

(14)

Toksyna botulinowa A w leczeniu zezą towarzyszącego u dzieci

Botulinum toxin A in the treatment of concomitant strabismus in children

Ewa Oleszczyńska-Prost

Z Centrum Okulistyki Dziecięcej w Warszawie
Kierownik: dr n. med. Ewa Oleszczyńska-Prost

- Summary:** Purpose: To evaluate the results of treatment of esotropia, exotropia and hypertropia with botulinum toxin A. Material and methods: 72 children with esotropia, exotropia and hypertropia treated with intramuscular injection of botulinum toxin A. Results: Squint angle decreased 76% in children with alternant esotropia, 70% in children with monocular esotropia, 64% in alternant exotropia and 54% in monocular exotropia after treatment with botulinum toxin A. In hypertropia squint angle reduced in 50%. Conclusions: The use of injections of botulinum toxin A in treatment of concomitant strabismus improves position of eyes, which creates better conditions for development of localization with normal retinal correspondence.
- Słowa kluczowe:** zez towarzyszący zbieżny, zez towarzyszący rozbieżny, nadczynność mięśnia prostego górnego, dzieci, leczenie, toksyna botulinowa A.
- Key words:** esotropia, exotropia, hypertropia, children, treatment, botulinum toxin A.

Toksyna botulinowa typu A (BTA), wytwarzana przez bakterie *Clostridium botulinum*, jest jedną z najsilniejszych trucizn pochodzenia organicznego. Wstrzyknięta do mięśni powoduje ich odwracalne porażenie. Mechanizm działania toksyny polega na blokowaniu uwalniania acetylocholiny z zakończeń nerwowych. Początkowo toksyna wiąże się ze swoistymi receptorami na presynaptycznej błonie komórkowej w okolicy zakończenia nerwowego. Następnym etapem jest internalizacja, podczas której toksyna przechodzi przez błonę presynaptyczną do środka zakończenia nerwowego. Odbyna się to w dwóch etapach. Najpierw w wyniku endocytozy toksyna wnika do endosomów. Następnie z endosomów uwalniana jest do cytoplazmy. Uważa się, że toksyna ma właściwości enzymatyczne metaloendoproteiny i uszkadza białko pęcherzyków presynaptycznych zawierających acetylocholinę. Uniemożliwia to wiązanie pęcherzyka presynaptycznego z błoną presynaptyczną, blokując w ten sposób uwalnianie acetylocholiny do przestrzeni synaptycznej (17). Reakcja ta odbywa się w obecności jonów Ca^{++} . Powoduje to zmniejszenie potencjału na płycie ruchowej nerwowo-mięśniowej, czego wynikiem jest porażenie mięśnia. Badania wykonane przez Duchan wykazały, że po podaniu toksyny botulinowej występują drobnowłókiennkowe zaniki mięśni (7). Stopniowo po blisko trzech miesiącach dochodzi do powrotu przekazywania impulsów nerwowo-mięśniowych dzięki tworzeniu się nowych zakończeń nerwowo-mięśniowych (tzw. sprouting) w obrębie płytki ruchowej (8).

W 1979 roku Alan Scott po raz pierwszy zastosował wstrzyknięcia toksyny botulinowej do mięśni gałki ocznej w leczeniu zezą, uzyskując pozytywne wyniki (20). Od tej pory

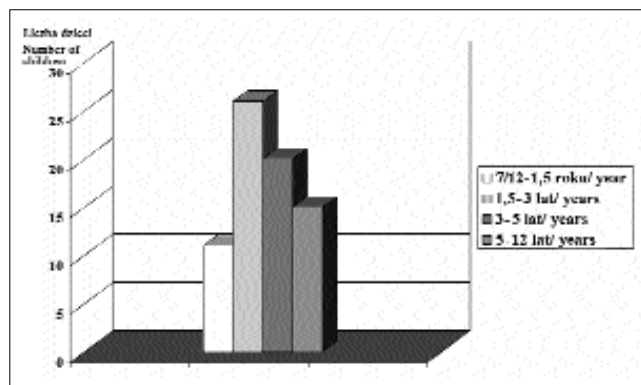
wzrosło zainteresowanie BTA, która weszła do arsenału leków i stosowana jest w wielu działach medycyny (6,9). Obecnie iniekcje toksyny botulinowej do mięśni zewnątrzgałkowych stosuje się w leczeniu różnych rodzajów zezą oraz zaburzeń ruchomości gałek ocznych w oczopląsie przez konwergencję, zaburzeniach ruchomości po operacjach odwarstwienia siatkówki, w zaburzeniach ruchomości przy nadczynności tarczycy, w zdekompensowanej heteroforii, po operacjach zezą w celu skorygowania resztkowego kąta zezą lub nadmiernego zakresu operacji. Iniekcje można zastosować przed planowaną operacją zezą u dorosłych w celu oceny ryzyka wystąpienia dwojenia pooperacyjnego, a także w oczopląsie, niedomodze konwergencji i w niedowidzeniu (2,4,10,11,13,14,16,18,19).

Celem pracy jest ocena zmniejszenia kąta zezą u dzieci z zezem towarzyszącym zbieżnym i rozbieżnym oraz z nadczynnością mięśnia prostego górnego, leczonych iniekcjami BTA.

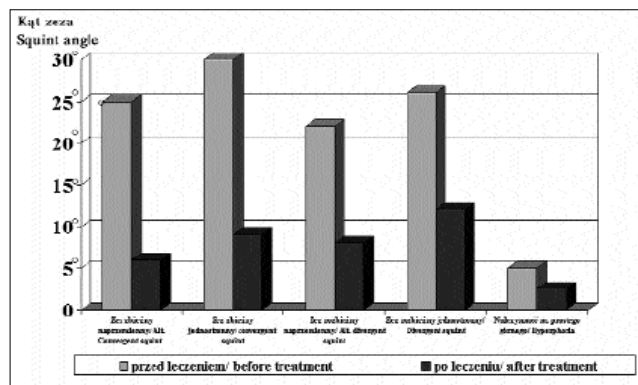
Materiał i metoda

Iniekcje BTA zastosowano u 72 dzieci w wieku od 7 miesięcy do 11 lat (ryc. 1).

W grupie tej było 42 dzieci z zezem towarzyszącym zbieżnym, 22 dzieci z zezem towarzyszącym rozbieżnym oraz 8 pacjentów z nadczynnością mięśnia prostego górnego. U 36 dzieci z grupy z zezem towarzyszącym zbieżnym stwierdzało się zez zbieżny naprzemienny o kącie zezą od $+10^\circ$ do $+45^\circ$ (średnio $+25^\circ$), a u 6 pozostałych dzieci – zez zbieżny jednostronny, w którym kąt zezą wahał się od $+18^\circ$ do $+38^\circ$ (średnio $+30^\circ$). W grupie z zezem towarzyszącym rozbieżnym zez rozbieżny naprzemienny



Ryc. 1. Liczba dzieci w grupach wiekowych.
Fig. 1. Numbers of children in the age groups.



Ryc. 2. Wyniki leczenia różnych rodzajów zezu za pomocą BTA.
Fig. 2. Results of treatment of different types of strabismus with BTA.

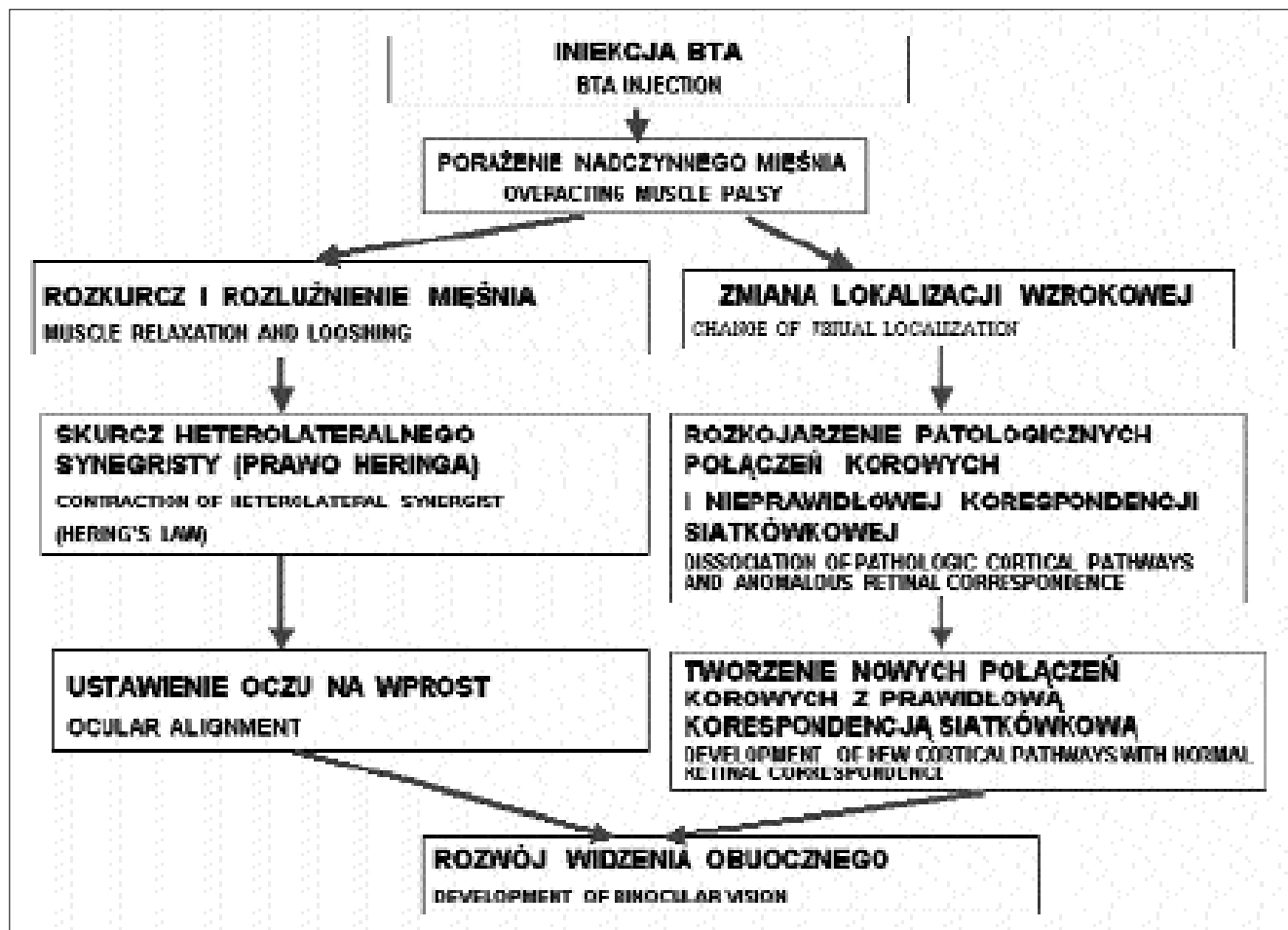
obserwowało się u 19 dzieci o kącie od -5° do -32° (średnio -22°), zez zaś rozbieżny jednostronny – u 3 pacjentów w zakresie kąta zezu od -22° do -32° (średnio -26°). Grupę ośmiu pacjentów z nadczynnością mięśnia prostego górnego, u których występowało pionowe odchylenie gałki ocznej ku górze, stanowiły dzieci po operacji usunięcia jednostronnej zaćmy wrodzonej, noszące twarde gazoprzepuszczalne soczewki kontaktowe oraz poddawane wieloletniej rehabilitacji widzenia. Wielkość odchylenia pionowego wynosiła u nich od 3° do 8° (średnio 5°). Dokładne dane dotyczące liczby dzieci, wielkości kątów zezu, ostrości wzroku i wartości refrakcji przedstawiono w tab. I.

Leczenie polegało na zastosowaniu u wszystkich pacjentów iniekcji toksyny botulinowej typu A (preparat Dysport firmy Speywood Pharmaceuticals Ltd.) w dawkach 5-20 jednostek do poszczególnych mięśni zewnątrzgałkowych. Zabieg przeprowa-

dzano w sali operacyjnej podczas krótkotrwałego znieczulenia wziewnego. Technika zabiegu polegała na uchwyceniu brzośca mięśnia zewnątrzgałkowego za pomocą pęsety oraz podaniu leku wzdłuż przebiegu włókien mięśniowych. W przypadku osób z zezem towarzyszącym zbieżnym iniekcje podawano do mięśni prostych przyśrodkowych obojga oczu. U osób z zezem towarzyszącym rozbieżnym wstrzykiwano lek do mięśni prostych bocznych obojga oczu. W grupie dzieci z nadczynnością mięśnia prostego górnego iniekcja podawana była tylko do tego mięśnia. Iniekcje wykonywano trzykrotnie w odstępach 3-miesięcznych. Wszystkie dzieci kontrolowane były w 5. -7. dniu, kiedy efekt działania BTA był najsilniejszy, oraz w 3. miesiącu od iniekcji. Starsze dzieci, w wieku od 3. do 11. roku życia, odbywały kilka serii ćwiczeń ortoptycznych. Czas obserwacji po leczeniu wynosił od 5 do 12 miesięcy (średnio 8 miesięcy).

Grupy dzieci Group of children	Liczba dzieci Number of children	Kąt zezu ($^{\circ}$) Squint angle ($^{\circ}$)	Ostrość wzroku do dali Distant visual acuity	Ostrość wzroku do bliży Near visual acuity	Refrakcja Refraction
Zez zbieżny naprzemienny Alternative convergent squint	36	+10 do +45 (śr. +25)	0,8 – 1,0	0,9 – 1,0	+1,5 do +9,5 Dsph +0,75 do +2,5 Dcyl
Zez zbieżny jednostronny convergent squint	6	+18 do +38 (śr. +30)	0,1 – 0,5	0,4 – 0,8	+2,0 do +9, Dsph +1,0 do +4,0 Dcyl
Zez rozbieżny naprzemienny Alternative divergent squint	19	-5 do -32 (śr. -22)	0,9 – 1,0	0,9 – 1,0	-10,0 do +7,0 Dsph +0,5 do +1,5 Dcyl
Zez rozbieżny jednostronny divergent squint	3	-22 do -32 (śr. -26)	0,3 – 0,8	0,6 – 0,9	-7,0 do +18,0 Dsph +2,0 do +4,5 Dcyl
Nadczynność mięśnia prostego górnego Superior rectus hyperphoria	8	3 do 8 (śr. 5)	0,05 – 0,6	0,2 – 0,8	+12,0 do +20,0 Dsph +2,0 do +4,5 Dcyl

Tab. I. Dane kliniczne dzieci z zezem przed leczeniem.
Tab. I. Clinical characteristics of children with squint before treatment.



Ryc. 3. Mechanizm działania toksyny botulinowej.

Fig. 3. Mechanism of action of BTA.

Wyniki

W grupie 36 dzieci z zezem towarzyszącym zbieżnym naprzemiennym kąt zezu przed leczeniem wahał się od $+10^\circ$ do $+45^\circ$ (średnio $+25^\circ$). Po ośmiu miesiącach obserwacji od ostatniej iniekcji kąt zezu zmniejszył się i wynosił od $+3^\circ$ do $+11^\circ$. Kąt zezu w tej grupie wynosił średnio $+6^\circ$, co stanowiło zmniejszenie wielkości zezu o 76%. W grupie 6 dzieci z zezem zbieżnym jednostronnym kąt zezu przed leczeniem wynosił od $+18^\circ$ do $+38^\circ$ (średnio $+30^\circ$). Po 8 miesiącach obserwacji kąt zezu zmniejszył się i wynosił od $+5^\circ$ do $+15^\circ$. Kąt zezu w tej grupie zmniejszył się do średnio $+9^\circ$ (zmniejszenie wielkości zezu o 70%).

W grupie 19 dzieci z zezem rozbieżnym naprzemiennym przed leczeniem kąt zezu wahał się od -32° do -5° (średnio -22°). Po 8 miesiącach obserwacji kąt zezu wynosił od -5° do -12° . Średnio kąt zezu wynosił -8° (zmniejszenie wielkości zezu o 64%).

W grupie 3 dzieci z zezem rozbieżnym jednostronnym przed leczeniem kąt wynosił od -22° do -32° (średnio -26°). Po 8 miesiącach od ostatniej iniekcji BTA u wszystkich dzieci pozostał kąt od -18° do -5° . Średnia wartość odchylenia zezowego wynosiła -12° (zmniejszenie wielkości zezu o 54%).

U pacjentów z nadczynnością mięśnia prostego górnego występowało pionowe odchylenie gałki ocznej ku górze, które przed leczeniem wynosiło od 3° do 8° (średnio 5°). Po 8 miesiącach obserwacji i leczenia odchylenie pionowe zmniejszyło się do 2° - 3° (średnio $2,5^\circ$) co stanowiło 50% poprawy.

Wyniki leczenia przedstawiono na ryc. 2.

Omówienie

Jedną z metod leczenia choroby zezowej jest zastosowanie iniekcji toksyny botulinowej do odpowiednich mięśni zewnątrzgałkowych. Wyniki zabiegu są zachęcające. Najlepsze wyniki uzyskano w leczeniu zezów towarzyszących zbieżnym naprzemiennym, w których zmniejszenie wielkości kątów zezu w całej grupie wyniosło 76%. W zezach zbieżnym jednostronnym redukcja kąta zezu wyniosła 70%. Inni autorzy podają podobne wyniki. Gomez de Llano uzyskał zmniejszenie kąta zezu o 76,4% u 440 leczonych dzieci w wieku 5-6 lat z zezem zbieżnym towarzyszącym (10), w porównaniu ze 152 dzieci leczonych operacyjnie, u których uzyskano zmniejszenie kąta zezu o 74%. Campos w leczeniu zezu zbieżnego w grupie 20 dzieci (średni wiek 8 miesięcy) uzyskał poprawę w postaci zmniejszenia kąta zezu o 87,6%, eliminując w ten sposób konieczność leczenia operacyjnego (4). Rayner i Lee opisali grupę 163 dzieci leczonych iniekcjami BTA, z których w 54% przypadków uzyskano nawet poprawę widzenia obuocznego (15).

Nieco gorsze wyniki uzyskano w leczeniu zezów towarzyszących rozbieżnym za pomocą toksyny botulinowej. Dawson i Lee obserwowali zmniejszenie kąta o 42% w grupie dzieci z resztkowym zezem rozbieżnym pozostałym po operacji (5). Sueng Han Han i inni uzyskali zmniejszenie kąta o 72,8% u dzieci z zezem towarzyszącym rozbieżnym (21), Buckley zaś o 65% (3). W niniejszej pracy w leczeniu zezów rozbieżnym naprzemiennym uzyskano zmniejszenie kątów zezu o 64%, w jednostronnych zaś – o 54%.

Najgorsze wyniki uzyskano w grupie dzieci leczonych z powodu nadczynności mięśnia prostego górnego, uzyskując zmniejszenie pionowego odchylenia oka jedynie do 50% zakresu kąta zęza (ryc. 2).

W leczeniu różnych rodzajów zęza towarzyszącego podawanie iniekcji BTA stanowi metodę terapeutyczną alternatywną do leczenia operacyjnego lub zachowawczego według metody lokalizacyjnej z hiperkorekcją pryzmatyczną. Celem wszystkich metod leczenia zęza towarzyszącego jest zarówno skorygowanie nieprawidłowego ustawienia gałek ocznych, jak i uzyskanie prawidłowego widzenia obuocznego (12). Działanie BTA na układ wzrokowy można wyjaśnić na podstawie dwóch wzajemnie uzupełniających się mechanizmów: motorycznego i sensorycznego. Po wstrzyknięciu toksyny botulinowej do nadczynnego mięśnia zewnątrzgałkowego następuje jego przejściowe porażenie i rozkurcz, co doprowadza do zmiany ustawienia, a czasem także ruchomości gałek ocznych. Stwarza to odpowiednie warunki do wykształcania się prawidłowych odruchów lokalizacyjnych oraz nowych połączeń korowych, z prawidłową korespondencją siatkówkową (1,11,12,15,22) (ryc. 3).

Trwałe i pełne wyleczenie zęza towarzyszącego to przede wszystkim skorygowanie nieprawidłowych zmian w ośrodkowym układzie nerwowym. Leczenie zęza polega na zniesieniu tłumienia, rozkojarzeniu istniejących patologicznych połączeń odruchowych z nieprawidłową korespondencją siatkówkową i stworzeniu warunków umożliwiających rozwój prawidłowych połączeń korowych z jednoczesną percepcją i odpowiednim zakresem fuzji.

Początkowy efekt wstrzyknięcia toksyny botulinowej A to zupełna zmiana ustawienia gałek ocznych, kiedy to zez zbieżny przechodzi w rozbieżny, natomiast zez rozbieżny – w zbieżny. Występuje tzw. położeniowa hiperkorekcja ustawienia oczu. Nasuwa to porównanie z leczeniem zachowawczym według metody lokalizacyjnej za pomocą hiperkorekcji pryzmatycznej (1). Różnica polega na tym, że odpowiednie obszary siatkówki pobudzone są tutaj nie wskutek działania pryzmatów, ale dzięki zmianie położenia gałki ocznej (22). Hiperkorekcja położeniowa stopniowo ustępuje po 3-4 miesiącach działania leku, pozostawiając równoległe lub prawie równoległe ustawienie oczu. Dochodzi do symetrycznych pobudzeń siatkówek obojga oczu i przesyłania prawidłowych bodźców wzrokowych do odpowiednich ośrodków wzrokowych w korze mózgowej. Umożliwia to rozwój widzenia obuocznego, który jest niezbędnym warunkiem do całkowitego wyleczenia choroby zezowej.

Wnioski

1. Zastosowanie iniekcji toksyny botulinowej A w leczeniu zezów towarzyszących poprawia ustawienie gałek ocznych, co umożliwia kształtowanie odpowiednich odruchów lokalizacyjnych z prawidłową korespondencją siatkówkową.
2. Metoda ta może znaleźć zastosowanie w leczeniu zezów zbieżnych, rozbieżnych oraz nadczynności mięśnia prostego górnego.
3. W leczeniu różnych rodzajów zęza towarzyszącego podawanie iniekcji BTA stanowi alternatywną metodę terapeutyczną do leczenia operacyjnego lub zachowawczego według metody lokalizacyjnej.

PIŚMIENNICTWO: 1. Baranowska-George T.: *Leczenie zęza ze szczególnym uwzględnieniem metody szczecińskiej*. Wydawnictwo Sylwiana, Szczecin, 1993. 2. Birch E. E., Fawcett S., Stager D.: *Why does early surgery improve stereoacuity outcome in infantile esotropia?* Journal of AAPOS, 2000, 4, 10-14. 3. Buckley E. G.: *Chemodeneration of extraocular muscles*. [W:] Tasman W. (red.): *Duan's Clinical Ophthalmology*. Lippincott, Philadelphia, 1993, 1-14. 4. Campos E. C.: *Update on strabismus and amblyopia*. Acta Ophthalmol Scand., 1995, 214, 17-24. 5. Dawson E. L., Marshman W. E., Lee J. P.: *Role of botulinum toxin A in surgically overcorrected exotropia*. Journal of AAPOS, 1999, 3 (5), 269-271. 6. Domżał T. M.: *Toksyna botulinowa w leczeniu niektórych chorób neurologicznych*. Terapia, 1998, 1, 25-27. 7. Duchan L. W.: *Changes in the electron microscopic structure of slow and fast scleral muscle fibres in the mouse after local injection of Botulinum toxin*. J. Neurol. Sci., 1971, 14, 61-74. 8. Elston J. S.: *The clinical use of botulinum toxin*. Seminars in Ophthalmol., 1988, III (4), 249-260. 9. Elston J.: *The management of blepharospasm and hemifacial spasm*. J. Neurology, 1992, 239, 5-8. 10. Gomez de Llano R. R., Rodriguez J. M., Gomez de Llano P., De Andres M. L.: *Botulinum toxin in esotropic patients up to 3 years age*. [W:] Lennenstrand G. (red.): *Update on Strabismus and Pediatric Ophthalmology*. CRC Press, Boca Raton, 1996, 25. 11. Krzystkova K. M., Kubatko-Zielińska A., Pająkowska J., Nowak-Bryg H.: *Rozpoznanie i leczenie choroby zezowej – zasady i metodyka pracy ortoptystki*. PZWL, Warszawa, 1989. 12. Krzystkova K.: *Choroba zezowa – leczenie zęza i niedowidzenia*. [W:] Orłowski W. (red.): *Okulistyka współczesna T. 2*, PZWL, Warszawa, 1986, 224-268. 13. Lee J.: *Botulinum toxin therapy for squint*. Eye, 1988, 2, 24-28. 14. Mc Neer W. K., Turkey M. G., Spencer R. F.: *Management of essential infantile esotropia with botulinum toxin A: review and recommendations*. J. Ped. Ophthalmol Strabismus, 2000, 37, 63-67. 15. Rayner S. A., Hollick E. J., Lee J. P.: *Botulinum toxin in childhood strabismus*. Strabismus, 1999, 7 (2), 103-111. 16. Robert P. J.: *Value of delayed botulinum toxin injection in esotropia in the child as first line treatment*. J. Fr. Ophthalmol., 1998, 21, 508-514. 17. Schiavio G.: *Tetanus and botulinum –B neurotoxins block neurotransmitter release by proteolytic cleavage of synaptobrevin*. Nature, 1992, 359, 832-835. 18. Schiavi C., Benedetti P., Scorolli L., Campos E. C.: *Nouve indicazioni all'uso della tossina botulinica*. Atti Soc. Oftalm. Lombarda, 1992, 47, 345-348. 19. Scott A. B., Magoon E. H., Mc Neer K. W.: *Botulinum treatment of childhood strabismus*. Ophthalmology, 1989, 97, 1434-1438. 20. Scott A. B.: *Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery*. Ophthalmology, 1992, 87, 9-10. 21. Sueng Han Han, Lew H., Jeong C. W.: *Effect of botulinum toxin A chemodeneration in sensory strabismus*. J. Ped. Ophthalmol. Strabismus, 2001, 38, 68-71. 22. Szpytma R.: *Leczenie zęza towarzyszącego metodą wstrzyknąć toksyny botulinowej A do mięśni gałkoruchowych*. Praca doktorska, Kraków, 1991.

Praca wpłynęła do Redakcji 10.04.2003 r. (265).

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Ewa Oleszczyńska-Prost
Centrum Okulistyki Dziecięcej
ul. Hertza 9
04-603 Warszawa