

پیگیری چهار ساله نتایج تایمکتومی و درمان ۱۹ بیمار مبتلا به میاستنی گراو

دکتر سعید محمودی*، دکتر ابوالفضل افشار فرد**

چکیده:

بیماری میاستنی گراو یک بیماری اتوایمیون بوده که با ضعف و خستگی عضلات ارادی مشخص می شود. این بیماری رابطه تنگاتنگی با غده تیموس داشته و عمل تایمکتومی می تواند در بهبودی آن مؤثر باشد. هدف این مطالعه پیگیری نتایج این عمل در بیماران مبتلا می باشد.

تعداد ۲۵ بیمار مبتلا به میاستنی گراو که عمل تایمکتومی شده بودند حداکثر به مدت ۴ سال مورد پیگیری و ارزیابی قرار گرفتند. این بیماران در فواصل معینی مورد معاینه قرار گرفته و اطلاعات لازم از آنان کسب می گردید. از این تعداد ۶ بیمار بدلیل عدم مراجعه از مطالعه خارج شدند.

از این بیماران ۱۰ نفر مرد و ۹ نفر زن بودند. طیف سنی آنها بین ۴ تا ۵۵ سال بوده و ۱۵ نفر از آنها زیر ۳۰ سال سن داشتند. براساس طبقه بندی اوسرمن قبل از عمل جراحی، در مجموع ۱۷ نفر از بیماران در مرحله II قرار داشتند و ۲ نفر علائم چشمی مقاوم به درمان دارویی داشته است (مرحله I). در پاتولوژی تیموس پس از عمل جراحی، ۱۳ مورد هیپرپلازی تیموس و ۳ مورد تیموس نرمال و دو مورد تیموما و یک مورد لیپوم تیموس گزارش شد. از بین بیماران مورد بررسی دو مورد پس از عمل جراحی دچار کریز شدید میاستنی شدند که پس از بلاسمافورزیس و اقدامات لازم در نهایت بهبودی یافتند. در مجموع ۱۷ نفر از بیماران عمل شده بهبودی نشان دادند.

مطالعه حاضر نشان داد که عمل تایمکتومی تأثیر بسزایی بر بهبودی بیماران میاستنی گراو داشته لیکن پیگیری و ارزیابی این بیماران در مدت طولانی تر لازم می باشد.

کلید واژه ها: برداشتن غده تیموس / میاستنی گراو - جراحی / میاستنی گراو - درمان

مقدمه:

ارتباط بین بیماری میاستنی گراو و غده تیموس از تقریباً سال ۱۹۰۱ درک شده بود. اختلالات غده تیموس در ۸۰-۷۵٪ این بیماران دیده می شود. ۱۵-۱۰٪ بیماران میاستنی گراو دچار تیموما بوده که در اغلب آنها خوش خیم با محدوده کاملاً مشخص، کپسولدار و گاهی کیستیک یا کلسیفیه می باشد. گرچه تاکنون

میاستنی گراو یک بیماری انتقال تحریکات عصبی در محل اتصال عصبی عضلانی است که با ضعف و خستگی عضلات ارادی مشخص می گردد. علت آن حمله سیستم ایمنی بدن به گیرنده های نیکوتینی استیل کولین (Ach) در قسمت پس سیناپسی عضلات ارادی است. (بیماری اتوایمیون) (۱).

هرچه زودتر باید تحت عمل جراحی قرار گیرند. همچنین در بیمارانی که دچار ضعف قابل توجهی می باشند عمل جراحی باید قبل از پلاسمافورزیز انجام گردد. تایمکتومی باید در مرکزی مجهز به ICU انجام شده و تمهیدات لازم قبل و پس از عمل دقیقاً انجام پذیرد.

هدف این مطالعه پیگیری نتیجه عمل در بیمارانی است که تحت عمل تایمکتومی قرار گرفته اند.

روش کار:

در این تحقیق که به روش توصیفی آینده نگر انجام شده است، تعداد ۲۵ بیمار مبتلا به میاستنی گراو (که تشخیص بیماران براساس علائم بالینی به همراه تست تنسیلون مثبت و الکترومیوگرافی بود) پس از اینکه تحت عمل تایمکتومی قرار گرفتند حداکثر به مدت ۴ سال (۱۳۷۴-۱۳۷۰) مورد پیگیری و معاینه قرار گرفتند. بدین ترتیب که پس از عمل توسط گروه جراحی به بیماران توصیه شد در فواصل معینی به مرکز جراحی بیمارستان شهدای تجریش تهران مراجعه نموده تا تحت ارزیابی قرار گیرند. از تعداد ۲۵ بیمار مورد مطالعه، ۶ بیمار بدلیل عدم مراجعه بعدی از مطالعه خارج شده و ۱۹ بیمار به مدت حداقل ۳ ماه و حداکثر ۴ سال مراجعه و مورد ارزیابی قرار گرفتند. اطلاعات لازم در هنگام مراجعه فرد از طریق شرح حال و معاینه و در صورت لزوم آزمایش کسب گردیده و در پرونده وی ثبت می گردید. مهمترین معیار بررسی وضعیت بیماران در طی مراجعات طبقه بندی "اوسرمن" بوده است.

لازم بذکر است بیمارانی که گرفتاری تنفسی داشتند قبل و پس از عمل تحت پلاسمافورزیز نیز قرار گرفتند.

نتایج:

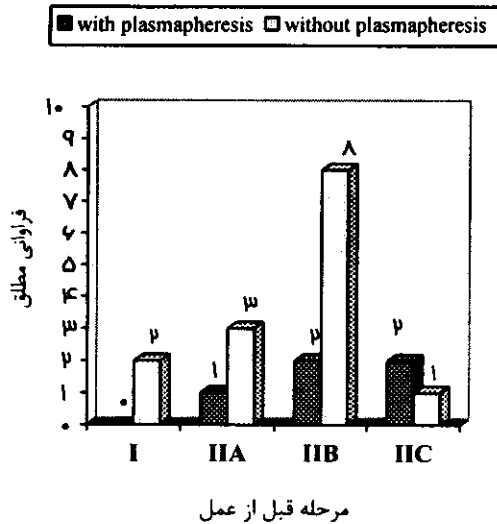
از ۱۹ نفر بیمار مورد بررسی ۱۰ نفر (۵۳٪) مرد و ۹ نفر (۴۷٪) زن بودند. طیف سنی بیماران بین ۴ تا ۵۵ سال بوده و ۱۵ نفر از آنها زیر ۳۰ سال سن داشتند و همانطور که در نمودار ۱ نیز مشخص است توزیع فراوانی سن بیماران زیر ۳۰ سال، یکنواخت می باشد.

نظریه های مختلفی در این رابطه ارائه شده است اما هنوز نقش تیموس در میاستنی گراو بطور دقیق و مشخص، گزارش نشده است (۲،۳).

بیماری میاستنی گراو در زنان دو برابر مردان دیده شده و سن متوسط شروع علائم آن ۲۶ سالگی است. همچنین مردان عموماً در سنین بالا به آن مبتلا شده و میزان بروز تیموما در آنها بیشتر است. ضعف و خستگی زیاد بدنبال فعالیت، از مشخص ترین علائم میاستنی گراو است. ضعف عضلانی با گذشت طول روز و بعد از فعالیت افزایش یافته و تغییر قدرت عضلانی از ساعتی به ساعت دیگر شایع است. عضلات چشم شایعترین گروه عضلانی است که درگیر می شوند. در ۶۰-۵۰٪ موارد اختلال چشمی اولین علامت بوده و غالباً بصورت پتوز و دوبینی بروز می نماید. در موارد پیشرفته، اعصاب دیگر جمجمه ای نیز ممکن است درگیر شوند و علائمی مثل اختلال در جویدن، تغییر صدا، دیسفاژی و دیسترس تنفسی نشان دهد. معمولاً میاستنی گراو در ۸۰٪ موارد ۳ سال پس از آغاز بیماری پیشرفت می کند (۱-۳).

تشخیص بیماری بوسیله تست تنسیلون بوده و با استفاده از تزریق وریدی یک آنتی کولین استراز کوتاه اثر به نام ادروفونیوم هیدروکلراید صورت گرفته که در ۹۵-۹۰٪ بیماران میاستنی گراو، علائم کلینیکی را در عرض ۶۰-۳۰ ثانیه بطور موقتی برطرف می نماید. از تستهای الکتروفیزیولوژیک (تست Jolly) نیز جهت تشخیص استفاده می شود (۳).

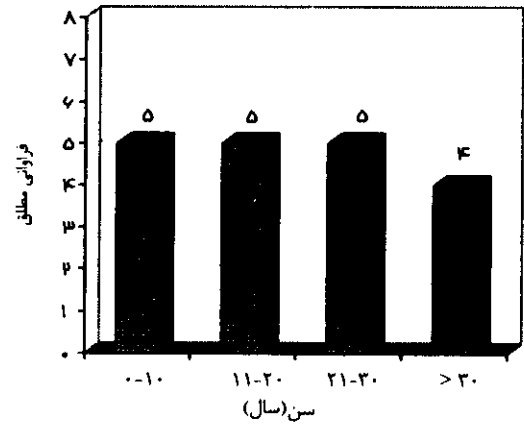
درمان میاستنی گراو شامل درمان دارویی، پلاسمافورزیز و جراحی می باشد. در درمان دارویی از داروهای آنتی کولین استراز (نئوستیگمین و پیریدوستیگمین) و همچنین کورتیکوستروئید (پردنیزون) و داروهای سرکوب کننده ایمنی (آزاتیوپورین) استفاده می شود. پلاسمافورزیز (تعویض پلاسما) روش قابل قبولی برای بهبودی موقت بالینی در این بیماران می باشد. جراحی تیموس (تایمکتومی) بدلیل نقش اصلی تیموس در پاتوژنز بیماری، مورد توجه بیشتری قرار گرفته است. تمامی بیماران مبتلا، به محض تبدیل شدن به فرم جنرالیزه در صورت امکان



نمودار ۳: توزیع فراوانی انجام پلاسمافورزیس بر حسب مراحل قبل از عمل تایمکتومی (براساس طبقه بندی اوسرمن) در ۱۹ بیمار میاستنی گراو مورد مطالعه

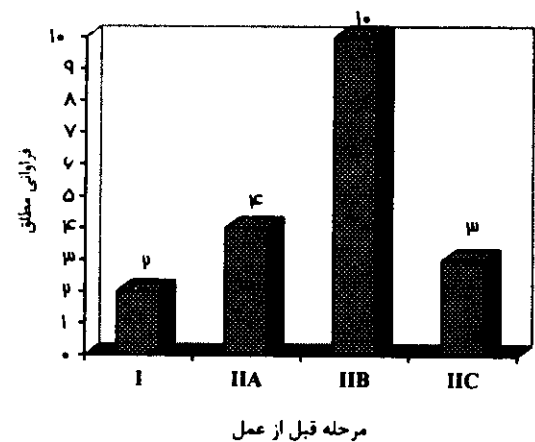
در پاتولوژی تیموس پس از عمل جراحی، ۱۳ مورد هیپریلازی تیموس و ۳ مورد تیموس نرمال، دو مورد پاتولوژی تیموما و ۱ مورد لیپوم تیموس گزارش شد. یک مورد از تیموماها در سن ۷ سالگی بوده و مورد دیگر مردی ۴۹ ساله بود. هردو مورد تیموما بدون شواهد بالینی، تهاجم به کپسول یا نسوج اطراف داشته و مورد ۷ ساله همراه با بهبودی کامل و مورد ۴۹ ساله با بهبودی نسبی همراه بود.

از بین بیماران مورد بررسی دو مورد پس از عمل جراحی دچار کریز شدید میاستنی شدند که علی رغم پلاسمافورزیس قبل از عمل، پس از عمل نیز تا ۸ جلسه تحت پلاسمافورزیس قرار گرفتند، تا یک ماه در ICU بستری بودند و تحت حمایت تنفسی قرار گرفتند. هردوی این بیماران زن و قبل از عمل در گروه بالینی IIC بودند. هردو با بهبودی نسبی از بیمارستان مرخص شده و تحت پیگیری مرتب قرار گرفتند. یکی از آنها ۶ ماه بعد دچار ضعف شدید عضلانی شده که با تشخیص کریز میاستنی، مجدداً در ICU بستری و تحت حمایت تنفسی و تراکتوستومی قرار گرفت. مجدداً پلاسمافورزیس ۱۰ جلسه انجام شد و همراه درمان که با دوز بالای پردنیزولون (۵۰ میلیگرم) بود دچار دیابت و حالت کوشینگوئید بدن شد که بناچار کورتون بیمار بتدریج تبدیل به ایموران (۳۰ میلیگرم روزانه) گردید.



نمودار ۱: توزیع فراوانی سنی ۱۹ بیمار میاستنی گراو مورد مطالعه

مدت بیماری قبل از عمل بین ۲ ماه تا ۱۷ سال متغیر بود. همانگونه که در نمودار ۲ ملاحظه می شود براساس طبقه بندی اوسرمن قبل از عمل جراحی، در مجموع ۱۷ نفر از بیماران در مرحله II قرار داشتند و ۲ نفر علائم چشمی مقاوم به درمان دارویی داشته اند (مرحله I). بیشترین فراوانی بیماران ۱۰ نفر در مرحله IIB مشاهده می شود.



نمودار ۲: توزیع فراوانی مراحل قبل از عمل تایمکتومی (براساس طبقه بندی اوسرمن) در ۱۹ بیمار میاستنی گراو مورد مطالعه

در مجموع ۵ نفر از بیماران بدلیل گرفتاری تنفسی قبل از عمل تایمکتومی تحت پلاسمافورزیس قرار گرفتند که ۴ نفر آنها در مرحله IIB و IIC و یک نفر IIA بودند (نمودار ۳).

بیماران پس از عمل دچار کریز شدید میاستنی شدند که اقدامات لازم انجام شد و در نهایت پس از ۳ سال بهبودی حاصل گردید. در مطالعه Leon AP و همکارانش نیز فقط یک مورد از ۱۰ (بیمارشان پس از عمل جراحی، دچار کریز میاستنی شده بود) (۵). دو بیمار کریز میاستنی در مطالعه حاضر، هر دو زن و قبل از عمل جراحی در گروه IIC قرار داشتند که البته در تحقیقات مختلف نیز ذکر شده است که میزان شدت میاستنی گراو قبل از عمل نمی تواند کریز تنفسی پس از عمل و نیاز به ونتیلاسیون را پیش بینی نماید (۶،۹،۱۰).

علی رغم نتایج ذکر شده و با توجه به اینکه نتایج حاصل پس از عمل تایمکتومی ممکن است با گذشت زمان تغییر کرده و جواب به جراحی بهتر شود (حتی تا بیش از ۱۰ سال از جراحی ممکن است بهبودی ایجاد شود) و بعضاً ممکن است جواب به جراحی موقتی باشد لذا اگر پیگیری پس از عمل مدت بیشتری طول بکشد نتایج ارائه شده دقیقتر خواهد بود. پیشنهاد دیگر، عدم انجام پلاسمافورزیز در بیمارانی است که گرفتاری تنفسی آشکار یا ضعف عضلانی شدید ندارند و نیز انجام آن در بیماران با ضعف عضلانی شدید و گرفتاری تنفسی میباشد، به شرطی که پلاسمافورزیز بطور کلاسیک و مطابق با استانداردهای پذیرفته شده باشد.

منابع:

1. Townsend CM , Beauchamp DR. Sabiston textbook of surgery: The biological basis of modern surgical practice. 14th ed. New York : McGraw-Hill , 1991.
2. Schwartz SI, Galloway AC, Shires GT, et al. Principles of surgery. 6th ed. New York : McGraw-Hill , 1994.
3. Adams RD , Victor M , Ropper AH , et al. Principle of neurology. New York: McGraw-Hill , 1997.
4. Buddle JM, Morris CD, Gal AA, et al. Predictors of outcome in thymectomy for myasthenia gravis. Ann Thorac Surg 2001 Jul; 72(1):197-202.
5. Vazquez-Pelillo J, Gil Alonso J, Diaz-Agero P, et al. Thymectomy in myasthenia gravis. Arch Bronconeumol 2001 May; 37(5): 235-9.
6. Chevalley C, Spiliopoulos A, De Perrot M, et al. Perioperative medical management and outcome following

پس از ۳ سال پیگیری ، ضعف عضلانی بیمار بهبودی چشمگیری پیدا کرده و با ادامه درمان ایمران، دیابت و حالت کوشینگوئیدی بیمار برطرف شد. تمام بیماران مرد بغیر از گروه بالینی I بهبودی کامل یا نسبی داشتند. ۲ بیمار گروه I هیچگونه بهبودی نشان ندادند.

در بین بیماران یک مورد دیابت بعلاوه آسم و یک مورد بیماری هاشیموتوی تیروئید و یک مورد روماتیسم مفصلی همراه میاستنی گراو وجود داشت. در مجموع ۱۷ نفر از بیماران عمل شده بهبودی نشان دادند که ۹ بیمار بهبودی کامل بدون ادامه مصرف دارو، ۳ بیمار بهبودی کامل با ادامه مصرف دارو و کاهش دوز آن، و ۵ بیمار بهبودی نسبی با مصرف دارو نشان دادند.

بحث

با وجود اینکه بررسی حاضر بصورت آینده نگر بوده و اهمیت مراجعات بعدی به بیماران گوشزد شده بود تعداد ۶ نفر از آنها بدلیل عدم مراجعه از مطالعه خارج شدند. در این ۱۹ بیمار مورد بررسی، نسبت جنسی تقریباً مساوی بوده و ۱۵ نفر (اکثر موارد) در سنین جوانی و زیر ۳۰ سال قرار داشتند. ولی در کتب مرجع ذکر شده است که زنان دو برابر مردان مبتلا به میاستنی گراو می شوند و سن متوسط شروع علائم ۲۶ سالگی می باشد (۱-۳). این درحالیست که در مطالعه Buddle JM و همکارانش که تعداد ۱۱۳ بیمار میاستنی گراو را پس از عمل مورد پی گیری قرار داده بودند متوسط سن آنها حدود ۴۰ سال بوده است (۴).

عمده ترین هدف مطالعه حاضر پاسخ به درمان و نتیجه عمل تایمکتومی بوده که همانطور که بیان گردید بطور کلی ۱۷ نفر (۸۹/۴٪) بیماران بهبودی کامل نشان دادند. این میزان در مطالعات مختلف، متفاوت گزارش شده است. در مطالعه ای در اسپانیا میزان بهبودی ۹۷/۱٪ ذکر شده است و در مطالعه Buddle JM و همکارانش ۵۴٪ و در تحقیقات دیگر نیز اغلب بالای ۵۰٪ بهبودی را ذکر نموده اند (۴-۷).

در یک بررسی دیگر بیماران به مدت بیش از ۲۰ سال پیگیری شدند که در آن درصد بهبودی با گذشت زمان بیشتر شده و احتمال بهبودی تا ۱۰ سال و یا بیشتر پس از عمل امکان پذیر بوده است. این احتمال در افراد زیر ۳۵ سال بیشتر بوده است (۸).

همانطور که بیان شد در مطالعه حاضر ۲ نفر از

- thymectomy for myasthenia gravis. *Can J Anaesth* 2001 May; 48(5): 446-51.
7. Abt PL , Patel HJ , Marsh A , et al. Analysis of thymectomy for myasthenia gravis in older patients. A 20-year single institution experience. *J Am Coll Surg* 2001 Apr; 192(4): 459-64.
8. Barton EN. Thymectomy in myasthenia gravis. *West Indian Med J* 1992 Jun; 41(2): 446-50.
9. Vazquez-Pelillo J, Gil Alonso J, Diaz-Agero P, et al. Prognostic factors and outcome of thymectomy in 80 cases of myasthenia gravis. *Arch Bronconeumol* 2001 Apr; 37(4):166-70.
10. Mussi A, Lucchi M, Murri L, et al. Extended thymectomy in myasthenia gravis: a team-work of neurologist , thoracic surgeon and anaesthetist may improve the outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001 May; 19(5):570-5.