

# Operativno liječenje strabizma nakon primjene botulin toksina kod distiroidne orbitopatije

## Strabismus surgery after application of botulinum toxin in dysthyroid orbitopathy

Višnja Mrazovac<sup>1\*</sup>, Sanja Perić<sup>1</sup>, Snježana Kaštelan<sup>2</sup>

**Sažetak.** Promjene na očnim mišićima predstavljaju velik problem kod bolesnika s distiroidnom orbitopatijom. Prilikom dijagnostike i njihovog liječenja potrebna je suradnja oftalmologa i endokrinologa, ali i drugih specijalista, kao i dobar odnos s bolesnikom. Istovremeno s liječenjem osnovne bolesti započinje se i konzervativno oftalmološko liječenje (korekcija refrakcijske anomalije, vježbe mišića, okluzija oka, primjena prizmi). Zbog nastalih dvoslika pristupa se primjeni botulin toksina čije je djelovanje ograničeno (3 do 6 mjeseci), stoga se kod 42 - 50% bolesnika mora učiniti kirurški zahvat, pri čemu se rade klasične operacije strabizma (slabljenje mišića u hiperfunkciji, odnosno jačanje mišića u hipofunkciji). Za rezidualni kut otklona primjenjuju se prizmatska stakla.

**Ključne riječi:** botulin toksin, distiroidna orbitopatija, kirurgija strabizma

**Abstract.** Changes in the eye muscles are a great problem in patients with dysthyroid orbitopathy. During diagnosis and treatment of such patients a cooperation between ophthalmologist, endocrinologist and other specialists, as well as a good relationship with the patient, is required.

Simultaneously with the treatment of the underlying disease, the ophthalmologists begin with the conservative treatment (correction of refractive anomalies, muscle exercises, patches, application of the prism). Because of appearance of diplopia, which is a great problem to the patient, botulin toxin is applied. Its effect is limited to 3-6 months. That's why 42-50% of patients should undergo surgery, during which classical operations of strabismus is performed (weakening of the muscles in hyperfunction and strengthening muscles in hypofunction). For residual angle of squint prismatic glass is applied.

**Keywords:** botulinum toxin, dysthyroid orbitopathy, strabismus surgery

<sup>1</sup>Klinika za očne bolesti  
Medicinskog fakulteta u Zagrebu,  
KBC Zagreb

<sup>2</sup>Odjel za očne bolesti, KB Dubrava

Prispjelo: 10. 9. 2009.  
Prihvaćeno: 11. 11. 2009.

Adresa za dopisivanje:  
**\*Mr. sc. Višnja Mrazovac, dr. med.**  
Klinika za očne bolesti,  
KBC Zagreb,  
Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb  
*e-mail:* visnja.mrazovac@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

## UVOD

Distiroidna orbitopatija je autoimuna bolest koja je često udružena s poremećajem rada štitne žlijezde. S obzirom na to da je oko 10% bolesnika eutiroidno, postoji dvojba o definitivnoj povezanosti između zahvaćenosti oka i bolesti štitnjače. Salvi i suradnici opsežnim su imunološkim testiranjem dokazali nazočnost poremećaja štitne žlijezde u gotovo svim slučajevima. Bolest češće zahvaća žene, ali se javlja i kod muškaraca. Važni čimbenici

Distiroidna orbitopatija je autoimuna bolest često udružena s poremećajem rada štitne žlijezde. Čimbenici rizika su pušenje, pretjerana tjelesna težina, povišen krvni tlak, šećerna bolest i druge autoimune bolesti. Promjene na očima zahvaćaju vjeđe, očne mišiće i orbitalno masno tkivo. Na vjeđama se najčešće nalazi proširenje vjeđnog rasporka ili retrakcija vjeđa. Promjene u masnom tkivu i mišićima uzrokuju egzoftalmus.

rizika su pušenje, pretjerana tjelesna težina, povišen krvni tlak, šećerna bolest i druge autoimune bolesti. Promjene na očima zahvaćaju vjeđe, očne mišiće i orbitalno masno tkivo. Na vjeđama se najčešće nalazi proširenje vjeđnog rasporka ili retrakcija vjeđa. Edem vjeđa, ukoliko se javlja, izraženiji je ujutro, a tijekom dana se smanjuje. Zbog promjena u masnom tkivu i mišićima dolazi do egzoftalmusa (pomaka očne jabučice prema van)<sup>1</sup>.

U ranoj (akutnoj) fazi na mišićima može nastati edem, povećana tenzija i smanjenje elasticiteta s posljedičnim poremećajem pokretljivosti. U kasnijoj (kroničnoj) fazi mišićne niti zamjenjuju se vezivnim tkivom. Uslijed autoimunih zbivanja u mišićima dolazi do povećanja kiselih mukopolisaharida koji brzo i jako vežu vodu, što može biti uzrok naglih i dramatskih egzoftalmusa. U toj fazi promjenjiv je poremećaj motiliteta koji bolesnik doživljava kao smetnje vida ili izrazite dvoslike. U akutnoj (dinamičkoj) fazi bolesti primjena kortikosteroida ima protuupalni, imunosupresorski i inhibitory učinak, dok primjena botulin toksina sprječava kontrakturu mišića u neželjenom položaju<sup>1</sup>.

Kad liječenje kortikosteroidima i radioterapijom ne daje zadovoljavajuće rezultate, pristupa se ko-

štanoj dekompresiji orbite kojom se postiže širenje struktura orbite u okolne sinuse. U kroničnoj (statičkoj) fazi dolaze do izražaja posljedice bolesti koje se najčešće liječe operativnim zahvatom. Histološki, u mišiću se nalaze nespecifični infiltrati limfocita, a ako poremećaj dugo traje, dolazi do razvoja fibroze. Najčešće je zahvaćen *m. rectus inferior*, s posljedičnim ograničenjem elevacije, bez poznatog razloga i obrazloženja zašto je upravo taj mišić najčešće promijenjen. Po učestalosti promjena slijedi *m. rectus medialis*, dok su *m. rectus superior* i *m. rectus lateralis* zahvaćeni rjeđe<sup>2</sup>.

Pojavu deficita u djelovanju nekog ekstraokularnog mišića nazivamo paralitičkim, odnosno pseudoparalitičkim strabizmom. Dominantan subjektivni simptom je diplopija. Da bi izbjegao dvoslike, bolesnik krivi glavu, pa govorimo o kompenzatornom položaju glave<sup>1</sup>.

## BOTULIN TOKSIN

*Clostridium botulinum* toksin tipa A blokira neuromuskularnu provodljivost vežući se na receptorska mjesta ili na motoričke terminale živaca, inhibirajući oslobađanje acetilkolina. Iako je mišić nakon injiciranja botulin toksina gotovo potpuno paraliziran, on reagira na izravnu stimulaciju ili aplikaciju acetilkolina u neuromuskularno čvorište. Botulin toksin ne utječe na zalihe acetilkolina, na broj sinaptičkih vrećica, niti na ultrastrukturu živčanih završetaka te ne blokira ulazak kalcija u živčane završetke. Injiciran intramuskularno u terapijskim dozama, izaziva lokalnu mišićnu paralizu na osnovi kemodenervacije. Slabost je reverzibilna jer reinervacijom živac vraća svoju funkciju<sup>3,4</sup>. Prije primjene botulin toksina treba dobro poznavati anatomiju odgovarajućeg područja, kao i promjene postojećih anatomskih odnosa u slučaju prethodnih operativnih zahvata<sup>4</sup>. Kontraindikacije za primjenu botulin toksina su preosjetljivost na neki od sastojaka, generalizirane smetnje mišićne aktivnosti (npr. *miastenia gravis*), istovremena primjena aminoglikozidnih antibiotika ili spektinomocina, prisutnost infekcije na mjestu ili oko mjesta iniciranja, poremećaji krvarenja bilo kojeg tipa, uzimanje antikoagulantne terapije, trudnoća i dojenje. U slučaju istovremene primjene mišićnih relaksansa mora se pratiti

stanje bolesnika i u slučaju potrebe smanjiti početnu dozu relaksansa<sup>3</sup>.

Nuspojave primjene botulin toksina mogu se opaziti zbog injiciranja na krivo mjesto, što dovodi do paralize susjednih grupa mišića. Visoke doze mogu uzrokovati paralizu udaljenijih mišića od mjesta injiciranja. U liječenju blefarospazma najčešće opisane nuspojave su: spuštanje kapka, suženje, suhe oči, stalno otvorene oči i fotofobija<sup>5</sup>. Rijetke su nuspojave uvrnutog ili izvrnutog kapka, keratitisa te dvostrukih slika. Do sada nisu zabilježeni slučajevi sistavne toksičnosti zbog slučajne primjene botulin toksina bilo injekcijom ili peroralno. Nakon injiciranja botulin toksina neki udaljeniji mišići mogu pokazivati povećano elektrofiziološko drhtanje koje nije povezano s kliničkom slabosti ili drugim oblicima elektrofizioloških abnormalnosti<sup>3,4,6</sup>.

#### PRIMJENA BOTULIN TOKSINA KOD STRABIZMA U SKLOPU DISTIROIDNE ORBITOPATIJE

Injiciranje botulin toksina, kao alternativa kirurškoj intervenciji u strabizmu, studiozno se proučava više od 30-ak godina. Jedan od prvih liječnika koji je započeo istraživanja u tom području je Alan B. Scott<sup>7</sup>. Botulin toksin tip A koristi se u liječenju akutne i kronične faze paralitičkog strabizma, konvergentnog strabizma u dječjoj dobi, distiroidne orbitopatije, periokularnog spazma<sup>6</sup>, hemifacijalnog spazma, te sekundarnog strabizma (posttraumatski, kod afakičnog oka, te prejak dozirane operacije strabizma i rezidualnog postoperativnog kuta). Brojna istraživanja pokazala su da je upotreba botulin toksina sigurna i vrlo efikasna kod odraslih bolesnika<sup>4,6</sup>. Scott je između ostalog proučavao djelovanje botulin toksina na paralizu VI. moždanog živca. Ako je paraliza blaga i kratkotrajna, oporavak je potpun. Ukoliko paraliza traje dulje vrijeme često postoji kontraktura medijalnog rektusa i istezanje lateralnog rektusa za vrijeme trajanja paralize. Nakon toga, iako oporavak n. abducensa i funkcije lateralnog rektusa može biti potpun, rezultira konkomitantnim konvergentnim strabizmom<sup>7</sup>. Ono što se želi postići injiciranjem različitih doza i ponavljanjem injiciranja botulin toksina je kontrolirati intenzitet i duljinu trajanja paralize. Cilj nije dugotrajna slabost ekstraokularnih mišića, već postizanje kon-

komitantne, a ne paralitičke promjene u otklonu. Da bi se to ostvarilo, potrebno je imati lijek koji djeluje danima ili tjednima, koji se može kontrolirati različitim doziranjem, bez većih sustavnih nuspojava, koji je moguće ponovno injicirati bez alergije ili gubitka potencijala djelovanja, a koji ostavlja mišić normalan nakon prestanka djelovanja. Botulin toksin tip A ispunjava sve ove uvjete<sup>6,7</sup>.

Jedan od najneugodnijih simptoma distiroidne orbitopatije su dvoslike koje nastaju uslijed zahvaćenosti očnih mišića i masnog tkiva autoimunim procesima. Kod bolesnika s distiroidnom orbitopatijom, u akutnoj fazi bolesti, poremećaj motiliteta se može korigirati prizmama (horizontalne i vertikalne devijacije), okluzijom (koja se provodi jedan dan na jednom, a drugi dan na drugom oku), vježbama mišića te primjenom botulin toksina<sup>8-11</sup>. Botulin toksin aplicira se kod nestabilnog hormonskog statusa štitnjače koji uzrokuje promjenjiv kut otklona mišića, te tako sprječava fibrozu mišića u neželjenom položaju<sup>9,10</sup>. Kod paralitičkog strabizma botulin se daje u antagonist paretičnog mišića, a injiciranje se vrši uz kontrolu elektromiografije<sup>11</sup>.

Kao nuspojave kod davanja botulina spominje se ptoza kod otprilike 8% bolesnika (zahvaćenost *musculus levator palpebrae*), te vertikalni strabizam koji može perzistirati<sup>7</sup>. Od preparata botulin toksina danas se daju Dysport (Fa. Porton UK, Krebs Deutschland, CSP France) i Botox (Allergan, USA)<sup>11</sup>. Očekivano djelovanje botulin toksina je od 2 do 4 mjeseca, po nekim autorima i do 6 mjeseci<sup>4,6,12</sup>. U otprilike 50% bolesnika simptomi su nestali nakon primjene botulin toksina, a kod ostalih je potrebno pristupiti operativnom rješavanju kuta devijacije<sup>13</sup>.

#### KADA OPERIRATI STRABIZAM KOD BOLESNIKA S DISTIROIDNOM ORBITOPATIJOM?

Operativno liječenje strabizma kod distiroidne orbitopatije provodi se nakon što su mjere otklona stabilne najmanje 6 do 12 mjeseci uz stabilan hormonski status štitnjače<sup>2,10,13,14</sup>.

U ranoj kongestivnoj fazi preporučuje se primjena botulin toksina kako bi se spriječile kontrakture mišića u neželjenoj poziciji<sup>9,11</sup>. Manji broj autora preporučuje operaciju u ranoj fazi kod abnormalnog

držanja glave ili jake diplopije, no u tom su slučaju češće potrebne reoperacije<sup>10</sup>. Preoperativno kod bolesnika potrebno je ispitati oftalmološki i ortoptički status: centralnu vidnu oštrinu, odrediti kut otklona na sinoptoforu, pomoću prizama, Maddox križ (na udaljenosti od 5 m i udaljenosti od 1 m), Maddox križ na blizinu, PAT (prizma adaptacijski test)<sup>11,13</sup>. Cilj operacije je uspostaviti binokularni vid u položaju koji je funkcionalno važan bolesniku (najčešće kod pogleda ravno i rada na blizinu). Kod ograničene elevacije preporučuje se retropozicija

Jedan od najneugodnijih simptoma distiroidne orbitopatije su dvoslike koje nastaju uslijed zahvaćenosti očnih mišića i masnog tkiva autoimunim procesima. Kod bolesnika s distiroidnom orbitopatijom u akutnoj fazi bolesti poremećaj motiliteta može se korigirati prizma- ma, okluzijom, vježbama mišića te primjenom botulin toksina. S obzirom na to da je trajanje botulin toksina vremenski ograničeno (3 do 6 mjeseci) u otprilike 50% bolesnika pristupa se klasičnoj operaciji strabizma, a rezidualni kut se rješava prizmatskim staklima.

*m. rectus inferiora* za 4 do 7 mm (maksimalno do 10 mm). Kao komplikacija može se javiti hipertropija kod pogleda prema dolje uz dvoslike. Zbog toga se preporučuje diskretna hipokorekcija. Upravo iz tog razloga određeni broj autora priklonio se upotrebi napuštenih ili podešavajućih šavova koji mogu biti naknadno dozirani<sup>15</sup>. Ta tehnika je ipak uglavnom napuštena jer se zahvat izvodi u lokalnoj anesteziji, a bolesnik na takve manipulacije reagira najčešće bradikardijom. Današnji stav operatera je upotreba fiksni šavova, te primjena većih intraoperativnih mjera, s tim da se postoperativno eventualno postojanje rezidualnog kuta može korigirati prizmama. Prilikom operativnog zahvata na *m. rectus inferioru* treba paziti da se ne stvore deformiteti na donjoj vjeđi nakon veće retropozicije *m. rectus inferiora*<sup>16</sup>. Mnogi bolesnici s konvergentnim otklonom zahtijevaju operativni zahvat na donjem ravnom mišiću, pri čemu se ispravlja konvergentni otklon oka. Kod ograničene abdukcije preporučuje se retropozicija *m. rectus medialis* (MRM). U upotrebi je i nova kirurška tehnika elongacije MRM s 9 mm širokim umetkom Tutoplasta (imunološki, serološki i bakteriološki obrađena fascija lata ili skle-

ra koja se dobiva iz banke tkiva). Duljina umetka izračuna se preoperativno, a fiksira se 4 mm iza originalnog hvatišta MRM<sup>13,14</sup>.

## ZAKLJUČAK

Ovim radom željeli smo prikazati dostupnu literaturu te iskustva vodećih oftalmologa - strabologa u liječenju bolesnika s distiroidnom orbitopatijom, primjenom konzervativnih metoda kao i operativnim zahvatima na očnim mišićima, u svrhu rješavanja diplopije.

Distiroidna orbitopatija je autoimuna bolest koja ima složen mehanizam djelovanja i utjecaj na različite organe. U akutnoj fazi bolesti zbog promjenjivog hormonskog statusa bolesnika i očni nalaz - kut devijacije je promjenjiv, te se za rješavanje diplopije kao značajnog očnog simptoma većina autora priklanja konzervativnim metodama liječenja kao što su: korekcije prizmama<sup>8</sup>, okluzije oka, vježbe mišića i aplikacija botulin toksina<sup>9-11</sup>. Na taj se način oko 50% bolesnika rješava tegoba. S obzirom na to da je djelovanje botulin toksina vremenski ograničeno na 3 do 6 mjeseci<sup>12</sup>, kod bolesnika s perzistirajućim dvoslikama, nakon što su mjere otklona stabilne najmanje 6 - 12 mjeseci, pristupa se operativnom zahvatu<sup>2,13,14,16</sup>. Hormonski status štitnjače mora biti stabilan<sup>13,14</sup>. Stres, kao i stres od operacije, može dodatno pridonijeti poremećaju štitne žlijezde. U odluci o vrsti šava mišljenja strabologa su podijeljena (klasični ili napušteni šav)<sup>15</sup>. Dobri rezultati postižu se slabljenjem mišića u hiperakciji (retropozicija mišića)<sup>2,14</sup>. Pri tome treba obratiti pažnju na položaj i izgled vjeđa<sup>1</sup>. Ukoliko je potrebna operacija retrakcije vjeđa, treba je učiniti nakon korekcije strabizma, budući da operacija na mišićima može promijeniti poziciju vjeđa. Operacija strabizma preporučuje se 1 do 2 mjeseca nakon orbitalne dekompresije. U velikom broju slučajeva može se postići dobar binokularni vid, ali kod nekih bolesnika zbog rezidualnog kuta otklona treba postoperativno ordinirati prizmatska stakla<sup>2,13,16</sup>.

S obzirom na dosadašnje rezultate, bolesnicima s distiroidnom orbitopatijom i problemima s ekstraokularnim mišićima preporučuje se racionalna upotreba botulin toksina, uz kasnije provođenje klasičnog operativnog zahvata.

## LITERATURA

1. Char DH. Thyroid eye disease. *Br J Ophthalmol* 1996;80:922-6.
2. Kose S, Uretmen O, Emre S, Pamukcu K. Recession of the inferior rectus muscle under topical anesthesia in thyroid ophthalmopathy. *J Pediatr Ophthalmol Strabis* 2002;39:331-5.
3. Brin MF. Botulinum toxin: Chemistry, Pharmacology, Toxicology and Immunology. *Muscle and Nerve* 1997;6: 146-68.
4. Janković J. Botulinum Toxin: Historical Perspective and potential New Indications. *Muscle and Nerve* 1997;6: 129-45.
5. Marsh IB. Botulinum toxin and the eye. *Hosp Med* 2003;64:464-7.
6. Kowal L, Wong E, Yahalom C. Botulinum toxin in the treatment of strabismus. A review of its use and effects. *Disabil Rehabil* 2007;29:1823-31.
7. Scott AB. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981;79:734-70.
8. Law KM, Woo GC. Thyroid disease induced diplopia. *Clin Exp Optom* 2009;92:30-3.
9. Gair EJ, Lee JP, Khoo BK, Maurino V. What is the role of botulinum toxin in the treatment of dysthyroid strabismus? *J AAPOS* 1999;3:272-4.
10. Flanders M, Hastings M. Diagnosis and surgical management of strabismus associated with thyroid-related orbitopathy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1997;34: 333-40.
11. Čelić M, Dorn V. Stabizam i nistagmus. Zagreb: Medicinska naklada, 2004, 515.
12. Shih M-J, Liao S-L, Lu H-Y. A single transcutaneous injection with Botox for dysthyroid lid retraction. *Eye* 2004;18:466-9.
13. Boergen KP. Surgical repair of motility impairment in Graves' orbitopathy. *Dev Ophthalmol* 1989;20:159-68.
14. Kim SH, Rotberg L, Sprunger DT. Standard strabismus surgery in thyroid ophthalmopathy. *Binocul Vis Strabismus Q* 2009;24:86-92.
15. Tripathi A, Haslett R, Marsh IB. Strabismus surgery: adjustable sutures-good for all? *Eye* 2003;17:739-42.
16. Esser J, Eckstein A. Ocular muscle and eyelid surgery in thyroid-associated orbitopathy. *Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107:214-21.