

Ireneusz Balcewicz i Ann Dewachter

## Zastosowanie toksyny botulinowej A w leczeniu spastycznego kurczu powiek

Botulinum A toxin in the treatment of blepharospasm

**Summary.** Retrospective examinations comprised 26 patients with idiopathic, spastic blepharospasm, who received injections of botulinum A toxin subcutaneously or into orbicular muscle of eye. In 6 cases complete recovery was achieved. In all patients, symptoms subsided for a mean period of 12.5 weeks. These results are similar to those described earlier in literature.

Hasła: toksyna botulinowa A, spastyczny kurcz powiek

Key words: botulinum A toxin, blepharospasmus

Blepharospasmus, czyli idiopatyczny, spastyczny kurcz powiek, określa przejściowy lub ciągły kurcz toniczny mięśnia okrężnego oka, m. dźwigacza powieki górnej, oraz m. marszczącego brwi. Najczęściej przebiega obustronnie, objawia się zaciśnięciem powiek, pomarszczeniem skóry powiek, czoła oraz obniżeniem brwi. Łagodne przypadki blepharospasmus manifestują się tzw. trzepotaniem powiek czyli drobnymi, delikatnymi ruchami skurczowymi powiek (tzw. myokinia). Blepharospasmus może wkląć podobne kurcze toniczne, pochodzące z mięśni mimicznych twarzy (spasmus facialis), mm. języka, gardła, podniebienia i szyi (zespół Meige'a).

Wg piśmiennictwa<sup>4,7,8</sup>, blepharospasmus można podzielić na:

1) pierwotny, idiopatyczny, towarzyszący schorzeniom układu pozapiramidowego, jak choroba Parkinsona, płasawica Huntingtona, zespoły poencefaliczne, zaburzenia zwojów podstawowych, guzy mózgowia, zwyrodnienie wątrobowo-soczewkowe, zespół Meige'a. Może on wystąpić jako uboczny efekt przy stosowaniu agonistów i antagonistów dopaminy oraz w niektórych zaburzeniach psychogennych,

2) wtórny, jako wynik podrażnienia nerwu twarzonego lub ocznego, występujący przy stanach podwinięcia powieki do wewnątrz, po długotrwałym stosowaniu miejscowo leków ocznych. Towarzyszy także takim jednostkom chorobowym jak zapalenie rogówki, nadciśnienie, naczyń, naczyń.

Z Katedry i Kliniki Okulistycznej AM w Wrocławiu  
Kierownik: prof. dr hab. Piotr Hańczyk  
Z Oddziału Ocznego Szpitala A.Z. St-Jan w Bruggi, Belgia  
Ordynator: dr Ann Dewachter

Reprint requests to:  
Lek. med. Ireneusz Balcewicz  
ul. Nowy Targ 17 m. 1, 60-143 Wrocław

Blepharospasmus jest zjawiskiem indywidualnie zmiennym, może występować jako proces ciągły, długotrwały, trwający nieprzerwanie kilka godzin, dni, rzadko tygodni, lub jako zdarzenie przejściowe trwające kilka sekund, występujące z częstotliwością kilku do kilkunastu razy na dobę. Nierzadkie są również przypadki wystąpienia napadu blepharospasmusu jedno- lub kilkurazowo w ciągu całego życia<sup>4</sup>.

Nagły kurcz powiek może być wywołany bodźcami zewnętrznymi — intensywnym oświetleniem, sytuacją stresową, jak i wewnętrznymi — zmęczenie, zdenerwowanie, uczucie strachu.

W niektórych przypadkach ustępować może samoistnie, podczas pobytu w ciemności, podczas snu lub relaksu<sup>5</sup>. Przyczyny blepharospasmusu do dziś nie są zupełnie jasne i leczenie tego stanu nadal napotyka na trudności. Dotychczasowa pomoc pacjentom z blepharospasmusu (mniej lub bardziej skuteczna) polega na leczeniu ogólnym i miejscowym.

### I. Leczenie ogólne

1. Leczenie farmakologiczne<sup>5,7,9</sup>. Stosuje się neuroleptyki doustnie (benzodiazepina, clonazepam, haloperidol), środki uspokajające, przeciwdepresyjne, leki antycholinergiczne oraz antyspazmolytyczne w dawkach wzrastających. Leczenie farmakologiczne uzależnione jest od rozpoznania neurologicznego i polega na leczeniu określonej jednostki chorobowej.

2. Psychoterapia i ćwiczenia koncentracji<sup>5</sup>.

### II. Leczenie miejscowe

1. Akupunktura<sup>14</sup> polegająca na serii codziennych zabiegów, trwających po 15 minut przez 10 dni (od 5 do 10 nakłuć w okolicę oka).

2. Nastrzykiwanie mięśnia okrężnego oka 2% roztworem nowokainy lub 80% roztworem alkoholu etylowego<sup>9</sup>.

3. Iniekcje toksyny botulinowej A<sup>1-3,10,13</sup>. Typowo — 20 jednostek podskórnie, w 6 wkłuciach w okolicę powieki górnej i dolnej jednostronnie.

4. Leczenie chirurgiczne<sup>5,7</sup>. Zabiegiem radykalnym, stosowanym u pacjentów, u których nie uzyskano poprawy jest: a) przecięcie selektywne włókien n. twarzonego, b) nacięcie włókien m. okrężnego oka, lub najbardziej efektywne c) usunięcie całkowite m. okrężnego oka, co zaproponowali Gillum i Anderson w 1981 r.

### Material i metodyka

Dwadzieścia sześć osób z idiopatycznym kurczem powiek leczonych było ambulatoryjnie w latach 1988-1992 w Przychodni Okulistycznej Szpitala A.Z. St-Jan w Bruggi. Przebadano 18 (70%) kobiet w wieku od 49 do 76 lat (średni 59 l.) oraz 8 (30%) mężczyzn w wieku od 49 do 70 lat (średni 56 l.). Średnia wieku wszystkich pacjentów wynosiła 56,5 roku. U dwóch mężczyzn i u jednej kobiety kurczowi powiek towarzyszyły kurcze mm. twarzy, gardła i szyi (zespół Meige'a). Pacjenci zostali dokładnie przebadani neurologicznie, okulistycznie i psychiatrycznie. W wyniku tych badań stwierdzono u 9 osób (35%) odchylenia psychiczne, u 3 (11%) neurologiczne (tab. I).

Tabela I

Choroby i zespoły towarzyszące blepharospasmusu.

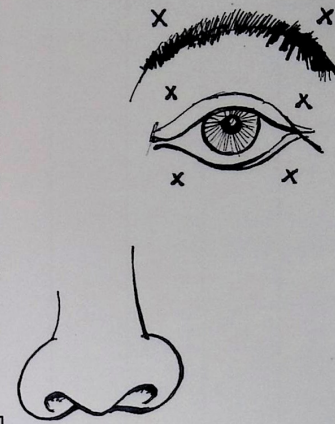
Jednostka chorobowa	Liczba chorych
Anorexia nervosa	3
Depressio endogenes	3
Neurosis vegetativa	3
Syndroma Meige'a	3
Diabetes mellitus	2
Hypertensio	2
Parkinsonismus	2
Polineuropathia	2
Collitis spastica	1
Insufflittientia renum	1
Syndroma Meniere'a	1

Wszyscy pacjenci uprzednio leczeni byli farmakologicznie ogólnie, a niektórzy psychoterapią. Z powodu braku poprawy, kierowani byli do Szpitala A.Z. St-Jan w Bruggi w celu leczenia miejscowego iniekcjami toksyny botulinowej A.

Toksyna botulinowa A otrzymywana jest z laseczek Clostridium botulinum. Podana do organizmu żywego powoduje na drodze blokady metabolizmu wapnia zaburzenia uwalniania acetylocholinoz z zakończeń nerwowych. Podana w okolicę m. okrężnego oka wywołuje (w zależności od dawki) niedowład

mięśnia na czas od kilku do kilkunastu tygodni. Używana toksyna jest substancją wysoce toksyczną. Jej dawka letalna dla człowieka to 0,015 mikrogramów/kg wagi ciała (37,5 jednostki/kg)<sup>1-3</sup>.

Pacjenci nasi otrzymywali iniekcje podskórne lub domięśniowe lokalnie, w m. okrężny oka, od 3 do 6 (najczęściej 4) wkłucia jednostronnie, w dawkach od 2 do 10 jednostek (najczęściej 5,0). Stosowano toksynę botulinową A firmy FOB Sigma w rozcieńczeniu 1,0 ml = 25,0 jednostek = 10 nanogramów (1,0 jednostka reprezentuje dawkę letalną myszy LD/50). Wstrzykiwanie toksyny chorzy tolerowali bardzo dobrze. Dawkę oraz liczbę iniekcji ustalano indywidualnie w zależności od intensywności i częstotliwości kurczów powiek (ryc. 1, tab. II).



Ryc. 1. Miejsca iniekcji toksyny botulinowej A

Tabela II

Stosowane dawki toksyny botulinowej A

Dawka botuliny w jednostkach przypadająca na:	min.	max.	średnia
jedno wkłucie	2,0	10,0	5,5
okolicę jednego oka	10,0	30,0	20,5
pacjenta	20,0	50,0	37,1
Liczba iniekcji w okolicę jednego oka	3	6	4,3

Pacjenci byli badani kontrolnie po upływie tygodnia i miesiąca od zabiegu. Kolejne iniekcje wykonywano przy pojawieniu się ponownie objawów blepharospasmusu.

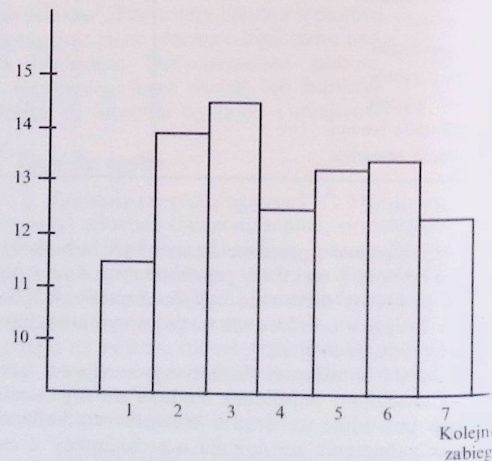
### Wyniki

Kilka do kilkadziesiąt godzin po podaniu toksyny botulinowej, pacjenci obserwowali ustąpienie objawów kurczu powiek. Czas, w którym chorzy nie zgłaszali dolegliwości i objawów kurczu po iniekcji, zwany dalej czasem bezobjawowym, wyniósł średnio 12,5 tygodnia (tab. III).



Tabela III  
Czas bezobjawowy w tygodniach, po iniekcji toksyny botulinowej A.

Lp	Kolejne zabiegi										średnio
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
1	12	12	14	13	12	16	13	10	12	12	12,6
2	9	13	12	10	11	9	10	8			10,2
3	20	19	21	18	19	18	16				18,7
4	10	18	15	12	12	10	10	12	10	8	11,7
5	12	16	17	13	16	16	14	14	14	12	14,4
6	12	15	13	14	18	16	12	8			15,5
7	10	10	14	12	12	13	10	8	9		9,7
8	13	16	17	13	12						14,2
9	10	12	10	8							10,0
10	12	16	15								14,3
11	12	13									12,5
12	10	13									11,5
13	9	12	16								12,3
14	11										11,0
15	11										11,0
16											
17											
18											
19											
20											
21	12	13									12,5
22	11	13	14	13	12	11					12,6
23	10	12	13	12	11						11,6
24	10	12									11,0
25	11										11,0
26	13										13,0
Średnio:	10,5	13,8	14,6	12,5	13,5	13,6	12,2	8,5	11,2	10,6	12,5

I  
Czas bezobjawowy  
w tygodniach

Ryc. 2. Okresy bezobjawowe po kolejnych zabiegach iniekcji i kolejne zabiegi toksyny botulinowej A

U 5 osób objawy ustąpiły po pierwszych iniekcjach (zabiegach). U jednej — po dwóch zabiegach. U 11 osób objawy blepharospasmus ustępowały na czas kilkunastu tygodni, po czym pojawiały się ponownie. Stan taki trwał w ciągu całego okresu obserwacji chorych, który wynosił 30 miesięcy. 4 osoby w wieku podeszłym, w trakcie badań zmarły na inne choroby. Nad 5 osobami po kilku zabiegach stracono kontrolę, gdyż nie zgłosiły się do badania z niewiadomych przyczyn. Istotne wahania w czasie bezobjawowym zanotowano pomiędzy pierwszymi czterema zabiegami. Po pierwszym zabiegu czas bezobjawowy wyniósł średnio 10,5 tyg. Najdłuższy okres bezobjawowy uzyskano po drugim podaniu toksyny botulinowej. Wyniósł on 14,5 tyg. (ryc. 2). Najczęstszymi powikłaniami wykrywanymi w czasie badań kontrolnych były: niedomykanie powiek (20%), opadanie powiek (15%) i zapalenie rogówki (11,5%) (tab. IV). Powikłania te ustępowały po upływie 2-4 tygodni.

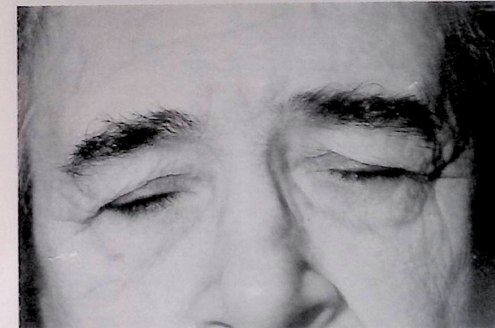
Tabela IV  
Powikłania po podaniu toksyny botulinowej A.

Powikłania	Liczba chorych	%
Lagophthalmus	5	20,0
Ptosis	4	15,0
Keratitis	3	11,5
Conjunctivitis	1	3,8
Diplopia	1	3,8
Entropion	1	3,8
Oedema palpebrarum	1	3,8
Trichiasis	1	3,8

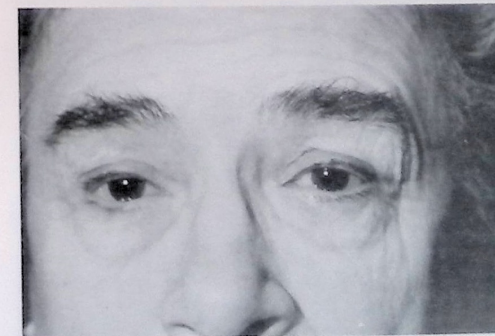
### Omówienie

Wprowadzenie przez *Scotta*, później przez innych autorów, toksyny botulinowej A, początkowo do leczenia zęza<sup>12</sup>, a następnie blepharospasmus<sup>1,3,10,13</sup>, spasmus facialis<sup>1,5,6,20</sup> i torticollis<sup>1,5</sup> umożliwiło zmniejszenie, a w niektórych przypadkach ustąpienie dolegliwości odczuwanych przez pacjentów cierpiących na te choroby.

Opisaliśmy 26 chorych na blepharospasmus, u których po uprzednim, bezskutecznym leczeniu farmako-



Ryc. 3. Chora 64 l. z blepharospasmus przed leczeniem



Ryc. 4. Ta sama chora po leczeniu toksyną botulinową A

logicznym zastosowano w iniekcji miejscowej toksynę botulinową A. Całkowite wyleczenie, tzn. ustąpienie objawów blepharospasmus, uzyskano w 6 przypadkach (23%). U wszystkich badanych uzyskano złagodzenie lub ustąpienie objawów na okres średnio 3 miesięcy po podaniu toksyny (ryc. 3,4).

Krótki czas bezobjawowy po pierwszym zabiegu można tłumaczyć podawaniem niższych dawek botuliny niż w czasie kolejnych zabiegów. Po podaniu większych dawek czas poprawy znacznie wydłużył się. Obserwowane przez nas powikłania w postaci opadania powiek, niedomykalności powiek z towarzyszącym temu zapaleniem rogówek, spowodowane były najprawdopodobniej indywidualnie zbyt dużą dawką toksyny (przekraczanie dawki jednorazowej powyżej 7,5 jednostek lub całkowitej jednostronnej powyżej 25,0 jednostek), lub iniekcją w niewłaściwe miejsce.

Uzyskane wyniki zbliżone są do opisywanych przez innych autorów<sup>1-3,10,11,13</sup>. Potwierdzają one przydatność stosowania toksyny botulinowej A w leczeniu idopatycznego kurczu powiek. U chorych, u których iniekcje botuliny nie przynoszą korzystnych wyników, metodą radykalną pozostaje leczenie chirurgiczne.

### Piśmiennictwo

- Duham W.J., Arnold A.C., O'Connor P.S.: Botulinum Toxin for the treatment of dysthroid ocular myopathy. *Ophthalmology* 93: 470-475 (1986).
- Dutton J.J., Buckley E.: Botulinum toxin in the management of blepharospasm. *Arch. Neurol.* 43: 380 (1986).
- Engstrom P., Arnoult J., Malow M.: Effectiveness of botulinum toxin therapy for essential blepharospasm. *Ophthalmology* 94: 971 (1987).
- Fox S.A.: Essential blepharospasm. *Arch. Ophthalmol.* 76: 318-312 (1966).
- Fruenfelder F.T., Hampton R.F.: Current ocular therapy. 494-495. (Saunders Company Philadelphia, 1990).
- Frueh B.R., Musch D.C.: Treatment of facial spasm with botulinum toxin A: an interim report. *Ophthalmology* 93: 917-922 (1986).
- Glaser J.S.: Neuro-ophthalmology. Second Edition. 263, 267-270, 397-398 (Lippincott Company, Philadelphia 1990).
- Jankovic K., Havis W.E., Wilkins R.B.: Blinking and blepharospasm: mechanisms, diagnosis and management. *Arch. J. Ophthalmol.* 284: 3160-64 (1982).
- Pojda S.M.: Leczenie chorób narządu wzroku (ZGPS). Gliwice 1986.
- Ruusivaara P., Seeaelae K.: Use of botulinum toxin in blepharospasm and other facial spasm. *Acta Ophthalmol.* 65: 313-319 (1987).
- Savino P.J., Stern M., Hurlig H.: Pharmacologic therapy versus botulinum in the treatment of blepharospasm: A preliminary report. *Ann. Neurol.* 16: 125 (1984).
- Scott A.B.: Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. *Trans. Amer. Ophthalmol. Soc.* 79: 734-770 (1981).
- Scott A.B., Kennedy R.A., Stubbs H.A.: Botulinum A toxin injection as a treatment for blepharospasm. *Arch. J. Ophthalmol.* 103: 347-350 (1985).
- Wielka J., Świelticzka L., Szusterowska-Martinowa E.: Zastosowanie akupunktury w leczeniu blepharospasmus. *Klin. Oczna* 85: 313-315 (1983).

Praca wpłynęła: 10.02.1993.