

## گریز میاستنی گراویس به دنبال تزریق بوتاکس و درمان آن با پلاسما فرزیس

آزیتا چگینی<sup>۱</sup>

### چکیده

#### سابقه و هدف

امروزه بوتاکس، به منظور کاهش چروک‌های صورت و چانه استفاده فراوان دارد. عوارض جانبی تزریق آن، بسیار نادر است. هدف از تحقیق زیر، معرفی یک مورد از عوارض نادر تزریق بوتاکس بود.

#### مورد

بیمار خانم ۳۰ ساله‌ای بود که به دلیل پتوز، دیپلوپی، اختلال در بلع و صحبت کردن و ضعف عضلانی مراجعه نموده سابقه تزریق ۳ نوبت بوتاکس در ماه گذشته را می‌داد. در معاینه، ضعف عضلات اکستانسور گردن، چشمی، حلقی و تنفسی دیده شد. بیمار با تشخیص میاستنی گراویس، تحت حمایت تنفسی و پلاسما فرزیس درمانی قرار گرفت و ضعف عضلانی وی بهبود یافت.

#### نتیجه‌گیری

میاستنی گراویس توسط اتوانتی‌بادی‌های رسپتور استیل کولین یا صفحات انتهایی حرکتی در محل اتصال نوروماسکولر ایجاد می‌شود. پلاسما فرزیس درمانی، سطوح پلاسمایی این اتوانتی‌بادی را پایین می‌آورد.

**کلمات کلیدی:** برداشت اجزای خون، میاستنی گراویس، توکسین‌های بوتولینوم

تاریخ دریافت: ۹۳/۴/۲۰

تاریخ پذیرش: ۹۴/۴/۳

۱- مؤلف مسئول: متخصص بیهوشی - استادیار مرکز تحقیقات انتقال خون - مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون - تهران - ایران - صندوق پستی: ۱۱۵۷-۱۴۶۶۵

## مقدمه

میاستنی گراویس از اولین بیماری‌هایی است که به صورت موفقیت‌آمیزی با پلاسمافرزیس درمان شده است (۱). شیوع میاستنی گراویس ۲ تا ۷ مورد در هر ۱۰۰۰۰ نفر بوده و در زن‌ها شایع‌تر از مردهاست (۲). با شناخت اتوانتی‌بادی‌ها و ارتباط آن با سیستم عصبی، به ارزش پلاسما فرزیس درمانی نیز افزوده شده است (۱). بیماری میاستنی گراویس یک اختلال عضلانی است که با ضعف و احساس خستگی مشخص می‌گردد و به دلیل کاهش در تعداد رسپتورهای استیل کولین با واسطه حمله اتوایمیون آنتی‌بادی‌ها در محل اتصال نوروماسکولر به وجود می‌آید. این پاسخ اتوایمیون توسط آنتی‌بادی‌های خاص بر ضد رسپتور استیل کولین از طریق بلوک رسپتور یا اتصال به آن و یا صدمه غشای پست سیناپتیک اعمال اثر می‌نماید. چگونگی پاسخ اولیه اتوایمیون به خوبی شناخته نشده ولی به نظر می‌آید تیموس نقشی در این خصوص ایفا می‌کند (۲). توسط پلاسما فرزیس درمانی و پس از تکرار درمان، سطوح پلاسمایی (AChR-antibody) آنتی‌بادی رسپتور استیل کولین پایین می‌آید و بهبود بالینی حاصل می‌شود. تاثیر پلاسما فرزیس درمانی یا تعویض پلاسمای درمانی (TPE = Therapeutic Plasma Exchange) در درمان میاستنی گراویس ثابت شده است. به شکلی که انجمن آفرزیس آمریکا (American Society For = ASFA) (Apheresis)، اندیکاسیون پلاسما فرزیس را در بیماری میاستنی، در طبقه یک یا خط اول درمان قرار داده است. پلاسما فرزیس درمانی یا تعویض پلاسمای درمانی خط اول درمان در بیماران میاستنی گراویس با نقص عملکرد تنفسی، ناتوانی در بلع، کریز میاستنی یا پاسخ نامناسب به درمان دارویی است.

پلاسما فرزیس درمانی قبل از تیمکتومی یا سایر جراحی‌ها به عملکرد مناسب عضلات و جلوگیری از کریز میاستنی کمک می‌نماید (۳).

در پلاسما فرزیس درمانی، پلاسمای حاوی آنتی‌بادی‌های پاتوژنیک از خون بیمار جدا شده و سایر سلول‌ها بازگردانده می‌شود. ۵ بار تعویض پلاسما در عرض ۱۰ تا ۱۴ روز تجویز می‌گردد (۲).

## مورد

بیمار خانمی ۳۰ ساله بود که به دلیل پتوز، دیپلوی و اختلال در بلع و صحبت کردن مراجعه نموده بود. پس از مدتی دچار ضعف شدید عضلات تنفسی گردید و پتوز دو طرفه و دیس‌آرتری پیدا کرد. بیمار سابقه هیپوتیروئیدی داشت و در ماه گذشته ۳ بار تزریق بوتاکس با فاصله ۱۰ روز را ذکر می‌کرد.

در معاینه فیزیکی، بیمار دچار ضعف عضلات اکستانسور گردن به میزان ۴ از ۵ و ضعف عضلات چشمی و حلقی بود. علائم حیاتی طبیعی و رفلکس gag، مثبت بود. در معاینه، قلب، ریه، شکم و کلیه آزمایش‌ها طبیعی بودند و نتایج NCV (Nerve Conduction Velocity) به شرح زیر بود:

سرعت هدایت عصب مدین و عضله دورکننده شست، افزایش یافته بود و در الکترومیوگرافی، میوپاتی پاراسیناپتیک و قبل از سیناپس دیده شد.

نتایج آزمایش‌های آنتی‌استیل کولین رسپتور بیش از ۸ و رسپتور خاص عضلانی مثبت گزارش گردید. آزمایش‌های تیروئید، سونوگرافی و اسکن تیروئید طبیعی بود.

پس از این که بیمار در بیمارستان بستری شد، علائم وی تشدید یافت و تنگی نفس و دیسترس تنفسی ایجاد شد، لذا به بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) منتقل گردید. رفلکس بلع کاهش یافته، دچار ضعف شدید عضلات تنفسی گردید و پتوز دو طرفه و دیس‌آرتری به وجود آمد. بیمار انتوبه شده و تحت حمایت تنفسی قرار گرفت. بلافاصله برای بیمار ۲ لیتر پلاسما فرزیس درمانی اورژانسی درخواست شد. پس از انجام سه جلسه TPE، ترشحات دهان کمتر شده و علی‌رغم هوشیاری، بیمار انتوبه و تحت مکانیکال ونتیلیسیون قرار گرفت.

در طی مدت بستری، علاوه بر TPE و IVIG، داروهای آمانتادین و پردنیزولون نیز برای بیمار تجویز گردید. ۸ جلسه پلاسما فرزیس با حجم ۲/۵ لیتر با جایگزینی آلبومین و نرمال سالین صورت گرفت. پس از پیشرفت و بهبود قابل توجه قدرت عضلانی، بیمار تدریجاً از دستگاه حمایت تنفسی (ونتیلاتور) جدا شد و قادر به تنفس

خودبه‌خودی و بدون حمایت گردید و از بخش مراقبت‌های ویژه ترخیص شد.

### بحث

بیماری به دلیل پتوز، دیپلوی و اختلال در بلع و صحبت کردن مراجعه نموده بود که پس از مدتی دچار ضعف شدید عضلات تنفسی گردید و پتوز دو طرفه و دیس‌آرتری پیدا نمود. به دلیل ضعف شدید عضلات تنفسی انقباض و تحت حمایت تنفسی قرار گرفت. در معاینه، ضعف عضلات اکستانسور گردن به میزان ۴ از ۵ و ضعف عضلات چشمی و حلقی پیدا کرده بود. نتایج NCV و سرعت هدایت عصب مدین و عضله دورکننده شست، افزایش یافته بود و در الکترومیوگرافی، میوپاتی پاراسیناپتیک و قبل از سیناپس دیده شد. نتایج آزمایش‌های آنتی استیل کولین رسپتور بیش از ۸ و رسپتور خاص عضلانی مثبت گزارش گردید که با تشخیص کریز میاستنی تحت درمان با پلاسما فرزیس قرار گرفت.

آفرزیس درمانی به معنای جدا کردن یکی از اجزای خون بیمار و جایگزینی آن با یک محلول در جهت فواید بالینی است (۴). تعویض پلاسما درمانی یا پلاسما فرزیس درمانی برای زدودن آنتی‌بادی‌ها یا مدیاتورهای توکسیک می‌باشد (۴). میاستنی گراویس از اولین بیماری‌هایی است که به طور موفقیت‌آمیزی با پلاسما فرزیس (TPE) درمان می‌شود. بین چینگ و همکارانش در سال ۱۹۷۵، برای اولین بار نشان دادند که بیماری‌های نورولوژیک همانند میاستنی گراویس (MG) به خوبی به پلاسما فرزیس درمانی پاسخ می‌دهد به طوری که مجله انجمن آفرزیس آمریکا (ASFA) در حال حاضر آن را در گروه I اندیکاسیون‌های پلاسما فرزیس درمانی قرار داده و راهنمایی برای آفرزیس درمانی در بالین منتشر نموده است (۵، ۲، ۱). همان‌گونه که اتوانتی‌بادی‌ها و ارتباط آن‌ها با سیستم عصبی شناخته شد، ارزش تعویض پلاسما درمانی در بیماری‌های نورولوژیک افزایش چشمگیری یافت.

میاستنی گراویس توسط اتوانتی‌بادی‌های رسپتور استیل کولین یا صفحات انتهایی حرکتی (motor end plate) در

محل اتصال نوروماسکولر ایجاد می‌شود (۲). در TPE، هدف برداشت عامل پاتولوژیک از خون است. این ماده می‌تواند پروتئینی خاص در پلاسما و یا اتوانتی‌بادی در میاستنی گراویس باشد. تاثیر آفرزیس در برداشت ماده پاتولوژیک بستگی به غلظت آن ماده پاتولوژیک در خون، حجم خون برداشته شده و تعادل بین حجم توزیع آنتی‌بادی در خون داخل و خارج عروقی دارد. به شرطی که این آنتی‌بادی‌ها از خارج عروق به داخل آن حرکت نکنند. هنگام برداشت یک حجم پلاسما تقریباً دو سوم ماده پاتولوژیک زدوده می‌شود ولی تولید مداوم این مواد و یا حرکت از بافت به فضای داخل عروقی نتیجه‌اش کاهش کمتر آنتی‌بادی است. در صورتی که حجم توزیع داخل و خارج عروقی برابر باشند، با یک بار TPE و یک حجم آفرزیس، ۴۰٪ از عامل پاتولوژیک خارج می‌گردد (۶). با پلاسما فرزیس درمانی و زدودن آنتی‌بادی رسپتور استیل کولین، بهبود بالینی در اختلال بلع و ضعف تنفسی حدود ۲ روز بعد ایجاد می‌شود (۷). در این بیمار نظر به این که سابقه میاستنی گراویس یا ضعف عضلانی را نداشت، به نظر می‌آید بوتاکس عامل شروع بیماری بوده است. توکسین بوتولینوم یکی از سمی‌ترین موادی است که توسط *Bacterium Colstridium Botulinum* تولید می‌شود. این ماده سمی نورو توکسینی است که سبب بلوک آزاد شدن استیل کولین در محل اتصال نوروماسکولر (NMJ) و فلج عضلات می‌گردد. بوتولیسیم نقش مؤثری در درمان استرابیسم‌های خاص، اختلال انقباض عضلانی موضعی (focal dysthonia)، اسپاسم نصف صورت (hemifacial) و اختلالات اسپاستیک دارد. در حال حاضر به فهرست اندیکاسیون‌های تزریق بوتاکس اضافه شده و جهت تصحیح خطوط و کاهش چروک‌های صورت، چانه و گردن و هم‌چنین در درمان افزایش تعریق (hyperhidrosis) به کار می‌رود (۸). موارد خطر تزریق بوتاکس با افزایش دوز (بیش از ۲۰۰ واحد در هر بار تزریق)، یا تکرار و تزریق دوز یادآور آن در فواصل کوتاه‌تر از یک ماه است (بوتاکس ۲۰۲۴ BCB) (۹). عوارض جانبی تزریق بوتاکس نادر بوده و شامل واکنش‌های ایدیو سینکرازی، درد، ادم موضعی، آریتمی، بی‌حسی موقت، سردرد،

(۱۴).

TPE در درمان میاستنی گراویس از سال ۱۹۷۰ میلادی مفید گزارش شده است و مطالعه‌هایی در این زمینه منتشر شده است (۱۷-۱۹). با اجرای TPE، میزان و سطح آنتی‌بادی رسپتور استیل کولین در پلاسما پایین می‌آید و بیمار بهبود بالینی پیدا می‌کند (۲۰). تاثیر پلاسما فرزیس درمانی در میاستنی گراویس در گروه I و خط اول درمان طبقه‌بندی شده است و حتی TPE در بیماران میاستنیک با شدت بالینی بیشتر را توصیه نموده‌اند (۲۰، ۴). TPE درمان اول بیمارانی است که دچار اختلال در عملکرد تنفسی، بلع یا حرکت شده‌اند (۱۳، ۱۲). در اکثریت مواقع داروهای ایمونوساپرسیوی مثل آزاتیوپرین هم تجویز می‌شود تا ساخت بعدی آنتی‌بادی‌ها را مهار نماید (۲۱، ۱۵، ۱۴). درمان استاندارد در میاستنی گراویس، یک تا یک و نیم حجم پلاسما است که تعویض آن با آلبومین ۵٪ و نرمال سالین صورت می‌گیرد و FFP به ندرت نیاز است (۴). بعضی مطالعه‌ها IVIG را در میاستنی مفید گزارش کرده است (۲۲-۲۴).

### نتیجه‌گیری

بیماری میاستنیک، همراه با بدتر شدن ضعف عضلانی و به مخاطره افتادن حیات است. اولین درمان در کریز میاستنی، پلاسما فرزیس با جایگزینی آلبومین و نرمال سالین می‌باشد. تعویض پلاسمای درمانی با کاهش سطح اتوآنتی‌بادی‌ها، سبب بهبود بیماری و ضعف عضلانی می‌گردد.

خستگی یا حالت تهوع، کراتیت، خشکی چشم، دوبینی، اشک ریزش و حساسیت به نور هستند. ترسناک‌ترین عارضه جانبی آن ضعف و فلج ناخواسته عضلات است که ۳٪-۱٪ بیماران تجربه پتوز موقت پلک فوقانی یا ابرو را دارند.

یکی از موارد عدم مصرف آن سابقه اختلال نوروماسکولر است و کاهش دوز تزریقی بوتاکس، می‌تواند میزان عوارض ناخواسته را تقلیل دهد (۱۱، ۱۰).

میاستنی گراویس معمولاً با ضعف عضلانی یا خستگی مشخص شده و علائم آن ممکن است محدود به پتوز و دیپلویی باشد و اگر بیماری عمومی‌تر شود، عضلات مختلف اسکلتی را درگیر می‌کند. چندین نوع (ساب تایپ) از این بیماری تشخیص داده شده که بستگی به سن شروع، میزان آنتی‌بادی یا وجود و عدم وجود تیموما دارد.

درگیری چشمی شایع‌ترین علامت است. در صورت تشدید علائم، ضعف عضلات دیافراگم و تنفسی ظاهر می‌شود و به این دلیل در گذشته واژه گراویس به معنای شدید و کشنده توصیف می‌شد (۱۳، ۱۲).

میکروسکوپ الکترونی در بیوپسی از بیمار میاستنی نشان می‌دهد که IgG همراه با کمپلمان و انفیلتراسیون سلول‌های التهابی بر روی رسپتورهای استیل کولین در محل (NMJ) اتصال عصبی عضلانی قرار گرفته است و حتی این آنتی‌بادی‌ها علاوه بر صدمه محل اتصال عصب - عضله، ممکن است به صورت رقابتی سبب بلوک نوروترانسمیترها شود (۱۵، ۱۴). تحقیقات نشان داده است که میزان آنتی‌بادی، ارتباطی با شدت بیماری ندارد (۱۶).

### References :

- 1- Pinching AJ, Peters DK. Remission of myasthenia gravis following plasma-exchange. *Lancet* 1976; 2(8000): 1373-6.
- 2- Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015. p. 2704-6.
- 3- MCLeod BC, Weinstein R, Winters JL. *Textbook of apheresis principles and practice*. 3<sup>rd</sup> ed. USA: AABB; 2010. p. 295-317.
- 4- King Karen E, Bandarenko N. *Blood Transfusion therapy (a physician's handbook)*. 11<sup>th</sup> ed. USA: AABB; 2014. p. 217-24.
- 5- Szczepiorkowski ZM, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, Sarode R, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice: evidence-based approach from the apheresis applications committee of the American society for apheresis. *J Clin Apher* 2007; 22(3): 75-106.
- 6- Roback DJ, Combs MR, Grossman BJ, Hillyer Ch. *Technical Manual*. 6<sup>th</sup> ed. USA: AABB. p. 697-711.
- 7- Klein HG, Anstee DJ. *Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine*. 12<sup>th</sup> ed. 2014. p. 782-3.
- 8- Nigam PK, Nigam A. Botulinum toxin. *Indian J Dermatol* 2010; 55(1): 8-14.

- 9- Benedetto AV. The cosmetic uses of Botulinum toxin type A. *Int J Dermatol* 1999; 38(9): 641-55.
- 10- Giotzoulou T, Cordivari C, Lee PJ, Hanna MG, Lees AJ. Problems with botulinum toxin treatment in mitochondrial cytopathy: case report and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(11): 1594-6.
- 11- Patel V, Elston J, Malhotra R. Prolonged effect of botulinum toxin-A treatment in patients with Myasthenia Gravis. *Journal of Clinical & Experimental Ophthalmology* 2011; 2: 3.
- 12- Richman DP, Agius MA. Treatment of autoimmune myasthenia gravis. *Neurology* 2003; 61(12): 1652-61.
- 13- Romi F, Gilhus NE, Aarli JA. Myasthenia gravis: clinical, immunological and therapeutic advances. *Acta Neurol Scand* 2005; 111(2): 134-41.
- 14- Vincent A. Unravelling the pathogenesis of myasthenia gravis. *Nat Rev Immunol* 2002; 2(10): 797-804.
- 15- Richman DP, Wollmann RL, Maselli RA, Gomez CM, Corey AL, Agius MA, *et al.* Effector mechanisms of myasthenic antibodies. *Ann N Y Acad Sci* 1987; 681: 264-73.
- 16- Lindstrom JM, Seybold ME, Lenon VA, Whittingham S, Duane DD. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology* 1976 ;26(11): 1054-9.
- 17- Seybold ME. Plasmapheresis in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1987; 505: 584-7.
- 18- Dau PC, Lindstrom JM, Cassel CK, Denys EH, Shev EE, Spitler LE. Plasmapheresis and immunosuppression drug therapy in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1977; 297(21): 1134-40.
- 19- Dau PC. Plasmapheresis therapy in Myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1980; 3(6): 468-82.
- 20- Szczepiokowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, *et al.* Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice--evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2010; 25(3): 83-177.
- 21- Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Hart IK, Harms L, *et al.* Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2006; 13(7): 691-9.
- 22- Gajdos P. Intravenous immune globulin in myasthenia gravis. *Clin Exp Immunol* 1994; 97 Suppl 1: 49-51.
- 23- Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. *Ann Neurol* 1997; 41(6): 789-96.
- 24- Qureshi AI, Chodhry MA, Akbar MS, Mohammad Y, Chua HC, Yahia AM, *et al.* Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenia crisis. *Neurology* 1999; 52(3): 629-52.

**Case Report**

## **Therapeutic plasmapheresis in myasthenic crisis after botox injection**

*Chegini A.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine, Tehran, Iran*

### **Abstract**

#### **Background and Objectives**

Botox decreases wrinkles in face and chin. This drug minimizes muscle activity with its side effects being rare. This article presents one of this rare cases.

#### **Case**

A 30-year-old woman with ptosis, diplopia, dysarthria, dysphagia and muscle weakness was admitted to the hospital. She had no history of disease. She had three Botox injections during the preceding month. In the examination, muscle weakness 4/5 (cervical extensor, ocular and pharynx) was detected. Her diagnosis was myasthenia gravis. With TPE, force enhancement after muscle stretch was seen and she was separated from artificial ventilation.

#### **Conclusions**

Myasthenia gravis is caused by antibody-acetylcholine receptor at the neuromuscular junction or motor end plate. Therapeutic plasmapheresis decreases the level of antibody-acetylcholine receptor.

**Key words:** Blood Component Removal, Myasthenia Gravis, Botulinum Toxins

*Received: 11 Jul 2014*

*Accepted: 24 Jun 2015*

---

*Correspondence:* Chegini A., MD. Specialist in Anesthesiology. Assistant Professor of Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine. P.O.Box: 14665-1157, Tehran, Iran. Tel: (+9821) 82052256; Fax: (+9821) 88601599  
E-mail: [a.chegini@ibto.ir](mailto:a.chegini@ibto.ir)