

نتایج دراز مدت درمان بلفارواسپاسم و همی فاسیال اسپاسم باتوکسین بوتولینوم تیپ A

دکتر محمد رضا نجفی *

خلاصه:

بلفارواسپاسم عبارتست از بسته شدن غیر ارادی و بیش از حد پلکها و همی فاسیال اسپاسم شامل انقباضات همزمان و متناوب عضلاتی است که بوسیله زوج ۷ عصبگیری شده و معمولاً از عضله اوربیکولاریس اکولی شروع و به بخش های دیگر صورت انتشار می یابند.

این اختلال جزو دیستونیای فوکال و از جمله علل ناتوانی مزمن و خصوصاً کوری فونکسیونل محسوب می شود.

درمان های داورنی سیستمیک موفقیت آمیز نبوده است. در حال حاضر تزریق توکسین بوتولینوم A (BTA) به عنوان یک درمان بسیار مؤثر و انتخابی برای اسپاستیسیته و دیستونیا مطرح است. این ماده از آزاد شدن استیل کولین جلوگیری می کند.

ما ۲۰ بیمار مبتلا به اختلال یاد شده را با این روش تحت درمان قرار دادیم. نتایج تزریق به صورت ذیل طبقه بندی گردید: نتیجه عالی بهبود بیش از ۷۵٪ در ۴۵٪، پاسخ خوب بهبودی ۸۰ - ۵۰٪ در ۳۵٪ و پاسخ متوسط بهبودی ۵۰ - ۲۵٪ در ۱۵٪ موارد و بقیه موارد (۵٪) پاسخ ناچیز بود. عوارض تزریق گذرا و چندان مهم نبودند. علائم این بیماران معمولاً در عرض ۲ - ۴ روز از بین می رفت. اکثر آنها در فواصل ۲ - ۳ ماه نیاز به تکرار دومین تزریق داشتند. این بیماران به مدت یکسال پیگیری شدند، علائمی از عود اختلال دیده نشد. با توجه به این بررسی و مطالعات مشابه، می توان بر اثر بخشی بسیار بالای BTA در درمان بلفارواسپاسم با یا بدون همی فاسیال اسپاسم تأکید نمود.

واژه های کلیدی: ایران، اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی، بلفارواسپاسم؛ همی فاسیال اسپاسم؛ دیستونی؛ اسپاستیسیته؛ توکسین بوتولینوم نوع A.

مقدمه:

اوربیکولاریس اکولی است.

بلفارواسپاسم عبارتست از بسته شدن غیر ارادی و بیش از حد پلکها است که ناشی از انقباضات مکرر عضلات صورتی اطراف چشم مخصوص بلفارواسپاسم عبارتست از بسته شدن غیر ارادی و بیش از حد پلکها و همی فاسیال اسپاسم شامل انقباضات همزمان و متناوب عضلاتی است که به وسیله زوج ۷ همان سمت عصبگیری می شوند و معمولاً از عضله اوربیکولاریس

اکولی شروع و به بخشهای میانی و تحتانی صورت و گردن انتشار می یابد. این یک بیماری مزمن عصبی است و جزو دیستونیای فوکال محسوب می شود. اتیولوژی دیستونیاها نامعلوم و احتمالاً ناشی از دیسفونکسیون عضوی عقده های قاعده ای است؛ فاکتورهای ژنتیک نیز مطرح شده است.

بلفارواسپاسم یک علت ناتوانی مزمن و شایع کوری فونکسیونل است. کارهایی از قبیل رانندگی، مطالعه، تماشای تلویزیون و حتی قدم زدن می تواند تحت الشعاع این اختلال قرارگیرند. نور زیاد باعث تشدید آن می شود. غالباً بدشکلی به علت اسپاسم های عضلات اطراف چشم به سایر عضلات صورت، فک و یا گردن هم ممکن است سرایت کند. بلفارواسپاسم گاهی همراه با سایر اختلالات مثل سندرم Meige (دیستونیای Oromandibular به علاوه بلفارواسپاسم) و پارکینسون و یا عارضه جانبی داروها دیده می شود.

بلفارواسپاسم در ابتدا ممکن است تشخیص داده نشود و پلک زدن زیاد بیمار را به حساب اختلالات سطحی چشم مثل عفونت پلک یا خشکی چشم گذاشته شود.

شروع آن معمولاً دو طرفه و بعد از ۴۰ سالگی است. سیر پیشرونده ای دارد و در زنها بیشتر دیده می شود. شیوع آن تا حدود ۵ مورد در ۱۰۰۰۰۰ جمعیت گزارش شده است.

بهبودی خودبخودی خیلی نادر است. تا قبل از ۱۹۸۰ بیشتر روی طبیعت هیجانی آن تأکید داشتند و درمان های روانپزشکی و غیر عضوی را توصیه می کردند (۲). اضطراب و افسردگی اغلب با این اختلال همراه است. در همی فاسیال اسپاسم معمولاً به جز اختلال فونکسیونل دید، تداخلی با سایر کارهای بیمار ندارد.

درمان های دارویی سیستمیک مثل آنتی کلینرژیکها، Baclofen، کلونازپام و کاربامازپین به طور گسترده ای مصرف می شد، ولی موفقیت آمیز نیست.

درمان های جراحی از قبیل کندن عصب صورتی یا قطع عضله Orbicularis ممکن است مؤثر باشد ولی با توجه به عارضه آن در موارد محدودی بکار می رود (۳).

توکسین بوتولینوم A (BTA) در حال حاضر به عنوان یک درمان بسیار مؤثر و انتخابی برای اسپاستیسته و دیستونیا مطرح است.

BTA یکی از ۸ توکسین اختصاصی که به وسیله Clostridium botulinum به دست می آید. توکسین بوتولینوم یک پروتئین دو زنجیره ای با وزن مولکولی ۱۴۰۰۰۰ است. این توکسین علت سندرم بالینی بوتولیسم است که باعث فلج شل پیشرونده عضلانی می شود (۴).

اولین بار در دهه ۱۹۲۰ توکسین نوع A به شکل نسبتاً خالصی تغلیظ گردید.

در دهه ۱۹۴۰ کوشش هایی جهت استفاده از آن در جنگ افزارهای بیولوژیک صورت گرفت. در ۱۹۴۶ توکسین نوع A به شکل خالصی تصفیه گردید. نخستین بار در دهه ۱۹۷۰ به وسیله Scott از تزریق موضعی BTA جهت درمان استرابیسم در پستانداران استفاده شد. سپس در ۱۹۷۸ برای درمان استرابیسم انسان به کار رفت. از آن به بعد در درمان دیستونیای اکولار و همی فاسیال اسپاسم مطرح شد (۵).

محل اثر BTA در ناحیه اتصال عصب به عضله و مانع آزاد شدن استیل کولین می گردد و به عبارتی یک دنرواسیون شیمیایی موقت ایجاد می کند. به همین علت بعد از ۳ ماه یا بیشتر درمان بایستی تکرار شود. این شیوه

درمان بی‌ضرر بوده و به طور سرپائی انجام می‌گیرد. عوارض جانبی آن گذرا بوده و در ۱۰٪ موارد گزارش شده است (۶). با توجه به مراتب یاد شده و نیز فقدان بررسی نتایج دراز مدت این نوع درمان در بیماران ایرانی، ضرورت انجام این تحقیق بیش از پیش احساس می‌شد. هدف عمده این مطالعه بررسی میزان اثر بخشی BTA در درمان ۲۰ بیمار مبتلا به بلفارواسپاسم با یا بدون همی فاسیال اسپاسم است.

مواد و روشها:

این یک مطالعه توصیفی و آینده‌نگر می‌باشد. ۲۰ بیمار با تشخیص بلفارواسپاسم اساسی خوش خیم (Blepharospasm Benign Essential) اکثراً دو طرفه در بخش الکترونورودیاگنوستیک بیماران الزهرا(س) در فواصل سالهای ۷۷ - ۱۳۷۵ تحت درمان تزریق توکسین بوتولینوم قرار می‌گرفتند. تزریقات یاد شده با استفاده از ویال‌های ۵۰۰ واحدی Dysport

(C.botulinum type A toxin - haemagglutinin complex)

حتویات هر ویال با ۲/۵ cc محلول تزریقی سدیم کلراید 0.9% حل می‌شد. به این ترتیب هر ۱cc این محلول حاوی ۲۰۰ واحد بود. علاوه بر Dysport، فراورده دارویی دیگر به اسم Botox نیز وجود دارد که به علت عدم دسترسی در این مطالعه استفاده نشد.

دوزاژ اولیه در درمان بلفارواسپاسم دو طرفه، ۱۲۰ واحد در هر چشم بود. بعد از تمیز کردن پوست اطراف هر چشم با الکل، تزریقات مطابق شکل ۱ به صورت زیر جلدی با استفاده از یک سرنگ انسولین صورت می‌گرفت. یک دوز ۲۰ واحدی (0.1ml) در سمت داخل و ۴۰ واحدی (0.2 ml) در سمت خارج؛ در ناحیه محل اتصال قسمت‌های پره سپتال و اوربیتال

عضلات اوربیکولاریس اکولی فوقانی و تحتانی هر چشم تزریق می‌شد به منظور جلوگیری از تزریق توکسین به داخل عضله بالابرنده پلک؛ بایستی جهت تزریق در پلک فوقانی دور از مرکز باشد (شکل ۱). ضمناً در موارد محدودی که بلفارواسپاسم با همی فاسیال اسپاسم همراه بود، برحسب نیاز بین ۴۰ - ۲۰ واحد در گروه عضلانی Buccolabial به تفکیک عضله مبتلا تزریق اضافه انجام می‌شد.

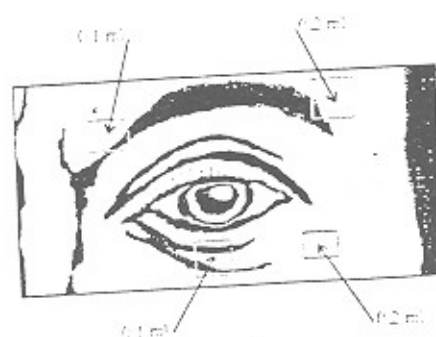
تزریقات هر ۳ - ۲ ماه یکبار برحسب نیاز بیمار تکرار می‌گردید. البته تزریقات بعدی با کاهش دوزاژ (۸۰ واحد در هر چشم) و با حذف تزریق در ناحیه تحتانی - داخلی چشم همراه بود. در بلفارواسپاسم یکطرفه، تزریق محدود به سمت مبتلا بود.

دوزهای تجویز شده برای تمامی سنین تقریباً یکسان بود. بیماران با همی فاسیال اسپاسم همانند بلفارواسپاسم یکطرفه درمان می‌شدند.

نتایج:

از میان ۲۰ بیمار یاد شده، ۱۳ زن و ۷ مرد بودند. سن متوسط آنها ۵۰ سال ($SD \pm 12$) بود. ۱۶ مورد بلفارواسپاسم ایدیوپاتیک و ۴ مورد همراه با همی فاسیال اسپاسم بودند. متوسط زمان گرفتاری آنها حدود ۲۰ ماه بود. هر بیمار بر اساس الگوی تزریق استاندارد، ۱۲۰ واحد در هر چشم دریافت می‌نمود. نتایج تزریق به صورت ذیل طبقه بندی گردید.

نتیجه عالی منظور بهبودی بیش از ۷۵٪ در ۴۵٪ موارد داشتیم. پاسخ خوب بهبودی بین ۷۵٪ - ۵۰٪ در ۳۵٪ و پاسخ متوسط بهبودی ۵۰٪ - ۲۵٪ در ۱۵٪ موارد و بقیه موارد (۵٪) شامل کسانی می‌شدند که پاسخ ناچیز و یا بدون جواب بود. عوارض تزریق BTA



شکل ۱

اکثر در جنس مؤنث است. درمان‌های دارویی در این نوع دیستونیا کمتر نتیجه بخش است. این مسأله در مورد دیستونیای چشمی نیز صادق است. از زمانی که تزریق موضعی توکسین بوتولینوم A رایج گردید حدود ۸۰٪ اینها به طور اساسی بهبود یافتند. البته در تعدادی از اینها مدت زمان فقدان علامت، ۳-۲ ماه بیشتر طول نکشید ولی ضعف ایجاد شده در عضله اوربیکولاریس اکوتی در حدی بود که باعث بازماندن چشم مبتلا می شد (۷). تکرار تزریقات در این بیماران، لازم و باعث تداوم بهبودی می شد. در مطالعه John & Elston کلیه بیماران حداقل به سه بار تزریق نیاز داشتند (۸ و ۴). در حالیکه در این بررسی نیاز به سومین تزریق تنها در دو مورد آنهم در سه ماهه سوم بود. یکی از جنبه‌های جالب توجه درمان BTA مسأله مدت زمان بهبودی و پاسخ به درمان است که متکی به عوامل چندی است و از جمله آنها می توان به میزان دوز، اندازه عضله، فعالیت عضله، نقش توانبخشی و... اشاره نمود.

تزریق BTA در نزدیکی صفحه پایانی محرکه (motor end plate) با نتایج بهتری نسبت به تزریق BTA در درون عضله همراه بوده است. تزریقاتی که ما انجام می دهیم غالباً در داخل توده عضلانی است. هر چند اثرات الکتروفیزیولوژیک BAT طولانی بر اثر

در این بیماران شامل افتادگی پلک، دوبینی، اشک ریزش، کراتیت و تورم پلک بود که گذرا و بعد از گذشت ۲-۱ هفته بهبودی می یافتند. در یک مورد به علت تزریق نامناسب و یا احتمالاً دوز زیاد یک پتوز طولانی مدت و عمیق ایجاد نمود.

علائم این بیماران در عرض ۴-۲ روز حداکثر ۲ هفته از بین می رفت. ۳ بیمار به علت عدم مراجعه از مطالعه خارج شدند. از بین ۱۷ بیمار در ۱۲ مورد نیاز به تکرار دومین تزریق در فواصل ۳-۲ ماه بود. ۵ بیمار به علت بهبودی کامل نیاز به تزریق دوباره نداشتند، همچنین در ۲ مورد سومین تزریق در سه ماهه سوم صورت گرفت. علت تکرار تزریقات، برگشت علائم و یا ناکافی بودن پاسخ به درمان بود.

مدت پی گیری این بیماران حدود یکسال به طول انجامید. در این مدت علائمی از عود اختلال (در بیش از ۸۵٪ موارد) مشاهده نگردید.

بحث:

در این مطالعه بیماران بلغارواسپاسم ایدیوپاتیک با یا بدون همی فاسیال اسپاسم قرار داشتند که مشکل آنها از دهه‌های چهارم و پنجم زندگی شروع شده بود. در این دوران میزان بروز دیستونیای Oromandibular بالا و

2 - Mark Hallett. MD , and Robert B. Daroff, MD Blepharospasm : Report of a workshop ; Neurology 1996; 46 : 1213-1218.

3 - Auger RG . Pipgras PG, (1987) Microvascular decompression of the facial nerve for hemifacial spasm : clinical and electrophysiological observations . Neurology 31: 346-350.

4 - John S Elston. Long-term results of Treatment of idiopathic blepharospasm with botulinum toxin injections ; British Journal of Ophthalmology , Sep . 1987 Vol 71, No.9.Pages 664-668.

5 - Barry Rawicki MD: the Use of Botulinum toxin in the management of spasticity , A CLINICAL MONOGRAPH PP: 1-2, 1995.

6 - Domzal - TM: BTX in the Treatment of focal Dystonia Neurol-Neurpsychi- Pol 1998, 32 Suppl 1: 35-44.

7 - Freuh BR, Felt DP . Wonjo TH , Musch DC. Treatment of blepharospasm with botulinum Toxin . Arch Ophthalmol 1984; 102 : 1464-8.

8 - Elston JS. Ross- Russell RW . Effects of treatment with botulinum toxin on neurogenic blepharospasm Br Med J

9 - Nussgens- Z ; Roggenkamper - P; comparison of tow botulinum - toxin

بالینی آن است از این نظر هیچکدام از بیماران ما بررسی نشدند.

مسئله ایجاد مقاومت نسبت به توکسین تزریقی هر چند نادر ولی از جمله علل شکست درمان محسوب می‌شود. در این رابطه سنتز آنتی بادی‌ها بر علیه توکسین و جوانه زدن نرونهاي حرکتی (Excessive Sprouting) مطرح شده است (۲۰۹). احتمالاً ۱-۲ مورد پاسخ ناچیز و یا عدم پاسخ در مطالعه ما به همین علت باشد. فوآوردهای BTA به دو صورت ویال‌های Dysport و Botox عرضه می‌شود. در ایران نوع Dysport در دسترس است. هر چند عارضه قابل ملاحظه‌ای دیده نشد. ولی در مطالعات دیگران عوارض جانبی خصوصاً افتادگی پلک در Dysport نسبت به Botox بیشتر بوده است (۱۰). در مقایسه نتایج این بررسی (علیرغم محدود بودن تعداد بیماران) با مطالعات مشابه می‌توان به این نتیجه کلی رسید که میزان اثر بخشی BTA در درمان بلفارواسپاسم و همی فاسیال اسپاسم بالا است و خصوصاً با تکرار تزریق، آثار بهبودی پایدارتر بارزتر خواهد شد.

البته باید اضافه نمود که مطالعه کافی در مورد اثر بخشی این دارو در کنترل دیستونیای اکولار ثانویه به سایر اختلالات نظیر بیماری پارکینسون، فلج فوق هسته پیشرونده و... به عمل نیامده و مطالعات Johns Elston هم در این زمینه رضایت بخش نبوده است (۴).

کتابنامه :

1 - Grandas F, Elston JS, Quinn NP, Marsden CD (1988) Blepharospasm : a review of 264 patients . J Neurol. Neurosurg Psychiatry 51: 767-772.

1985 : 290 : 1857-9.

10 - Duchen LW. An electron microscopic study of the changes induced by botulinum Toxin in the motor end - plates of slow and fast skeletal muscle fibers in the mouse . J Neurol Sci 1971 ; 14 -160 .

preparations in the treatment of essential blepharospasm ; Graefes - Arch - Clin - Exp - Ophthalmol-1997 Apr ; 235(4): 197-9.