

HEMİFASİAL SPAZM ve BLEFAROSPAZM OLGULARINDA BOTULİNÜM TOKSİN A UYGULAMALARI

(Application of Botulinum Toxin A in the Patients Hemifacial Spasm and Blepharospasm)

Meral Yılsen*, Hasan Meral**, Tuba Aydemir**, Sibel Çetin*, Raziye Tıraş**, Feriha Özer***

Özet

Hemifasial spasm, fasial sinir tarafından innerve edilen mimik kaslarının tonik veya klonik özellikle intermittant olarak kasılmasıdır. Öncelikle tek taraflı olarak periorbital yerleşir ve daha sonra zamanla aynı taraf yüz kaslarına yayılır. Blefarospazm ise orbikularis okuli kasının iki yanlı istemsiz olarak kasılması ile ortaya çıkan bir fokal distonidir. Günümüzde bahsedilen her iki durum için de medikal tedavilere oranla Botulinum toksin tip A uygulamalarında daha iyi sonuçlar alınmaktadır. Biz kliniğimizde 19 hemifasial spazm ve 2 blefarospazm olgumuza (14 erkek, 7 kadın; yaş ortalamaları; $57 \pm 9,8$ yıl) periyodik olarak uyguladığımız Botulinum toksin tip A uygulamalarının sonuçlarını dökümantte ettik. Hastaların hastalık süreleri $91,3 \pm 68,6$ ay, ilk semptom sonrası toksin uygulama süreleri ortalama $38,6 \pm 23$ aydı. Toksin uygulama aralığı $37,6 \pm 26$ ay, ortalama toksin uygulama kür sayısı 4 ± 3 , ilk uygulamalarda total toksin dozu ortalaması $22,3 \pm 8,9$ ünite, 3.kürde $21,6 \pm 8,2$ ünite, 6.kürde $19 \pm 9,8$ ünite idi. Toksin uygulaması dışında 9 hasta yeterli doz ve süre karbamazepin, 5 hasta klonazepam, 1 hasta biperiden kullanmış ve yarar görmemişti. Hastaların toksin uygulamaları öncesinde $8,2 \pm 10,4$ olan Marsden-Lang kranial distoni değerlendirme skalaları uygulamalar sonrasında $3 \pm 2,8$ puana indi ve iki değerlendirme arasında istatistiksel fark saptandı. Son yıllarda hemifasial spazm ve blefarospazm olgularında medikal tedavilere yeterli yanıt alınamaması nedeni ile toksin uygulamaları daha yaygın hale gelmiştir. Sonuç olarak kliniğimizde de bu hastalarda toksin uygulamalarına yeterli ve başarılı yanıtlar alınmıştır.

Anahtar kelimeler: Botulinum toksini, hemifasial spazm, blefarospazm

Summary

Hemifacial spasm is a focal movement disorder causing intermittent clonic and tonic contraction of the muscles innervated by the facial nerve. It most often begins in the orbicularis oculi unilaterally. The disorder usually spreads to involve the ipsilateral facial musculature. Blepharospasm is a focal dystonia consist of uncontrolled bilateral contraction of the orbicularis oculi causing eyelid closure. Injection of botulinum toxin A is more successful according to medical treatment. We followed our 19 hemifacial spasm and 2 blepharospasm patients (14 male, 7 female, mean age 57 ± 9.8 years) with periodic injections of botulinum exotoxin. The disorders duration was 91.3 ± 68.6 months and the mean duration of toxin injection after first symptom was 38.6 ± 23 months. Interval of toxin injection was 37.6 ± 26 months, mean number of the toxin injection session was 4 ± 3 . The mean dosage of toxin injection were 22.3 ± 8.9 U in the first session, 21.6 ± 8.2 U in the 3rd session and 19 ± 9.8 U in the 6th session. Before toxin injection, 9 patients had used carbamazepine, 5 patients had used clonazepam and one patient had used biperidene but they hadn't benefited from the medical treatment. Marsden-Lang Cranial Dystonia Scales were 8.2 ± 10.4 before injection, whereas 3 ± 2.8 after injection. Cause of inadequate response to medical treatment, toxin application had become widespread. As a conclusion, in our clinic, the patients achieved significant palliation with periodic injections of botulinum endotoxin.

Key words: Botulinum toxin, hemifacial spasm, blepharospasm

* Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği uzmanı

** Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği asistanı

*** Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği Şefi

GİRİŞ

Hemifasial spazm (HFS), fasial sinir tarafından innerve edilen yüzün bir tarafındaki mimik kaslarının epizodik ve intermittant olarak ani çekilmesi, tonik spazmı ve sinkinezisi ile karakterizedir. Öncelikle tek taraflı olarak periorbital yerleşir ve daha sonra zamanla aynı taraf yüz kaslarına yayılır ⁽¹⁻⁹⁾.

Blefarospazm (BS) ise bir veya her iki taraftaki göz kapağının istemsiz spazmodik kapanması ile karakterize olan fokal distoninin bir formudur. Distoninin medikal tedavisi güçtür. Günümüzde Botulinum toksin tip A uygulamaları, HFS ve BS içeren hiperkinetik hareket bozukluklarının birçok formları için kabul gören bir tedavidir. Çalışmamızda hemifasial spazm ve blefarospazm olgularında lokal botulinum toksin A uygulamasının tedavi edici etkisinin objektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı ⁽¹⁻⁹⁾.

MATERYAL ve METOT

Biz bu çalışmamızda kliniğimizde takip ettiğimiz 19 hemifasial spazm ve 2 blefarospazm olgumuza (14 erkek, 7 kadın) periyodik olarak uyguladığımız Botulinum toksin tip A uygulamalarının sonuçlarını dökümanite ettik. Çalışmaya alınan hastaların hiçbiri daha önce botulinum toksini ile tedavi edilmemişti. Toksin uygulaması dışında 9 hasta karbamazepin, 5 hasta klonazepam, 1 hasta biperiden kullanmış ve yarar görmemişti. Çalışmadan en az 4 hafta önce diğer ilaçların alınması bırakıldı.

Botulinum toksin tip A'nın iki farklı preparatı (Dysport, Speywood Pharmaceuticals Ltd., UK ve 100 Ü Botox, Allergan, Inc, Irvine, CA) piyasada flakon şeklinde bulunur. Pratik olarak Botox'un 1 ünitesi Dysport'un 4 ünitesine eşdeğerdir ⁽¹⁾. Toksin 4 saat içinde kullanılır. Dondurularak kurutulmuş 500 Ü Dysport toksinin bir küçük şişesi, 0.1 ml başına 20 Ü konsantrasyonda toksine koruyucu serbest %0.9 salin solüsyonunun 2.5 ml'si ile benzer şekilde 100 Ü serbest kurutulmuş Botulinum toksini, 0.1 ml başına 2.5 Ü konsantrasyonda toksine koruyucu serbest %0.9 salin solüsyonunun 4 ml'si ile oluşturulmuştur. Biz çalışmamızda toksinin Botox preparatını kullandık.

Toksin, 27-29 mm kalınlığında bir iğne olan 1 ml tüberkülin enjektörü kullanılarak seçili alanlara subkutan olarak enjekte edildi. Doz, hastanın spazmının ciddiyeti ve lokalizasyonu ile literatürler dikkate alınarak hesaplandı. Blefarospazmda, botulinum toksini kaş üstünde medial ve lateral bölgelere, her iki kaş ortasına, pretarsal alanda medial ve lateral bölgelere, lateral epikantus 1,5 cm laterale ve onun 1 cm altına, alt göz kapağı laterale (yaklaşık olarak 14-15 noktaya) HFS'de ek olarak ağız komissürü 1 cm laterale ve onun 1 cm altına uygulandı. Her enjeksiyon 1.25-2.50 ünite olacak şekilde ve total başlangıç dozu göz başına 25 üniteyi aşmayacak şekilde yapıldı ⁽¹⁻⁴⁾.

Her enjeksiyondan önce distoni objektif olarak tekrar değerlendirildi. Hastalar, her enjeksiyondan sonra 2-4 haftalık aralıklarla değerlendirildi. Klinik cevabın başlangıcı, pik etkisi, klinik iyileşmenin süresi ve komplikasyonlar not edildi. Klinik cevabın değerlendirilmesi kranial distoni değerlendirme skalası olan Marsden-Lang ile yapıldı. Sonuçlar ortalama $\pm$ SD olarak ifade edildi. Uygulama öncesi ve sonrasındaki Marsden-Lang skorlarının karşılaştırılmasında Wilcoxon signed ranks test kullanıldı.

BULGULAR

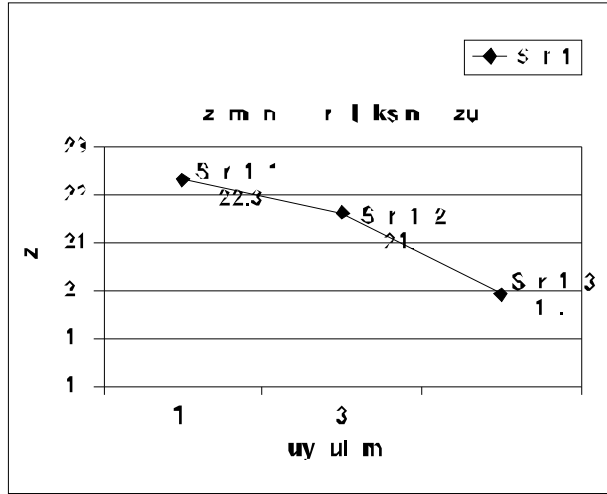
Toplam 21 hasta çalışmaya alındı. Hastaların hastalık süreleri $91,3 \pm 68,6$ ay, ilk semptom sonrası toksin uygulama süreleri ortalaması $38,6 \pm 23$ aydı. Toksin uygulama aralığı $37,6 \pm 26$ ay, ortalama toksin uygulama kür sayısı 4 ± 3 , ilk uygulamalarda total toksin dozu ortalaması $22,3 \pm 8,9$ ünite, 3. kürde $21,6 \pm 8,2$ ünite, 6. kürde $19 \pm 9,8$ ünite idi. (Tablo 1, Grafik 1) Hastalarda kürler arası uygulama süresinin giderek arttığı gözlemlendi. (Grafik 2) Hastaların toksin uygulamaları öncesinde $8,2 \pm 10,4$ olan Marsden-Lang kranial distoni değerlendirme skalaları uygulamalar sonrasında $3 \pm 2,8$ puana indi. (Grafik 3).

Uygulama öncesi ve sonrasındaki Marsden-Lang skorları karşılaştırıldığında (Wilcoxon signed ranks test) istatistiksel ileri derecede olarak anlamlı düzelme görüldü.

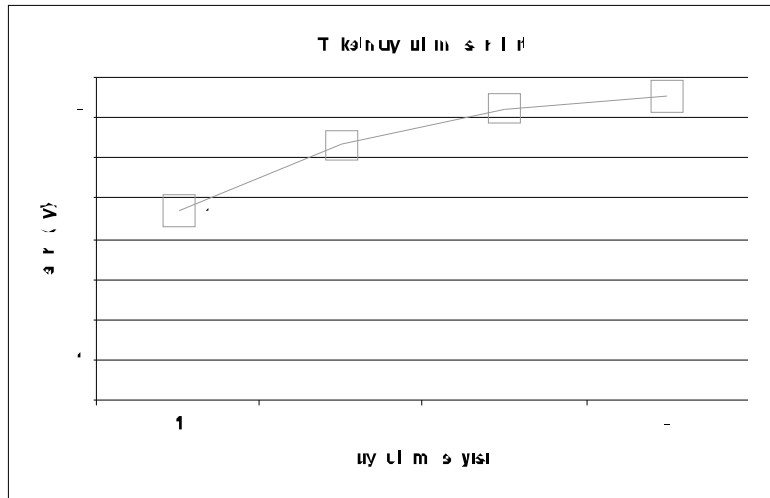
Tablo 1. Klinik özellikler

	HFS	BS
N	19	2
K/E	7/12	0/2
Yaş (yıl)	57 ± 9.8	44 ± 8.4
Hast. SŸre (ay)	91.3 ± 68.6	69.3 ± 38.1
Űlk semp. Toks. (ay)	38.6 ± 23	51 ± 12.7

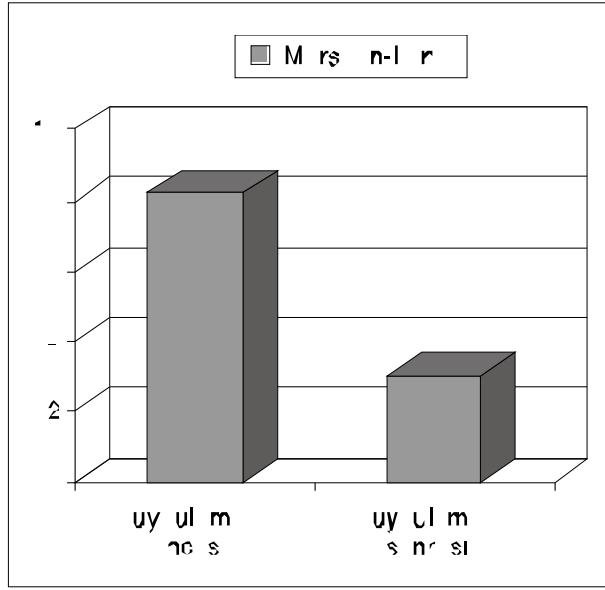
Grafik 1. Zaman gŸre toksin dozu



Grafik 2. Toksin uygulama Ÿreleri



Grafik 3. Toksin uygulaması sonrasında Marsden-Lang deŖirimi ($p<0.005$. Wilcoxon signed rank test)



Uygulama süreleri

1: $4,7 \pm 2,4$ ay

2: $6,3 \pm 2,8$

3: $7,2 \pm 2,64$

4: $7,5 \pm 1,4$

TARTIŞMA

Botulinum toksini, potent bir nöroparalizan ajandır ^(4,5). Clostridium botulinum bakterisi, serolojik olarak birbirinden farklı ve A, B, C, D, E, F ve G olarak tasarlanmış 7 toksin yapar. En öldürücü biyolojik toksinlerden biri olan botulinum toksin tip A'nın, 1978'de şaşılık tedavisine girmesinden sonra çeşitli nörolojik bozukluklarda da tedavi edici değeri olduğu bulunmuştur ^(4,6,7). Botulinum toksini, presnaptik veziküllerden asetilkolin salınmasını önleyerek etki eder. Toksinin aktif formu, 3 basamak içinde denervasyon yapar: 1-toksinin sinirlere bağlanması, 2-dahil olma, 3-nörotransmitter salınımının inhibisyonu ^(8,9).

Son yıllarda hemifasial spazm ve blefarospazm olgularında medikal tedavilere yeterli yanıt alınamaması nedeni ile toksin uygulamaları daha yaygın hale gelmiştir. Ziaç P ve arkadaşları medikal tedaviye yanıt alamadıkları 51 HFS ve BF olgusunda %80 başarıyla 20-48 ünite botulinum toksini uygulaması ile ortalama 13 hafta süren terapötik iyileşme gözlemişlerdir ⁽⁸⁾. Thussu A ve arkadaşları toplam 43 HFS ve BS olgusunda bir BS'lı hasta hariç bütün tedavi kürlerinde %98.91 başarı sağlamışlardır ⁽⁹⁾. Bizim olgularımızda terapötik iyileşme süresi ortalama $8,5 \pm 4,9$ haftaydı ve BS için 46-54 Ü, HFS için 17-42 Ü (Preparat 100 ünite içerdiği için 1 flk 3 hastaya uygulandı ve doz klinik ciddiyete göre ayarlandı) dozunda botulinum toksini kullanıldı. Olgularımızda tekrarlayan uygulamalar sonrasında gerekli toksin ihtiyacının azaldığı ve uygulama süreleri arasındaki farkın uzadığı gözlenmiştir.

Mevcut çalışmalarda hastalardaki spazmları artıran faktörler olarak çoğunlukla stres, güneş ışığı, konuşma, televizyon seyretme gösterilmiştir. Thussu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada stres (%48.84), güneş ışığı (%48.84), konuşma (%34.88), televizyon seyretme (%30.23), okuma (20.93), yürüme (%18.6), diüurnal değışiklik (%13.95), yemek yeme (%9.3) ve diğler sebepler (%9.3) değışen sıklıkta bildirilmiştir (9). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak stres, konuşma, yürüme spazmları artıran başlıca faktörlerdendir.

Bir çalışmada botulinum toksin tip A tedavisinin bir komplikasyonu olarak blefaropitozun insidansı % 12.3 idi (10). Thussu A ve arkadaşlarının çalışmasında bütün tedavi kürlerinde pitoz sadece %4.89 gözlenmiştir (9). Pitoz, birkaç günde düzelen kemodenervasyonun neden olduğu levator palpebra superior kasının kas bölümüne toksinin difüzyonuna bağılı olabilir. Bizim çalışmamızda ise toplam 3 olguda pitoz gelişmiş olup 3 olguda periferik fasial paralizi, 1 olguda ekimoz geliştiğı gözlenmiştir.

Çalışmamızda, hastaların tümü değerdendirildiğinde toksin uygulamasına literatürle uyumlu olarak istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı yanıt alınmıştır. Bizim tecrübemiz lokal botulinum toksin tedavisinin etkili, güvenli ve uzun süre relaplardan koruyucu ve HFS ve BS'da kabul gören bir tedavi yöntemi olduğu gerçeğini desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Botulinum toxin for blepharospasm. In: Therapy with botulinum toxin. Jankovic J, Hallet M, (Eds) Marcel Dekker, Inc New York 1994;191-197
2. Taylor JDN, Kraft SP, Kazdan MS, Flanders M, Cadera W and Orton RB. Treatment of blepharospasm and hemifacial spasm with botulinum A toxin: A Canadian multicenter study. *Can J Ophthalmol* 1991;26(3):133-138
3. Savin P, Sergott R, Bosley T, Schatz N. Hemifacial spasm treated with botulinum A toxin injection. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1305-1306
4. Brin MF, Jankovic J, Comella C et al. Treatment of dystonia using botulinum toxin. In: Treatment of movement disorders. Kurlan R, J.B. (Ed.) Lippincott Company 1995;183-230
5. Simpson LL: The origin, structure, and pharmacologic activity of botulinum toxin. *Pharmacol Rev* 1981;33:155-188
6. Scott AB. Botulinum toxin injection to eye muscle to correct strabismus. *Ophthalmol Soci* 1981;79:734-770
7. Jankovic J, Brin MF. Therapeutic uses of botulinum toxin. *N Eng J Med* 1991;324:1186-1194
8. Ziak P. Results of long term treatment of essential blepharospasm and facial hemispasm with botulinum toxin A. *Cesk Slov Oftalmol*. 2004 Jan;60(1):37-44
9. Thussu A, Barman CR, Prabhakar S. Botulinum toxin treatment of hemifacial spasm and blepharospasm: objective response evaluation. *Neurology India* 1999;47:206-9
10. Dutton J. Acute and chronic effects of botulinum toxin in the management of blepharospasm. In: Therapy with botulinum toxin. Jankovic J, Hallet M (Eds) Marcel Dekker. Inc. New York 1994;199-209