

Behandling af masseterhypertrofi med botulinumtoksin

En oversigt og præsentation af et patienttilfælde

Thomas Jensen og Anne Haase Juhl

Masseterhypertrofi er en relativt sjælden forekommende tilstand med ensidig eller dobbeltsidig forstørrelse af musculus masseter. Ætiologien og patogenesen er ukendt. Tilstanden forekommer oftest i 20-30-års-alderen og præsenterer sig klinisk som en fast, langsomt voksende og asymptomatisk forstørrelse af musculus masseter. Masseterhypertrofi kræver ofte ingen behandling, men ved kosmetiske gener kan der foretages partiel kirurgisk resektion af musklen. I nærværende artikel præsenteres behandling med botulinumtoksin af unilateral masseterhypertrofi hos en 18-årig mand.

Masseterhypertrofi (MH) er en relativt sjælden forekommende tilstand, kendetegnet ved ensidig eller dobbeltsidig forstørrelse af musculus masseter (1). Ætiologien og patogenesen er ukendt, men en genetisk disposition er formentlig af betydning (2). Endvidere anses MH for at kunne udvikles sekundært til tænderskæren, tandpres samt hyppig brug af tyggegummi (3,4). MH blev første gang beskrevet i 1880 (5). Tilstanden optræder oftest i 20-30-års-alderen og forekommer lige hyppigt hos mænd og kvinder (3). MH præsenterer sig klinisk som en fast, langsomt voksende og oftest asymptomatisk forstørrelse af musculus masseter, hvor palpationsømheden af musklen og træthed ved tygning kan forekomme (1,6,7). Diagnosen stilles almindeligvis udelukkende på baggrund af den kliniske undersøgelse, men kan verificeres ved ultralydsscanning, magnetisk resonans- eller computertomografisk scanning. Normalt kræver MH ingen behandling, men ved kosmetiske gener og skæmmende ansigtsasymmetri er tilstanden tidligere behandlet med partiel kirurgisk resektion af den forstørrede del af musculus masseter samt fjernelse af eventuelle underliggende knoglefremspring (3,4,8). I nærværende artikel beskrives behandling med botulinumtoksin af højresidig MH hos en 18-årig mand.

Botulinumtoksin

Botulinumtoksin produceres af jordbakterien *Clostridium botulinum*, der er en anaerob, sporedannende, Gram-positiv stav. Der er identificeret syv immunologiske serologiske typer af botulinumtoksin (A-G), hvor type A som den eneste rutinemæssigt anvendes i medicinsk behandling (9,10). Toksinet optages i de præsynaptiske nervefibre i de motoriske endeplader, hvor det blokerer den neuromuskulære transmission ved at hæmme frigivelsen af acetylkolin til den neuromuskulære spalte. Herved hæmmes aktivering af muskelfibre, og de motoriske endeplader går til grunde, resulterende i muskelfiberatrofi. Virkningen indtræder i løbet af 1-4 dage og opnår sin maksimale effekt efter 1-3 uger. I de præsynaptiske nervefibre sker en nydannelse af nerveterminalerne, der forbinder sig med nærliggende muskelfibre, hvorved neurotransmission reetableres, og efter 3-6 måneder er der sket funktionel restitution af de neuromuskulære forbindelser. Virkningen af botulinumtoksin er derfor reversibel, og muskellammelsen varer ofte i 3-5 måneder. I Danmark markedsføres tre kommercielt tilgængelige præparater af botulinumtoksin: Botox® (Allergan, USA), Xeomin® (Merz, Tyskland) og Dysport® (Ipsen, Irland). Præparaternes biologiske virkningsmekanismer er ens, men Botox® og Xeomin® er ca. fire gange

så potent som Dysport® (9). Botulinumtoksin har tidligere inden for det odontologiske arbejdsområde været anvendt til behandling af kæbeledsluksation, temporomandibulær dysfunktion, oromandibulær dystoni, anterior diskusdislokation og orofaciale smerter (11-13) samt som i nærværende artikel til masseterhypertrofi (1-4,6,14-24).

Patienttilfælde

En 18-årig mand blev henvist fra Øre-Næse-Hals-kirurgisk Afdeling til Kæbekirurgisk Afdeling, Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital, med henblik på diagnostik og behandling af højresidig masseterhypertrofi.

Anamnese – Patienten havde seks år forinden bemærket begyndende ansigtsasymmetri med volumenforøgelse af muskulaturen langs højre kind. Igennem det seneste år var ansigtsasymmetrien forværret, således at patienten tilkendegav betragtelige kosmetiske gener samtidig med tiltagende ømhed i højre musculus masseter og periodevis ændret sammenbid. Ultralydsscanning foretaget på Øre-Næse-Hals-kirurgisk Afdeling, Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital, viste diffus fortykkelse af højre musculus masseter.

Objektiv undersøgelse

Ekstraoralt – Patientens ansigtsfysiognomi var præget af betydelig asymmetri med kraftig volumenforøgelse af højre musculus masseter. Fortykkelsen var primært lokaliseret til den nedre pol af musculus masseter, der følte hård og fast i konsistens (Fig. 1).

Intraoralt – Højre musculus masseter var tydeligt forstørret sammenlignet med venstre side. Ved maksimalt sammenbid fandtes normal okklusion, der blev vurderet som værende habituel.

Diagnose og behandling

På baggrund af ovenstående anamnese og klinisk undersøgelse blev der stillet følgende tentative diagnose: *hypertrophia musculi masseteris dexter*. Til verificering af den kliniske diagnose og for at udelukke neoplastiske forandringer i musculus masseter fandtes indikation for supplerende magnetisk resonansscanning. Koronale og transverselle scanningssnit viste betydelig asymmetri med forstørret muskelmasse svarende til højre musculus masseter, uden påviselige strukturelle forandringer og ingen patologiske opladninger efter kontrastindgift (Fig. 2).

I samarbejde med Klinisk Neurofysiologisk Afdeling, Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital, blev der inji-



Fig. 1. Frontalt klinisk foto, før behandling, visende tydelig volumenforøgelse svarende til højre angulus mandibulae.

Fig. 1. Pretreatment frontal view showing mandibular right angle prominence.

ceret 50 enheder botulinumtoksin (Botox®, Allergan, USA) fordelt på fem steder i den forstørrede del af musculus masseter, under elektromyografisk vejledning og kanyleret injektionsnål. Det postoperative forløb var komplikationsfrit, og efter en måned fandtes en betragtelig volumenreduktion af højre musculus masseter. Samtidig var muskelømheden og fornemmelsen af ændret sammenbid forsvundet. Kontrolundersøgelse efter 4. måned viste en fortsat mindre volumenforøgelse af højre musculus masseter sammenlignet med venstre side, hvorfor der blev suppleret med yderligere 50 enheder Botox®. Patienten blev herefter kontrolleret regelmæssigt, og ved afsluttende kontrol efter to år fandtes tilfredsstillende ansigtssymmetri (Fig. 3).

Diskussion

Botulinumtoksin er et af verdens giftigste stoffer og kan føre til den dødelige sygdom, botulisme, bedre kendt som pølseforgiftning. Til trods for at det er så giftigt, har botulinumtoksin siden 1980 været anvendt i meget små doser

til behandling af muskelspasmer, kosmetiske formål og andre tilstande hvor blokade af acetylkolinsynapser er hensigtsmæssig (9,10). Synke- og talebesvær kan i sjældne tilfælde forekomme som følge af, at botulinumtoksinet spredes til omliggende muskler, men pølseforgiftning er aldrig tidligere beskrevet ved terapeutisk anvendelse af botulinumtoksin.

MH er en sjælden forekommende tilstand, der normalt ikke kræver behandling. Kirurgisk resektion af den forstørrede del af musculus masseter samt fjernelse af underliggende knoglefremspring er tidligere blevet anvendt ved kosmetisk skæmmende ansigtsasymmetrier (8). Denne behandlingsmodalitet er imidlertid forbundet med stor postoperativ morbiditet samt risiko for beskadigelse af nervus facialis ramus marginalis (8). Behandling af MH med botulinumtoksin blev introduceret i 1994 (4,6), og Tabel 1 viser en oversigt over tidligere publicerede patienttilfælde (1-4,6,14-24). Kosmetiske gener var den almindeligste indikation for behandling af MH med botulinumtoksin, og oftest fandtes dobbeltsidig forstørrelse af musculus masseter. Dosis af botulinumtoksin pr. muskel varierede

mellem 5-75 enheder Botox® eller 70-300 Dysport®, hvilket ækvivalerer med ca. 20-70 enheder Botox®. Efter 2-4 uger kunne der sædvanligvis ses volumenreduktion af muskulaturen (14,16,19). Hyppigt gentagne injektioner samt anvendelse af for høj dosis botulinumtoksin indebærer risiko for booster-effekt samt dannelse af cirkulerende antistoffer (25). Behandling af MH med tre gentagne injektioner a 25 enheder Botox® med en uges interval udløste imidlertid ikke behandlingsresistens (17). Virkningen af botulinumtoksin er reversibel, og den temporære paralysen af de behandlede muskelfibre varer oftest i 3-5 måneder. Behandlingen kan derfor gentages efter 4-6 måneder uden risiko for dannelse af antistoffer. I de tidligere publicerede patienttilfælde er der almindeligvis efter 1-4 botulinumtoksininjektioner opnået et tilfredsstillende kosmetisk resultat. Imidlertid er det tvivlsomt, om denne volumenreduktion er permanent, idet langtidsundersøgelse mangler. Bivirkninger efter behandling af MH med botulinumtoksin er beskedne og temporære, i form af muskeltræthed,



Fig. 2. Magnetisk resonansscanning visende forstørrelse af højre musculus masseter.

Fig. 2. Magnetic resonance imaging showing enlargement of the right masseter muscle.



Fig. 3. Frontalt klinisk foto, to år efter behandling, visende tydelig reduktion af højre musculus masseter.

Fig. 3. Posttreatment frontal view after two years of botulinum toxin injections, depicting significant improvement of hypertrophy.

Tabel 1. Oversigt over publicerede patienttilfælde med masseterhypertrofi behandlet med botulinumtoksin.

Forfattere Publikationsår	Pt.	Alder (år)	Lokali- sation	Symptomer	Behandling (enheder)	Antal injek- tioner	Komplikationer	Followup
Moore et al. 1994(4)	1	30	Bilateral: 1	Kosmetisk Smerter	Dysport: 100-200	1	IB	6 mdr.
Smyth et al. 1994 (6)	7	21 (15-26)	Bilateral: 7	Kosmetisk Smerter	Dysport: 200-300	2	Mindre ubehag	6 mdr. (4-8)
Mandel et al. 1999 (2)	1	13	Unilateral: 1	IB	Botox: 5	IB	IB	4 mdr.
Finn et al. 2000 (14)	4	30 (19-48)	Unilateral: 3 Bilateral: 1	Kosmetisk Smerter	Dysport: 200	1	IB	9 mdr. (2-18)
To et al. 2001 (3)	5	23 (16-32)	Unilateral: 1 Bilateral: 4		Dysport: 100-300	1-2	IB	12 mdr.
von Lindern et al. 2001 (7)	7	30 (18-46)	Unilateral: 6 Bilateral: 6	Kosmetisk Smerter Trismus	Dysport: 100-150	2-3	IB	18 mdr. (15-25)
Park et al. 2003 (15)	45	35 (24-48)	Unilateral: 4 Bilateral: 41	Kosmetisk	Botox: 25-30	1-2	Nedsat tygge- kraft, ubehag, talebesvær	10 mdr.
Kim et al. 2003 (16)	11	33 (25-45)	Bilateral: 11	IB	Botox: 30	IB	Ubehag, nedsat tyggekraft, æn- dret smagssans	12 uger
Ahn et al. 2004 (17)	20	27 (18-35)	Unilateral: 0 Bilateral: 20	Kosmetisk	Botox: 25	1-3	Ubehag, muskel- træthed	12 mdr.
Mischkowski et al. 2005 (18)	8	30 (17-62)	Unilateral: 7 Bilateral: 1	Kosmetisk Smerter	Botox: 30-55 Dysport: 70	1-4	IB	10 mdr. (1-21)
Castro et al. 2005 (1)	6	22 (16-27)	Unilateral: 2 Bilateral: 4	Kosmetisk Smerter	Botox: 50-75 Dysport: 200-300	4	IB	13 mdr. (8-15)
Kim et al. 2005 (19)	1021	IB	IB	Kosmetisk	Dysport: 100-140	1-2	Ubehag, muskel- træthed	-
Al-Ahmad et al. 2006 (20)	4	21 (19-22)	Unilateral: 3 Bilateral: 1	Kosmetisk Bruksisme	Botox: 25-30 Dysport: 100-120	IB	IB	11 mdr. (9-14)
Arikan et al. 2006 (21)	5	26 (19-35)	Unilateral: 2 Bilateral: 3	Kosmetisk Smerter	Dysport: 200-300	2	IB	7 mdr. (4-10)
Yu et al. 2007 (22)	10	33 (10-20)	Bilateral: 10	Kosmetisk	Dysport: 120	IB	Ekkymose, hæ- velse	12 mdr.
Kim et al. 2007 (23)	32	26 (22-35)	Bilateral: 32	Kosmetisk Smerter	Botox: 25-35	IB	Hovedpine, ubehag, muskel- træthed	24 uger
Ahn et al. 2007 (24)	7	28 (22-42)	Bilateral: 7	Kosmetisk	Botox: 25	IB	IB	12 uger

(Pt. = patient, IB = ikke beskrevet)

ubehag svarende til injektionsstedet, nedsat tyggekraft og ændret smagssans. Aktuelle patienttilfælde fremviste kosmetisk skæmmende ansigtsasymmetri med kraftig volumenforøgelse af højre musculus masseter. I højre musculus masseter blev der injiceret 50 enheder Botox®, og behandlingen blev gentaget efter fire måneder, hvorefter der blev opnået et tilfredsstillende kosmetisk resultat. Ud over lokal spænding i området, umiddelbart efter botulinumtoksininjektion, indtrådte ingen bivirkninger i forbindelse med behandlingen, og kontrol efter to år viste ikke tegn på fornyet fortykkelse af musculus masseter.

Computertomografisk scanning af patienter med MH, foretaget før og efter behandling med botulinumtoksin, har vist en gennemsnitlig volumenreduktion af musculus masseter på 25-30 % efter tre måneder (15,16,22,23). Successiv ultralydsscanning har ligeledes vist volumenreduktion af musculus masseter på ca. 30 % tre måneder efter botulinumtoksininjektion, men efter 12 måneder var volumenreduktionen reduceret til 13 % (3,15,19). Tilsvarende mindskes aktiviteten i muskelvæv efter injektion af botulinumtoksin, men gendannes gradvist parallelt med nydannelsen af præsynaptiske nerveterminaler. Elektromyografisk måling af innervationsimpulser i musculus masseter hos patienter med MH før og efter behandling med botulinumtoksin har vist en reduceret muskelaktivitet på henholdsvis 74 % efter to uger, faldende til 44 % efter 24 uger (23). Endvidere nedsættes den maksimale tyggekraft de første uger efter intramuskulær injektion af botulinumtoksin i musculus masseter hos patienter med MH, men normaliseres efter tre måneder (22,24).

Botulinumtoksin spredes ca. 4 cm ud i vævet efter intramuskulær injektion og stoppes ikke af muskelfascier (26). Toksinet bør derfor appliceres centralt i musklen i tæt relation til de motoriske endeplader for at opnå størst mulig effekt og mindske spredning til nærliggende muskelgrupper. Musklernes elektriske aktivitet registreres ved elektromyografisk undersøgelse, og intramuskulær injektion af botulinumtoksin under elektromyografisk vejledning med kanyleret injektionsnål sikrer, at toksinet placeres i tæt relation til de motoriske endeplader. Vi finder det derfor hensigtsmæssigt, at injektion af botulinumtoksin i tæt relation til vitale anatomiske strukturer foregår under elektromyografisk vejledning for at mindske spredningen til omliggende muskulatur.

Behandling af MH med botulinumtoksin vurderes at være en simpel og effektiv behandlingsmodalitet med relativt få og fuldt reversible bivirkninger.

Billeder af patienten bringes på grundlag af skriftlig samtykkeerklæring fra patienten.

English summary

Treatment of masseteric hypertrophy with botulinum toxin. A survey and a case report

Masseteric hypertrophy is a relatively uncommon condition which is characterized by unilateral or bilateral enlargement of the masseter muscles. The etiology as well as the pathogenesis is unknown. However, the condition is frequently seen following clenching, bruxism, and constant gum chewing. Masseteric hypertrophy usually occurs in the second and third decades of life, and is not gender-specific. Patients with masseteric hypertrophy and cosmetic disfigurement have traditionally been managed surgically with significant morbidity. A case of an 18-year-old man with unilateral masseteric hypertrophy, treated by botulinum toxin is presented.

Litteratur

1. Castro WH, Gomez RS, Da Silva Oliveira J, Moura MD, Gomez RS. Botulinum toxin type A in the management of masseter muscle hypertrophy. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 20-4.
2. Mandel L, Tharakan M. Treatment of unilateral masseteric hypertrophy with botulinum toxin: Case report. *J Oral Maxillofac Surg* 1999; 57: 1017-9.
3. To EW, Ahuja AT, Ho WS, King WW, Wong WK, Pang PC et al. A prospective study of the effect of botulinum toxin A on masseteric muscle hypertrophy with ultrasonic and electromyographic measurement. *Br J Plast Surg* 2001; 54: 197-200.
4. Moore AP, Wood GD. The medical management of masseteric hypertrophy with botulinum toxin type A. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1994; 32: 26-8.
5. Legg JW. Enlargement of the temporal and masseter muscles on both sides. *Trans Pathol Soc Lond* 1880; 31: 361-6.
6. Smyth AG. Botulinum toxin treatment of bilateral masseteric hypertrophy. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1994; 32: 29-33.
7. von Lindern JJ, Niederrhagen B, Appel T, Bergé S, Reich RH. Type A botulinum toxin for the treatment of hypertrophy of the masseter and temporal muscles: an alternative treatment. *Plast Reconstr Surg* 2001; 107: 327-32.
8. de Holanda Vasconcellos RJ, de Oliveira DM, de Egito Vasconcelos BC, Nogueira RV. Modified intraoral approach to removal of mandibular angle for correction of masseteric hypertrophy: a technical note. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 1057-60.
9. Münchau A, Bhatia KP. Use of botulinum toxin injection in medicine today. *BMJ* 2000; 320: 161-5.
10. Huang W, Foster JA, Rogachefsky AS. Pharmacology of botulinum toxin. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 249-59.
11. Ihde SKA, Konstantinovic VS. The therapeutic use of botulinum toxin in cervical and maxillofacial conditions: an evidence-based review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 104: e1-11.

12. Song PC, Schwartz J, Blitzer A. The emerging role of botulinum toxin in the treatment of temporomandibular disorders. *Oral Diseases* 2007; 13: 253-60.
13. Bakke M, Møller E, Werdelin LM, Dalager T, Kitai N, Kreiborg S. Treatment of severe temporomandibular joint clicking with botulinum toxin in the lateral pterygoid muscle in two cases of anterior disc displacement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 100: 693-700.
14. Finn S, Ryan P, Sleeman D. The medical management of masseteric hypertrophy with botulinum toxin. *J Ir Dent Assoc* 2000; 46: 84-6.
15. Park MY, Ahn KY, Jung DS. Botulinum toxin type A for contouring of the lower face. *Dermatol Surg* 2003; 29: 477-83.
16. Kim HJ, Yum KW, Lee SS, Heo MS, Seo K. Effects of botulinum toxin type A on bilateral masseteric hypertrophy evaluated with computed tomographic measurement. *Dermatol Surg* 2003; 29: 484-9.
17. Ahn J, Horn C, Blitzer A. Botulinum toxin for masseter reduction in Asian patients. *Arch Facial Plast Surg* 2004; 6: 188-91.
18. Mishkowski RA, Siessegger M, Lazar F, Zöllner JE. Die chemodenervation mit botulinumtoxin bei masseterhypertrophie. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2005; 9: 101-8.
19. Kim NH, Chung JH, Park RH, Park JB. The use of botulinum toxin type A in aesthetic mandibular contouring. *Plast Reconstr Surg* 2005; 115: 919-30.
20. Al-Ahmed HT, Al-Qudah MA. The treatment of masseter hypertrophy with botulinum toxin type A. *Saudi Med J* 2006; 27: 397-400.
21. Arikan OK, Tan FU, Kendi T, Koc C. Use of botulinum toxin type A for the treatment of masseteric muscle hypertrophy. *J Otolaryngol* 2006; 35: 40-3.
22. Yu CC, Chen PKT, Chen YR. Botulinum toxin A for lower facial contouring: a prospective study. *Aesth Plast Surg* 2007; 31: 445-51.
23. Kim JH, Shin JH, Kim ST, Kim CY. Effects of two different units of botulinum toxin type A evaluated by computed tomography and electromyographic measurements of human masseter muscle. *Plast Reconstr Surg* 2007; 119: 711-7.
24. Ahn KI, Kim ST. The change of maximum bite force after botulinum toxin type A injection for treating masseteric hypertrophy. *Plast Reconstr Surg* 2007; 120: 1662-6.
25. Atassi MZ, Oshima M. Structure, activity, and immune (T and B cell) recognition of botulinum neurotoxins. *Crit Rev Immunol* 1999; 19: 219-60.
26. Brin MF. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology. *Muscle Nerve Suppl* 1997; 6: S146-68.

Forfatteroplysninger:

Thomas Jensen, overtandlæge, specialtandlæge i kæbekirurgi og ph.d.-studerende, Kæbekirurgisk Afdeling, Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital.

Anne Haase Juhl, overlæge, Klinisk Neurofysiologisk Afdeling, Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital.

Faglig bedømmelse af artikler til Tandlægebladet

Tandlægebladet takker nedenstående personer for bedømmelse af faglige artikler til Tandlægebladet siden maj 2008:

Birgit Angmar-Månsson
 Merete Bakke
 Bjørn Mork Knutsen
 Olav Bergmann
 Johan Blomgren
 Lars Ericsson
 Erik Dabelsteen
 Erik Friis-Hasche
 Børge Hede
 Søren Hillerup
 Sisko Huuonen
 Palle Holmstrup
 Dorthe Holst
 Preben Hørsted Bindslev
 Flemming Isidor
 Mats Jontell
 Birgit Kenrad
 Svend Kirkeby
 Bjørn Klinge
 Sven Kreiborg
 Christina Lindh
 Karin Nasström
 Arne Petterson
 Jesper Reibel
 Søren Schou
 Thomas Söderqvist
 Swante Twetman
 Ellen Vogt Grønbæk Frandsen
 Ann Wenzel
 Bjarne Ørskov Lindhardt

*Med venlig hilsen
 Redaktionen*