

BOTULOTOXIN A JEHO VYUŽITÍ V DERMATOLOGII

MUDr. Zuzana Kulíková

Klinika a institut estetické medicíny Asklepion, Praha

Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Botulotoxin je významný neurotoxin produkovaný bakterií *Clostridium botulinum*. Různé kmeny této bakterie produkují 8 subtypů botulotoxinu. Dosud nejvíce je prozkoumán a používán typ A, který je i nejvíce toxický. V dermatologii je botulotoxin používán ve dvou základních indikacích, ke kosmetickému ovlivnění vrásek a k dočasnému snížení fokální hyperhidrózy.

Klíčová slova: botulotoxin, *Clostridium botulinum*, mimické vrásky, fokální hyperhidróza, kontraindikace, komplikace aplikace.

Med. Pro Praxi 2008; 5(11): 443–445

Úvod

Botulotoxin je již řadu let součástí rejuvenačního programu, který zahrnuje i některé další metody, např. chemický peeling, laserové rejuvenace, rejuvenace radiofrekvencí nebo IPL, aplikaci výplňových materiálů a mnoho dalších.

Je ironií, že právě tato látka používaná k léčbě různých svalových onemocnění a k estetickým úpravám, je jednou z nejvíce toxických přirozeně se vyskytujících látek na světě.

K dosažení maximálního kosmetického nebo funkčního efektu bez nežádoucích komplikací musí lékaři, kteří aplikují botulotoxin, dobře rozumět anatomickým poměrům ošetřovaných oblastí a mechanismu účinku.

Historie

Botulotoxin je významný neurotoxin produkovaný bakterií *Clostridium botulinum*. Tato gram pozitivní, anaerobní difteroidní tyčka byla nazvána podle způsobu otravy po požití nesprávně upravených masných výrobků. Botulismus byl poprvé pojmenován v roce 1880, německým lékařem Müllerem (botulus je latinsky klobása).

Bakterii *Clostridium botulinum* izoloval poprvé v roce 1897 belgický profesor Emile van Ermengem, který vyšetřoval sérii úmrtí pacientů po požití kontaminované potravy.

Klasickou otravu z jídla s paralýzou vegetativních nervů způsobuje 7 známých sérotypů toxinu.

Typ B byl poprvé izolován v roce 1910 a typ A ve 20. letech 20. století. Studie botulotoxinu pokračovaly během 2. světové války pro jeho eventuelní využití jako biologické zbraně (7). Do roku 1973 Alan B. Scott prováděl experimentální studie na opicích.

První klinické testy u lidí byly provedeny v roce 1978 k léčbě strabismu a byly publikovány v roce 1980. Vedly k významnému rozšíření této látky v oftalmologii k léčbě blefarospazmu, hemifaciálního spazmu a cervikální dystonie.

Kosmetický efekt původně popsali manželé Jean a Alastair Carruthers, kanadští lékaři.

Při léčbě blefarospazmu injekcemi botulotoxinu A pozorovala oftalmoložka Jean Carruthers vedlejší kosmetický efekt. Tato pozorování předala svému manželovi, dermatologovi (7).

Stejný účinek byl ale pozorován a popsán příbližně ve stejnou dobu řadou dalších nezávislých lékařů (např. profesor Nick Lowe a další).

Mechanismus účinku a sérotypy

Různé kmeny bakterie *Clostridium botulinum* produkují 8 subtypů botulotoxinu, z nichž pouze 7 je schopno navodit svalovou paralýzu. Jednotlivé typy neurotoxinu (A–G) jsou antigenně odlišné polypeptidy s rozdílnými fyzikálními a klinickými vlastnostmi.

Dosud nejvíce je prozkoumán i používán typ A, který je i nejvíce toxický (6). V současné době jsou registrovány botulotoxinu typu A a B.

Jednotlivé toxiny jsou při vyšší teplotě nestabilní proteiny. Jsou složeny z těžkého a lehkého řetězce, spojených disulfidickou vazbou, která je právě labilní při vyšších teplotách. Porušení této vazby inaktivuje toxin. To vysvětluje, proč botulotoxin musí být skladován ve správné teplotě k zachování integrity dvouřetězcové molekuly. Přípravky jsou dodávány ve formě prášku, který se před upotřebením zředí adekvátním množstvím fyziologického roztoku.

Těžký řetězec je zodpovědný za specifickou vazbu toxinu k perifernímu nervovému zakončení motorické inervace, kde prostřednictvím endocytózy proniká do nitra. Lehký řetězec blokuje uvolnění acetylcholinu na neuromuskulárním spojení.

BTX-A blokuje uvolnění acetylcholinu degradací specifického proteinu presynaptické membrány, tzv. SNAP-25.

Botulotoxin typu B působí na odlišném místě, degraduje protein nazvaný synaptobrevin, známý jako VAMP (vesicle associated membrane protein) (8).

Klinické studie ukázaly, že BTX-B je účinný u pacientů s cervikální dystonií i u pacientů rezistentních na BTX-A.

Největší rozdíl mezi oběma toxiny je v rychlosti nástupu účinku (typ B nastupuje rychleji), v odlišné difuzi (větší difuze u typu B) a hlavně v délce trvání efektu. U BTX-B je délka efektu krátkodobá, maximálně do 6 týdnů, u BTX A přetrvává efekt 12 týdnů i déle podle použité dávky.

Botulinové neurotoxiny se obecně vážou specificky na presynaptické neurony velmi rychle (do hodiny) a ireverzibilně. Svalová paralýza nastává podle typu botulotoxinu již po 24 hodinách a vrcholí za 2 týdny. Délka účinku je individuální, nejčastěji mezi 3–6 měsíci u botulotoxinu A, maximálně do 6 týdnů u botulotoxinu B.

K obnovení svalové činnosti dochází vlivem periferní axonální regenerace a vytvořením nových neuromuskulárních vazeb. Dalším možným faktorem obnovení svalové funkce je i dočasně zvýšené množství receptorů pro acetylcholin v oblasti svalových membrán po paralýze svalu (3).

Kromě blokády neuromuskulární inervace narušuje botulotoxin přenos acetylcholinu na cholinergní nervové zakončení sympatiku. Tohoto účinku se využívá ke snížení sekrece potu v ošetřované oblasti.

V současné době je komerčně k použití několik druhů botulotoxinu. Celosvětově je nejběžněji využíván sérotyp A pod firemním názvem Botox (Vistabel) Xeomin a Dysport. Sérotyp B se zatím v dermatologii nevyužívá. Byl registrován v lednu 2001 FDA jako bezpečný lék k léčbě cervikální dystonie a je distribuován pod názvem NeuroBloc nebo Myobloc (v USA).

Využití botulotoxinu v dermatologii

V dermatologii je botulotoxin typu A používán ve dvou základních indikacích. Ke kosmetickému ovlivnění hyperfunkčních mimických vrásek a funkčnímu dočasnému snížení fokální hyperhidrózy (5).

K ošetření botulotoxinem jsou indikovány hlavně mimické vrásky v horní části obličeje (1). Nejčastěji jsou to glabelární vrásky mezi obočím, horizontální vrásky na čele, vějířkovité vrásky u zevních očních koutků a rhy na koření nosu. V těchto lokalizacích se považuje zákrok za bezpečný a kosmeticky velmi uspokojivý. Dále se botulotoxin používá k ošetření vrásek na bradě, na krku, v dekoltu a na mandibule. Ošetření vrásek v dalších lokalizacích, jako jsou nazolabiální rhy, radiální vrásky kolem úst, marionetové vrásky, drobné vrásky pod očima, je již spojeno s vyšším rizikem nežádoucích účinků.

Botulotoxin se aplikuje vsedě obvykle inzulinovou stříkačkou. Aplikace se provádí nitrosvaleově tam, kde je účelem přerušit svalovou aktivitu. Aplikace subepidermální nebo intradermální se používá na jemné vrásky nebo zlepšení kožní textury (např. na dolní víčka, horní ret, dekolt atd.). Použití množství botulotoxinu se liší podle použitého materiálu, lokality, hloubky a typu vrásek (kinetické, hyperkinetické, hypertonické), ale i zkušenostech daného lékaře.

Ke snížení sekrece potu se botulotoxin aplikuje intradermálně nebo subepidermálně do axil, dlaní a chodidel. Aplikace se provádí tenkou jehlou a musí pokrýt celou hyperhidrotickou oblast. U aplikace na ploskách je vhodné před ošetřením odstranit hyperkeratózy, pokud se vyskytují v místech aplikace.

K vymezení hyperhidrotické oblasti v axilách se používá Minorův jod-škrobový test, který zbarví oblast se zvýšenou sekrecí potu modročerně.

Effekt snížené sekrece potu u ošetřené lokalizace trvá přibližně 6–8 měsíců (5).

Využití botulotoxinu bylo nově prezentováno na mezinárodním kongresu IMCAS Paříž 2008 k léčbě keloidů v kombinaci s tradiční intralezionální aplikací kortikoidů a použitím intenzivního pulzního světla nebo cévního laseru.

Jedná se zatím o malý vzorek pacientů s keloidními jizvami. Teorií mechanismu účinku je zvýšená apoptóza buněk a snížená produkce fibroblastů v jizvě.

V poslední době bylo také publikováno zlepšení kožního onemocnění u 4 pacientů s folliculitis decalvans po aplikaci botulotoxinu typu A perilezionálně (9).

Kontraindikace

- gravidita a kojení (nejsou dostupné studie k posouzení teratogenity)
- děti do 12 let
- pacienti s poruchami neuromuskulárního přenosu (např. myasthenia gravis) a periferní neuropatií. Aplikace botulotoxinu může zakrýt subklinické známky těchto onemocnění
- aminoglykosidy, např. streptomycin, gentamycin, kanamycin nebo léky, které zasahují na

neurosvaleové ploténce, mohou zesilovat efekt botulotoxinu

- infekční onemocnění v místě aplikace
- přecitlivělost na botulotoxin nebo pomocné látky (humánní albumin)
- Eaton Lambert syndrom
- není vhodná aplikace do míst se současným lokálním otokem např. po blefaroplastice nebo v době celkové nebo lokální anestezie pro možnost odhadu difuze látky,
- některé léky, např. D-penicilamin v léčbě revmatoidní artritidy může produkovat protilátky typu myasthenia gravis,
- antimalarika (chloroquine a hydroxychloroquine) a imunosupresivum Cyklosporin může snížit efekt botulotoxinu.

Komplikace

- ortostatický kolaps u hypersenzitivních pacientů
- hematomy, jsou pozorovány hlavně u pacientů užívajících aspirin, vitamin E, betablokátory, warfarin a další látky. Měly by být vysazeny 7 dnů před aplikací.
- ptóza víčka : může nastat při ošetřování glabelárních vrásek. Pozorujeme ji v 1–2 % případů. Dochází k ní při migraci toxinu přes orbitální septum k musculus levator palpebrae superioris. Ke komplikaci dochází za 7–14 dnů po aplikaci a přetrvává 2–4 týdny. Podle některých zdrojů může toto riziko snížit aplikace botulotoxinu nejbližší 1 cm kraniálně od obočí a spolupráce pacienta v prvních 4 hodinách po zákroku (2). Jedinci by neměli ulehát na lůžko a měli by se vyvarovat rychlých předklonů.
- ptóza obočí na jeho zevní straně při aplikaci botulotoxinu v této lokalizaci
- ektropium: při aplikaci do dolního víčka. Aplikace v tomto místě musí být provedena velmi povrchově nejlépe zkušeným lékařem
- nařazení kůže na spodním víčku: při ošetření vějířků u zevního oka a ochabnutí zevního svalu musculus orbicularis oculi
- změna tvaru obočí, snížení vlasové hranice
- paralýza svalů hlasivek a laryngu: při ošetřování vrásek na krku
- obecně k závažnějším komplikacím dochází při ošetřování vrásek ve spodní části obličeje, v nazolabiálních rýhách, marionetových vrásek a kolem úst, kde je vyšší riziko nežádoucích účinků, např. různé asymetrické poklesy koutků a funkční poruchy
- komplikací při použití botulotoxinu na snížení sekrece potu v jednotlivých lokalizacích může být lehké pálení v místech aplikace a bolestivost zvláště při ošetřování dlaní nebo plosek. Při hlubší aplikaci v oblast dlaní a plosek může na-

stat reverzibilně lehká paréza, která může mírně ovlivnit jemnou motoriku pacienta.

Ošetřovaný jedinec by neměl bezprostředně po zákroku ve dlaních řídit motorové vozidlo a při ošetření plosek se doporučuje několik hodin klidový režim.

Selhání léčby

Předpokladem dobrého klinického efektu je správná aplikace botulotoxinu ve správné dávce. Nicméně v několika procentech případů dochází přesto k nedostatečnému nebo žádnému účinku. Obecně bylo popsáno primární nebo sekundární selhání léčby. K primárnímu selhání nastává již po první aplikaci botulotoxinu, u sekundárního selhání byly předchozí aplikace účinné.

Příčinou selhání efektu je produkce neutralizujících protilátek typu IgG proti botulotoxinu A (10). Riziko indukce těchto protilátek se zvyšuje s vyšší podané dávkou za měsíc.

Doporučuje se proto aplikace nejvýše 300 mU za 1 měsíc. Podle některých autorů navozuje riziko rezistence také opakované aplikace nižšími dávkami do 3 měsíců po předchozím podání. Korekce při podání nedostatečné dávky botulotoxinu typu A se proto doporučuje aplikovat buď do 7–10 dnů po předchozí aplikaci nebo další aplikace nejdříve za 3 měsíce.

U primárního selhání efektu po aplikaci botulotoxinu jsou buď v séru pozorovány neutralizující protilátky, v dalších případech se uvažuje o přítomnosti zkřížených protilátek, abnormalitách receptorů atd.

Effekt botulotoxinu taktéž snižují některé léky, např. antimalarika, cyklosporin nebo současně užívání antagonistů kalciových kanálů.

V některých případech se jedná pouze o pouhé poddávkování a efekt se dostaví po dodatečné aplikaci několika jednotek v dané lokalizaci.

V případech primárního nebo sekundárního selhání se počítalo s aplikací jiných serotypů botulotoxinu. Botulotoxin typu B je sice již dostupný, ale jeho využití je zatím pouze v léčbě pacientů se závažnými zdravotními indikacemi.

Závěr

Aplikace botulotoxinu je v současnosti velmi populární dermatokorektivní procedura. Také se stále zvyšuje počet pacientů léčených pro lokální hyperhidrózu.

Většina pacientů je spokojena s touto metodou a důkazem jsou opakované návštěvy v ošetřujících zařízeních (4). I přes výrazný tlak médií a společnosti na mladistvý vzhled by měla být prvotním cílem této metody snaha o přirozenost, zvýšení sebevědomí a dobrý pocit než uměle vypadající tvář bez mimiky

ve snaze o soustavné omlazování se stále zvyšují mi se aplikačními dávkami.

Lékař by měl před procedurou každého pacienta poučit o možných nežádoucích účincích, o režimovém chování po aplikaci botulotoxinu a také informovat o realistickém účinku (4).

MUDr. Zuzana Kulíková

Klinika a institut estetické medicíny Asklepion
Londýnská 39, 120 00 Praha 2
e-mail: zuzanakulikova@seznam.cz

Literatura

1. Carruthers A, Bogle M, Carruthers JD, et al. A randomized, evaluator-blinded, two-center study of the safety and effect of volume on the diffusion and efficacy of botulinum toxin type A in the treatment of lateral orbital rhytides. *Dermatol Surg.* 2007; 33: 567–571.
2. Carruthers A, Kiene K, Carruthers J. Botulinum A exotoxin use in clinical dermatology. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1996; 34: 788–797.
3. Khawaja A, Hernandez-Perez E. Botox in Dermatology. *Intern. Journal of Derm.* 2001; 40: 311–317.
4. Lee H, Saladi RN, Fox JL. Cohort study on patient response to botulinum toxin cosmetic therapy. *Journal of Cosmetic Dermatology* 2008; 7: 39–42.
5. Lowe P, Cerdan-Sanz S, Lowe N. Botulinum toxin type A in the treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis: efficacy and duration with repeated treatments. *Dermatol. Surg.* 2003; 29: 545–548.
6. Mardešičová M, Moidlová M, Frösslová D, Frey T. Korekce mimických vrásek botulotoxinem A. *Trendy v medicíně* 2006/2007: 231–239.
7. Moriarty KC. Botulinum Toxin in Facial Rejuvenation. Mosby, 2004.
8. Sadick N. Botulinum toxin type B. *Dermatol. Surg.* 2003: 348–351.
9. Tamura B, Sortino-Rachou A, Cucé LC. Folliculitis responds to botulinum toxin : Is It Possible? *Dermatol. Surg.* 2007; 33: 1398–1400.
10. Tamura B, Cuce L, Rodriguez C. Allergic reaction to botulinum toxin: positive intradermal test. *Dermatol. Surg.* 2008; 34: 1–3.