PG, Saraiva FP, Pereira IC, et al. Comparative study of Botox injection treatment for upper eyelid retraction with 6-month follow-up in patients with thyroid eye disease in the congestive or fibrotic stage. *Eye (Lond)* 2009; 23:767–773.
16. Kazim M, Gold KG. A review of surgical techniques to correct upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease. *Curr Opin Ophthalmol.* 2011; 22(5):391-3.
17. Jeffers J. Lacrimal gland botulinum toxin injection for epiphora management. *Orbit.* 2022; 41829.150-161.
18. Maroto Rodríguez B. Treatment for functional epiphora with botulinum toxin-A versus lateral tarsal strip in a randomized trial. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2022; 97(10):549-557.
19. Girard B, Piaton J-M, Keller P, Nguyen TH. Botulinum neurotoxin A injection for the treatment of epiphora with patent lacrymal ducts. *J Fr Ophthalmol.* 2018;41(4):343–349. doi:10.1016/j.jfo.2017.11.010.
20. M. Signorini. OnabotulinumtoxinA from lines to facial reshaping: A new Italian consensus report. *J Cosmet Dermatol.* 2022. 21(2):550-563. doi: 10.1111/jocd.14728. Epub 2022 Jan 20.