

Botulinum Toksin Uygulaması Sonrasında Görülen Nadir Bir Yan Etki: Yüz Kaslarında Atrofi

A Rare Side Effect After Botulinum Toxin Application: Atrophy of the Facial Muscles

Mahmut Bilal ÇAMAN, Yasemin ÜNAL, Semai BEK, Gülnihal KUTLU

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Muğla

Öz

Hemifasial Spazm sıklıkla tek taraflı olarak, fasial kasların periyodik klonik ya da tonik kasılmalarıyla seyreden, kronik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Tedavisinde karbamazepin, klonazepam, sinir bloğu, miyektomi, fasial sinir nöroktomi, nöroşürüj mikrovasküler dekompresyon ve botulinum toksin uygulaması sık tercih edilen yöntem ve ajanlar olarak sıralanabilir. Botulinum toksin uygulaması; etki süresinin daha uzun olması, uygulanması kolay ve yan etki profilinin daha iyi olması sebebiyle medikal tedaviye göre daha fazla tercih edilmektedir. Botulinum toksini kaslarda paralizisi meydana getirir. Bu etkisini doz bağımlı olarak terminal membrandan asetilkolin salınımını inhibe ederek gösterir. Botulinum toksin uygulamasının nadir görülen bir yan etkisi de uygulanan kaslarda meydana gelen atrofidir. Atrofi gelişim mekanizmaları hakkında kesin bir veri olmamakla birlikte bu etkinin kronik uygulamalar ile gerçekleştiği bilinmektedir. Bunun yanında kas lifi tipi, schwann ve satelit hücre sayısı, mitokondriyel mekanizmalar, kastaki kan perfüzyonu gibi faktörler atrofi gelişim riski açısından değerlendirilmiştir. Sunmuş olduğumuz bu olguda kronik botulinum toksin uygulamaları sonrasında yüz kaslarında atrofi gelişen bir hasta ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Atrofi, Botulinum Toksini, Hemifasial Spazm

Abstract

Hemifacial Spasm is often described as a chronic disease that occurs unilaterally with periodic clonic or tonic contractions of the facial muscles. Carbamazepine, clonazepam, nerve block, myectomy, facial nerve neuroctomy, neurosurgical microvascular decompression and botulinum toxin application may be listed as the preferred methods and agents for treatment. Botulinum toxin application is preferred more than medical treatment because it has longer duration of effect, easier to apply and better side effect profile. Botulinum toxin causes paralysis in muscles. This effect is dose-dependent by inhibiting the release of acetylcholine from the terminal membrane. A rare side effect of botulinum toxin application is atrophy, which occurs in applied muscles. Although there is no definitive data on the mechanisms of atrophy development, it is known that this effect occurs with chronic applications. In addition, muscle fiber type, schwann and satellite cell count, mitochondrial mechanisms, and blood perfusion in the muscle were evaluated for the risk of developing atrophy. In this case, a patient who developed atrophy in the facial muscles after chronic botulinum toxin administration was discussed.

Keywords: Atrophy, Botulinum Toxin, Hemifacial Spasm

Giriş

Hemifasial Spazm sıklıkla tek taraflı olarak, fasial kasların periyodik klonik ya da tonik kasılmalarıyla seyreden, kronik seyirli bir hastalıktır. Tedavisinde medikal ajanlar ve cerrahinin yanında botulinum toksin uygulaması sık tercih edilen bir yöntemdir. Botulinum toksini paralizisi etkisini doz bağımlı olarak, gösterir. Paralizinin sebebi terminal membrandan asetilkolin salınımının inhibe edilmesidir. Botulinum toksin uygulamasının nadir görülen bir yan etkisi de kaslarda meydana gelen atrofidir. Atrofi gelişim mekanizmaları hakkında kesin bir veri olmamakla birlikte bu etkinin kronik uygulamalar sonunda gerçekleştiği bilinmektedir. Atrofi gelişimi açısından risk faktörü olarak uygulanan toksin türü ve dozu, uygulama sıklığı, hastanın yaşı, uygulama yeri gibi faktörler

irdelenmiştir. Sunmuş olduğumuz bu olguda kronik botulinum toksin uygulamaları sonrasında yüz kaslarında atrofi gelişen bir hasta ele alınmıştır.

Olgu

Kırk dokuz yaşında kadın hasta; yüzünde kasılmalar olduğunu söyleyerek Botulinum toksin uygulaması talebiyle hastanemiz nöroloji polikliniğine başvurdu. Özgeçmişinde Hemifasial Spazm dışında bilinen kronik hastalığı yoktu. Venlafaksin dışında ilaç kullanmıyordu. Boyu 162 cm, kilosu 73 kg, vücut kitle endeksi 27.8 idi. Klonik Hemifasial Spazm tanısı ile başka bir merkezde on iki yıldan bu yana Botulinum toksin uygulaması yapıldığı öğrenildi. Botulinum toksin uygulanma sıklığı altı ayda birdi. Botulinum toksini öncesinde hastanın iki yıl karbamazepin tedavisi aldığı fakat yan etki sebebiyle bırakıldığı öğrenildi. Hastanın yapılan muayenesinde sağ yüz yarısı ve boyun sağ bölümünde; m. frontalis, m. orbicularis oculi, m. temporalis, m. orbicularis oris, m. zygomaticus majör ve minör, m. risorius, m. Platysma ve m. sternocleidomastoideus kaslarını içerecek şekilde atrofi izlendi (Resim 1 ve 2). Birkaç yıldır atrofinin var olduğu ve Botulinum toksin enjeksiyonuna devam edildiği öğrenildi. Spazm bulgusu izlenmedi. Detaylı anamnez alındığında şu anda spazmlarının olmadığı, hastalık başlangıcında olan

Mahmut Bilal ÇAMAN	ORCID No 0000-0001-7956-5677
Yasemin ÜNAL	0000-0002-6110-9558
Semai BEK	0000-0003-4913-976X
Gülnihal KUTLU	0000-0002-9325-4151
Başvuru Tarihi / Received:	12.06.2020
Kabul Tarihi / Accepted :	17.07.2020
Adres / Correspondence :	Mahmut Bilal ÇAMAN
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Muğla	
e-posta / e-mail :	mbilalcaman@gmail.com

yakınmalarından bahsettiği anlaşıldı. Kendisine aralıklı olarak Botulinum toksin uygulaması gerektiği söylendiği için düzenli uygulama yaptırdığı anlaşıldı. Botulinum toksin uygulaması yapılmayarak hasta takibe alındı.



Resim 1. Hastanın yapılan muayenesinde sağ yüz yarısı ve boyun sağ bölümünde; m. frontalis, m. orbicularis oculi, m. temporalis, m. orbicularis oris, m. zygomaticus majör ve minör, m. risorius, m. Platysma ve m. sternocleidomastoideus kaslarını içerecek şekilde gözlenen atrofi

hakkında kesin ve yeterli veri yoktur. Atrofi gelişimi açısından risk faktörü olarak uygulanan toksin türü ve dozu, uygulama sıklığı, hastanın yaşı, uygulama yeri gibi faktörler irdelenmiştir.



Resim 2. Hastanın yapılan muayenesinde sağ yüz yarısı ve boyun sağ bölümünde; m. frontalis, m. orbicularis oculi, m. temporalis, m. orbicularis oris, m. zygomaticus majör ve minör, m. risorius, m. Platysma ve m. sternocleidomastoideus kaslarını içerecek şekilde gözlenen atrofi

Tartışma

Hemifasial Spazm sıklıkla tek taraflı olarak, fasial kasların periyodik klonik ya da tonik kasılmalarıyla seyreden, kronik bir hastalıktır (1). Tedavisinde karbamezapin, klonezapam, orfenedrin, sinir bloğu, miyektomi, fasial sinir nöroktomi, nöroşirurjik mikrovasküler dekompresyon ve botulinum toksin uygulaması sık tercih edilen yöntem ve ajanlardır. Botulinum toksin uygulaması medikal tedaviye göre daha fazla tercih edilmektedir. Bunun başta gelen nedenleri daha uzun etkili, uygulanması kolay ve yan etki profili daha iyi olmasıdır (1).

Botulizmin tanınması 18. yüzyıla kadar dayanırken, bu tabloya sebep olan Botulinum toksininin klinikte kullanımı 1980 yılında ilk kez Scott tarafından önerilmiş ve şaşılık cerrahisi yerine bir alternatif olarak sunulmuştur (2). Botulinum toksini paralizisi etkisini terminal membrandan asetilkolin salınımını inhibe ederek oluşturur ve bu etki doz bağımlıdır. Paralizisi etkisi 5-7 günde en yüksek düzeye ulaşırken geriye dönüşü 6-9 aylık bir süreçtir (1). Botulinum toksin uygulamasının nadir görülen bir yan etkisi kaslarda meydana gelen atrofidir. Kas atrofisi, tekrarlayıcı botulinum toksin uygulamasından sonra görülebilen kronik bir yan etki olmakla birlikte atrofi gelişim mekanizmaları

Kullanılan Botulinum Toksin alt tipinin atrofi gelişimi üzerine etkili olduğu iddia edilmiştir. Botulinum toksininin 8 alt tipi (Botulinum nörotosin A-G) olmakla birlikte son yıllarda yeni bir alt tip daha tanımlanmıştır (3). Klinik kullanım için A,B,C alt tipleri uygun bulunmakla birlikte yaygın olarak A ve B alt tipleri kullanılır. (3,4) A alt tipinin B'ye göre daha uzun etkili olduğu gösterilmiştir. Amjad ve ark.'nın yaptığı bir çalışmaya göre A alt tipi ile B'ye oranla daha fazla kas atrofisi gelişmiştir (5). Sunmuş olduğumuz olguda tüm enjeksiyonlarda Botulinum Toksin-A kullanılmıştır.

Botulinum toksinine bağlı paralizisi sonrasında gelişen rejenerasyonda IGF-1'in rolü büyüktür (6). IGF-1 ekspresyonunda östrojen önemli bir etkidir. Premenopozal kadınlarda hormon tedavisi almayan postmenopozal kadınlara oranla IGF-1 ekspresyonu daha fazla olduğu için rejenerasyonun daha fazla olacağı ve atrofünün daha az olacağı öngörülmektedir (7). Hastamızda atrofi gelişimi premenopozal dönemde gelişmiştir. Postmenopozal dönemde atrofi gelişme riski daha fazla olsa da premenopozal dönemde de kronik botulinum toksini uygulaması ile kas atrofisi görülebilmektedir.

Schwann hücrelerinin yine rejenerasyonda etkili olduğu iddia edilmiştir (6). Botulinum toksin A'nın asetilkolin salınımını bloke ederek asetilkolin miktarını azalttığı, bunun da schwann hücrelerinde

proliferasiyona sebep olan neurogulin-1'i arttırdığı bilinmektedir (8). Örneğin ileri yaş gibi schwann hücre sayısını azaltan etmenlerin kaslarda atrofi gelişimine sebep olabileceği düşünülmüştür (9). Kas kitlesi ve kuvvetin elli yaş üzerinde azalmaya başladığı bilinmektedir. Her ne kadar ileri yaşlarda azalan kas kitlesine bağlı olarak atrofi riski artsa da olgumuzda olduğu gibi orta yaş ya da daha erken yaşlarda da görülebileceği akılda tutulmalıdır.

Kas lifi tipi de rejenerasyon açısından önemlidir. İskelet kasları tip-1, tip-2a ve tip-2b olmak üzere 3 tip kas lifinden oluşur (10). Tip-1 lifler yavaş lifler olarak da adlandırılır ve Tip-2b lifleri ile karşılaştırıldığında daha iyi rejenerasyon olma eğilimindedirler. Fortuna ve ark.'nın yaptığı bir çalışmaya göre vastus medialis kasına göre daha fazla oranda Tip-2b lifi içeren vastus lateralis kası botulinum toksin uygulaması sonrasında daha fazla atrofiye uğramıştır (11). Bir kastaki tip-1 lif yoğunluğu erkek cinsiyette fazla iken, obez bireylerde daha düşüktür (12,13). Buradan çıkan sonuç; kadınlara göre erkeklerde, obez bireyler için daha düşük kilolu bireylerde botulinum toksin uygulaması sonrasında atrofi gelişme olasılığı daha düşüktür. Kadın cinsiyet, olgumuz için atrofi gelişimi açısından risk faktörü olarak düşünülmüştür. Hastamızın obezite sınırında olması yine riski arttırıyor olabilir.

Kas içcikleri duyuşsal bir organdır ve çizgili kastan oluşurlar. Yeri, sayısı ve derinliği kas grupları arasında farklılık gösterir. Boyun kasları, omuz kuşağı ile karşılaştırıldığında daha fazla kas içciğine sahiptir. Üst ekstremitede proksimal yerleşimli kaslarda distale göre daha fazla kas içciği bulunmaktadır. Alt oksipital kaslarda yüzeysel olarak yerleşmişken, torasik, bel ve sakral bölge kaslarında daha derine yerleşmişlerdir. Sayı olarak daha fazla ve yerleşim olarak yüzeysel yerleşimli kas içciğine sahip kasların daha fazla atrofiye uğrama riski olduğu düşünülmektedir (6).

Tekrarlayan botulinum toksin uygulamaları sırasında hastaların atrofi gelişimi açısından takip edilmesi ve gereğinde enjeksiyonlara ara verilmesi, toksin dozunun azaltılması, uygulama sırasında

soğuk kompresyon yapılması ve enjeksiyon aralığının arttırılması kalıcı atrofi gelişimini önleyebilir. Ayrıca her uygulama öncesinde semptomların sorgulanması ve gereksiz enjeksiyonlardan kaçınılması önem arz etmektedir.

Hasta Onamı: Hasta onamı 25.02.2019 tarihinde alınmıştır.

Kaynaklar

1. Aydın P, Çakmakçı Ş. Blefarospazm ve hemifasiyal spazm tedavisinde botulinum toksin uygulaması. T Klin Oftalmoloji. 2000;9:122-6.
2. Scott AB. Botulinum toksin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. Ophthalmology. 1980;87:1044-9.
3. Zhang S, Masuyer G, Zhang J. et al. Identification and characterization of a novel botulinum neurotoxin. Nat Commun. 2017;8:14130.
4. Bentivoglio AR, Del Grande A, Petracca M, Ialongo T, Ricciardi L. Clinical differences between botulinum neurotoxin type A and B. Toxicon. 2015;107:77-84.
5. Amjad F, Pagan F, Lax A, Moussa C. A comparison of muscular atrophy between botulinum toxin types A and B. (abstract) Mov. Disord. 2017;32(suppl 2).
6. Salari M, Sharma S, Jog MS. Botulinum toxin induced atrophy: An uncharted territory. Toxins. 2018;10(8):313.
7. Ahtaiainen M, Pöllänen E, Ronkainen PHA, et al. Age and estrogen-based hormone therapy affect systemic and local IL-6 and IGF-1 pathways in women. Age. 2012;34:1249-60.
8. Marinelli S, Vacca V, Ricordy R, et al. The Analgesic Effect on Neuropathic Pain of Retrogradely Transported botulinum Neurotoxin A Involves Schwann Cells and Astrocytes. PLoS ONE. 2012;7:e47977.
9. Luff AR. Age-associated changes in the innervation of muscle fibers and changes in the mechanical properties of motor units. Ann N Y Acad Sci. 1998;854:92-101.
10. Ciciliot S, Rossi AC, Dyar KA, Blaauw B, Schiaffino S. Muscle type and fiber type specificity in muscle wasting. Int J Biochem Cell Biol. 2013;45:2191-9.
11. Fortuna R, Aurélio Vaz M, Rehan Youssef A, Longino D, Herzog W. Changes in contractile properties of muscles receiving repeat injections of botulinum toxin (Botox). J Biomech. 2011;44:39-44.
12. Altuwajri S, Lee D, Chuang K, et al. Androgen receptor regulates expression of skeletal muscle-specific proteins and muscle cell types. Endocrine. 2004;25:27-32.
13. Hickey MS, Carey JO, Azevedo JL, et al. Skeletal muscle fiber composition is related to adiposity and in vitro glucose transport rate in humans. Am J Physiol. 1995;268:453-7.