

# Miyastenia Gravis Olgu Sunumu

Prof.Dr. Nurten UZUN ADATEPE, Uzm.Dr. Hatice KURUCU

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı,  
İstanbul*

### Özet

*Bu yazıda Miyastenia Gravis 'li bir olguyu ve tedavisini tartıştık.*

***Anahtar Kelimeler:** Miyastenia Gravis, Timoma, İntravenöz immünoglobulin*

### Myasthenia Gravis Case Report

#### Abstract

*In this article we discussed a case and his treatment diagnosed as Myasthenia Gravis.*

***Keywords:** Myasthenia Gravis, Thymoma, Intravenous immunoglobulin*

## OLGU

19 yaşında erkek hasta.

**Yakınma:** Konuşma bozukluğu, burundan konuşma, yutma güçlüğü ve sağ göz kapağında düşüklük.

**Öykü:** Hasta, yukarıda belirtilen yakınmaları nedeni ile başvurduğu kulak burun boğaz polikliniği tarafından kliniğimize gönderildi. Anamnezinde son 1 yıldır sağ taraflı, gün içinde dalgalanma gösteren, yorulma ile ve günün ilerleyen saatlerinde kötüleşen hafif göz kapağı düşüklüğü olduğu fakat bu sebeple herhangi bir doktor başvurusunun olmadığı öğrenildi. Son birkaç aydır göz kapağı düşüklüğünde artış ile birlikte son birkaç haftadır yutma ve konuşma güçlüğü eklenmiş. Şikayetlerindeki bu artıştan birkaç hafta önce üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği ve bu sebeple antibiyotik kullandığı, ortaya çıkan tüm yakınmalarının gün içinde dalgalanma gösterdiği ve fiziksel aktivite ile kötüleştiği öğrenildi.

**Nörolojik muayene:** Velum faringeum refleksi iki yanlı alınamadı, sağ taraflı semipitoz ve nazone konuşma izlendi. Kas gücü proksimal kaslarda yorulma ile -5/5 olarak saptandı, istirahat sonrası ise tamdı.

**Yorum:** Hastanın ana yakınması oküler ve bulber kaslarındaki dalgalanan ve fiziksel aktivite ile artan güçsüzlüktü. Üst motor nöron tutulumunun olmadığı subakut seyirli, fluktuasyon gösteren kas güçsüzlüğü nedeni ile hastanın Miyastenia Gravis (MG) olduğu düşünüldü.

**Özgeçmiş:** Hastanın öyküsünde 6 yıl önce, ısrarlı öksürük nedeniyle tetkik edildiği, timoma tespit edilerek torakoskopik cerrahi ile kitlenin eksize edildiği ve patoloji sonucunun WHO tip B1 timoma olarak sonuçlandığı öğrenildi. Bu dönemlerde öksürük yakınmasına eşlik eden nörolojik herhangi bir yakınması olmamıştı. Hasta operasyon sonrası 5 yıl boyunca yakınmasız izlenmiş, remisyonda seyretmişti. Son 1 yıldır vücut geliştirme amaçlı yoğun bir egzersiz programına girdiği ve yine bu sebeple protein takviyesi preparatları kullanmaya başladığı, sağ göz kapağında zaman zaman olan hafif düşmenin bundan kısa bir süre sonra başladığı öğrenildi.

**Seyir ve izlem:** Hasta, postsinaptik tipte nöromusküler geçiş bozukluğu ön tanısıyla kliniğimize yatırıldı. Klinik bulgular açısından MG ile uyumlu olan hastanın buz testi pozitif bulundu. Sinir iletim çalışmaları ve iğne elektromiyografisi normal bulunurken, 2 Hz frekanslı ardı sıra uyarım ile nazalis kas yanıt amplitüdünde %15 oranında dekrement gözlemlendi. Asetilkolin reseptör antikoru (Ach RA) (titre: 20 nmol/L ) pozitif saptandı ve hasta jeneralize MG tanısı aldı. Böylece kliniğin yanı sıra elektrofizyolojik ve immünolojik olarak da tanı desteklendi.

Hastada rekürans ve olası ek odaklar açısından toraks BT ve tüm vücut FDG-PET çalışmaları yapıldı. Toraks BT’de göğüs arka duvarında plevranın 10. kosta seviyesinde kalınlaşması ve kontrast tutulumu izlendi. FDG-PET aynı bölgede artmış FDG tutulumu gösterdi (SUV-max 4.2).

Hastaya başlanan piridostigmin ve oral steroid tedavisine rağmen kliniğinde progresyonun devam etmesi üzerine intravenöz immünoglobulin (İVİg) 2 g/kg dozunda başlandı. Hastanın tüm yakınmaları haftalar içinde kademeli olarak düzeldi, klinik düzelme ile paralel olarak piridostigmin dozu da kademeli olarak azaltıldı.

Klinik olarak stabilizasyonun sağlanması üzerine cerrahi tedavisi planlandı. Neoadjuvan kemoterapi sonrası sağ anterior torakotomi ile gerçekleştirilen operasyonda perikardiyal yağ dokusu ile birlikte total plörektomi ve lezyon eksizyonu yapıldı. Materyalin patoloji sonucu rezidüel timoma odakları olarak sonuçlandı. Operasyon sonrası üç doz adjuvan kemoterapi uygulandı.

Aylık İVİg tedavisi ile birlikte 120-160 mg/gün piridostigmin almaya devam eden hastanın izleminde kullandığı 32 mg/gün metilprednizolona bağlı olarak gelişen cilt

lezyonları ve striaları sebebiyle metilprednizolon kademeli olarak kesildi, yerine tedavisine mikofenolat mofetil eklendi. Hasta yaklaşık 2 yıldır remisyonda seyretmekte, zaman zaman nazone konuşma ve hafif göz kapağı düşüklüğü olduğunu ifade ediyor.

Miyastenia Gravis, nöromusküler ileti bozuklukları arasında en sık rastlanılan olup, nikotinik AchR'ne karşı oluşan antikörlerin neden olduğu, nöromusküler iletim kusuru sonucu ortaya çıkan, dalgalı kas güçsüzlüğü ile giden otoimmün bir hastalıktır.<sup>1-4</sup> Oküler ve jeneralize olmak üzere iki klinik formu vardır. Oküler formda güçsüzlük göz kapakları ve ekstraoküler kaslara sınırlıdır. Jeneralize formda ise bunlara ek olarak bulber, ekstremit ve solunum kaslarında da değişik derecelerde güçsüzlük olur. Miyastenik güçsüzlük tipik olarak, gün içinde dalgalanır, genellikle sabah en azdır, gün ilerledikçe özellikle tutulan kasların uzun kullanımından sonra kötüleşir. Bulber belirtiler arasında; nazone konuşma, çiğneme, yutma gücüğü ve solunum gücüğü yer alır.<sup>3-5</sup>

Hastalığın gidişi değişken, genellikle ilerleyicidir. Maksimal güçsüzlük hastaların üçte ikisinde ilk yıl boyunca gelişir. Hastaların %15-25'inde genellikle ilk üç yıl içinde ağır solunum yetmezliği ile giden miyastenik kriz görülür.<sup>3,4,6</sup> En klasik formu; jeneralize, erken başlangıçlı, anti-AchR pozitif ve timomasız formdur.<sup>3</sup> Olguların yaklaşık %10-20 kadarında hastalık, oküler kaslara sınırlı kalır. İki yıl boyunca sadece oküler kaslara sınırlı kalan MG'nin artık diğer kaslara yayılmayacağı düşünülür ve oküler MG'den söz edilir.

Ayırıcı tanıda oküler, bulber ve ekstremit kaslarında güçsüzlük yapan musküler distrofi, motor nöron hastalığı, progresif bulber felç, multipl skleroz, oftalmopleji, psödobulber felç, nörotik bozukluklar gibi hastalıklar düşünülebilir.<sup>7</sup> Miyastenik belirtileri kötüleştiren faktörler, emosyonel sarsıntı, hipo/hipertiroidizm, enfeksiyonlar gibi sistemik hastalıklar, menstruasyon dönemleri ve nöromusküler iletiyi etkileyen ilaçlardır.<sup>3-5</sup> MG, otoimmün tiroid hastalığı, sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit, psöriyazis, pernisiyöz anemi, otoimmün aplastik anemi gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülebilir.<sup>3,4</sup>

Miyastenik kriz, MG'nin solunum ve bulber disfonksiyonla giden akut alevlenmesidir. Kolinerjik kriz ise, asetilkolinesteraz (AKE) ilaçların aşırı dozda alınmasıyla meydana gelen benzer tabloya yol açan bir durumdur.<sup>3,8</sup> Miyastenik krizde, destekleyici tedavi ve krizi tetikleyen nedenlerin düzeltilmesine ek olarak immünomodülatör/immünsupresif tedaviler ve AKE'lar kullanılır. Yeni başlamış solunum yetersizliği, hava yolunun korunmasında yetersizliğe neden olan ilerleyici bulber güçsüz-

lük, şiddetli ekstremitte ve gövde güçsüzlüklerinde MG'li hastalar nörolojik yoğun bakım ünitelerinde takip edilmeli ve lüzumu halinde mekanik ventilatör ile solunum desteği verilmelidir.<sup>3,9,10</sup>

Miyastenik hastaların yaklaşık %75'inde timik anormaliler vardır. En sık anormallik timik hiperplazidir, hastaların yaklaşık %60-70'inde saptanırken, %10-15'inde de timoma bulunur.<sup>3,10-13,19</sup>

Miyastenia Gravis, antikorlar aracılığıyla oluşan otoimmün bir hastalıktır. Bu antikorlar arasında en sık görülen ve en iyi bilineni anti-AchR antikorlarıdır. Çizgili kaslarda postsinaptik nikotinik AchR'ne karşı oluşur. Antikorlar birkaç yoldan reseptör sayısının azalmasına neden olur. Bunlardan biri, kompleman aracılığıyla postsinaptik membran harabiyeti ve antikorların birleştiği reseptörlerin daha hızlı harap olması, bir diğeri ise Ach birleşme yerlerinin fonksiyonel blokajdır.<sup>1,3,4,14-16</sup> Jeneralize MG'li hastaların %85-90 kadarının serumunda anti-AchR antikoru bulunur. Bu antikorun bulunmadığı hastaların %30-50 kadarında ise anti-MuSK antikoru görülür. Anti-MuSK pozitif MG, daha çok kadınlarda görülür, bulber belirtiler ön planda olmak üzere genellikle jeneralize seyreder. Agrin reseptörü olan membran proteini LRP4'e karşı antikorlar da yakın zamanda tanımlanmıştır, bu alt grubun daha çok orta yaşlı kadınlardan oluştuğu söylenmektedir. Hastaların geri kalanında ise henüz antikor saptanmamıştır. Bunlar "seronegatif MG" olarak isimlendirilir.<sup>3,5,6,10,14,17,18</sup>

Okülobulber belirtilerde gün içi fluktuasyonların olması, remisyonların varlığı ve AKE ilaçlara iyi yanıt, soğuşun kavşakta iletiyi düzeltmesine dayanarak pitotik göz kapağına uygulanan buzun etkisiyle göz kapağının açılması tanıda yardımcı olabilir.<sup>3,6,19</sup> Uygun kliniği olan hastalarda MG ile ilişkili antikorların tanımlanması, ardışık sinir uyarımı ve tek lif elektromiyografi gibi elektrofizyolojik testler özellikle seronegatif hastalarda tanının desteklenmesinde önem kazanmaktadır.<sup>4,6,10,14,20</sup>

Ayrıca tanıda kısa etkili edrofonyum klorid (Tensilon) veya daha uzun etkili neostigmin bromid (Prostigmin) kullanılabilir. Yaşlı hastalarda ise parenteral AKE'lar yerine piridostigmin bromid (Mestinon) ile farmakolojik test yapmak daha doğru bir seçenektir. AKE ile kas gücünde, okülobulber belirtilerde objektif ve net düzelme ile tanı konur. Bu testin temeli AKE'ların, AKE enziminin etkisini inhibe ederek Ach yıkımını engellemesine dayanır. Farmakolojik testler oküler MG'li hastaların %60-95'inde, jeneralize MG'lerde ise %72-95 oranında pozitif bulunmuştur.<sup>3,6</sup>

Ardı sıra uyarı, nöromusküler bileşke bozukluğu tanısında kullanılan özgünlüğü yüksek elektrofizyolojik bir testtir. Değişik frekanslarda verilen, supramaksimal

uyarıma cevaben kaydedilen kas cevaplarının genliklerindeki değişimi dikkate alan bir yöntemdir. Yüzde 10'dan fazla dekrement olması anormal kabul edilir. Postsinaptik ileti bozukluklarında dekrement 2. veya 3. yanıtlarda ortaya çıkıp, maksimum 4.-5. yanıtta kadar elde edilir. Sinir kas kavşağındaki iletim kusurunu göstermek için en duyarlı ancak özgünlüğü düşük test ise tek lif EMG'dir. İstemli kasi sırasında yapılan bu inceleme aynı motor ünite tarafından innerve edilen iki kas lifinin (bir kas çifti) arasındaki sürenin, motor ünitenin bir ateşlenmesinden diğerine olan değişkenliğini dikkate alır. Bu değişkenlik jitter olarak tanımlanmıştır ve nöromusküler iletimin aksadığı durumda değişkenlik artar, jitter yükselir.<sup>3,9,21</sup>

Timusun bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemeleri ile yapılan radyolojik incelemesi MG tanısı konduktan sonra timoma olup olmadığını araştırmak üzere yapılır.<sup>20</sup>

Miyastenia Gravis hastalığında tedavi, semptomatik ve immünsupresif/immünomodülatör ajanlarla yapılır. Semptomatik tedavide AKE ilaçlar kullanılır. Bu ilaçlar Ach'in yıkılmasını engelleyerek sinaptik aralıkta daha uzun süre kalmasını sağlarlar. Günlük tedavide en sık kullanılan piridostigmin bromid'in (Mestinon) 60 miligramlık oral formudur. Etkisi 15-30 dakikada başlar, 1-2 saatte maksimuma erişir ve yaklaşık 3-4 saat sürer (yarı ömür 3-4 saat). Oral olarak kullanılabilen diğer preparatlar ise neostigmin bromid (Prostigmin) ve ambenonium klorid'dir (Mytelase).<sup>5,14,20</sup>

Timoması olan hastalarda timektomi mutlaka uygulanmalıdır. İnvaziv timoma olguları için timektomiye ek olarak immünsupresif tedavi ihtiyacından da bahsedilmektedir.<sup>20,21</sup> Timoması olmayan hastalarda da timektominin yararlı olduğu düşünüldüğünden timektomi, timoması olsun veya olmasın, genellikle tüm jeneralize MG hastalarında uygulanmakta, hastalığın ilk yıllarında yapıldığında daha iyi sonuçlar verdiği düşünülmektedir.<sup>14,20</sup>

İmmün aracıli tedavilerde amaç, hastalıkta remisyon elde etmek ve remisyon sağlandıktan sonra minimal ilaçla devamını sağlamaktır. Steroid, azatiyoprin, siklofosfamid, mikofenolat mofetil, siklosporin, takrolimus, rituksimab, metotreksat gibi immünsupresif ilaçlar tek başına veya kombinasyon halinde uzun bir süre kullanılabilir. İntravenöz immünglobulin (İVİg) ve plazmaferez, akut alevlenme ve timektomiye hazırlık gibi durumlarda kullanılır. Bu tedavilerin, diğer tedavi şekillerine iyi cevap vermeyen bazı hastalarda aylık uygulamalarla yıllarca sürdürülmesi gerekebilir.<sup>6,10,14,20</sup>

## TARTIŞMA

Timektomi yapılan hastalarda nöks timoma ile gelişen MG tablosu klinikte oldukça nadir rastlanan bir durumdur. Sunduğumuz olguda göğüs kafesinin arka duvarında yeni rastlanılan odak lokal metastaz lehine değerlendirilmiştir. Timik malignitelerin en sık metastaz tutulum yerinin plevra olduğu bilinmektedir. Lokal metastaz riskini belirleyen faktörlerin histolojik alt grup ve klinik evre ile inkomplet cerrahi rezeksiyon olduğu bildirilmiştir. Vakamız özelinde ise torakoskopik rezeksiyonun lokal metastaz ve nöks olasılığını artırdığı düşünülmüştür.

Diğer bir önemli nokta ise ilk timektomi operasyonundan yıllar sonra gelişen MG tablosu, tüm MG olgularının %1'inden azında izlenmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada AchR-Ab pozitifliği, B1, B2 ve B3 timoma histolojisi ve inkomplet rezeksiyonun bu tablonun gelişimi için risk faktörleri olduğunu ortaya koymuştur. Literatürde timoma nöksünden bağımsız olarak timektomili hastalarda MG gelişimi bildirilmiş olsa da, bu olguda timoma reküransı ile yakından ilişkili bulunmuştur.

## SONUÇ

Miyastenia Gravis ve reküran timoma timektomiden yıllar sonra gelişebilir, yakın takibin 5 yıldan uzun tutulması önerilmektedir.

İntravenöz immünoglobulin (İVİg) bu hastalıkta akut alevlenmelerde kısa süreli tedavide ve ayrıca stabil olmayan hastalarda uzun süreli kullanımda güvenli bir tedavi seçeneğidir.

## Kaynaklar

1. Vincent A. Immunology of disorders of neuromuscular transmission. Acta Neurol Scand 2006;113:1-7.
2. Kaminski HJ. Myasthenia Gravis and Related Disorders, part 1: Neuromuscular Junction Physiology and Pathophysiology. 2<sup>nd</sup> ed. Ubogu EE, Ruff RL;2009:1-12.
3. Oflazer P, Deymeer F. Bölüm 37: Kas ve nöromusküler kavşak hastalıkları. Öge E, Baykan B. Nöroloji, 2. baskı. İstanbul 2011:729-71.
4. Ralph JW, Aminoff MJ. Bölüm 60: Genel medikal hastalıkların nöromusküler komplikasyonları. Aminoff MJ. Neurology and general medicine, 4. Baskı 2010:1123-1156.
5. Sanders DB, Howard JF. chap.82: Disorders of neuromuscular transmission. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel J. Neurology in clinical practice 2008:2383-94.
6. Merigglioli MN. Myasthenia Gravis: Immunopathogenesis, diagnosis, and management. Continuum 2009;15(1):35-62.
7. Kimura J. Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle. Principles and practice. 26. Chapter: Myasthenia Gravis, Myasthenic Syndrome, and Related Disorders. 4<sup>th</sup> edition. Oxford University Press; 2013:809-40.

8. Evoli A, Tonali PA, Padua L, Monaco ML, Scuderi F, Batocchi AP, Marino M, Bartoccioni E. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain* 2003;126(10):2304-11.
9. Katirji B. Bölüm 35B: Klinik Elektromiyografi. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel J. *Neurology in clinical practice* Cilt 1, 5. Baskı 2008:483-509.
10. Deymeer F. Myasthenia Gravis Tedavi. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1(22):38-43.
11. Nikolic A, Djukic P, Basta I, Hadjdukovic L, Stojanovic VR, Stevic Z, Nikolic D, Bozic V, Lavrnjc S, Lavrnjc D. The Predictive Value of the Presence of Different Antibodies and Thymus Pathology to the Clinical Outcome in Patients with Generalized Myasthenia Gravis. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2013; 115:432-7.
12. Lauriola L, Raneletti F, Maggiano N, Guerriero M, Punzi C, Marsili F, Bartoccioni E, Evoli A. Thymus changes in anti-MuSK-positive and negative myasthenia gravis. *Neurology* 2005;64:536-8.
13. Drachman DB. Myasthenia Gravis. *NEJM* 1994;330 (25):1797-810.
14. Huang GZ, Lo YL. Correlation Between Acetylcholine Receptor Antibody Levels And Thymic Pathology in Myasthenia Gravis: A Review. *J Clin Neuromuscul Dis* 2013; 14 (4): 209-17.
15. Vernino S, Lennon VA. Autoantibody Profiles and Neurological Correlations of Thymoma. *Clinical Cancer Research* 2004;10: 7270-5.
16. Vincent A. Unravelling the pathogenesis of myasthenia gravis. *Nature Reviews Immunology* 2002;2:797-804.
17. Larner AJ. The place of the ice pack test in the diagnosis of myasthenia gravis. *Int J Clin Pract* 2004;58:887-8.
18. Nöromusküler Hastalıklar Çalışma Grubu. Nöromusküler Hastalıklar Tanı ve Tedavi Rehberi. Türk Nöroloji Derneği. 2. Baskı; 2007:1-53.
19. Katirji B, Kaminski HJ. Electrophysiologic approach to the patient with suspected neuromuscular junction disorder. *Neurol Clin North Am* 2002;20:557-86.
20. Lorenzoni PJ, Augusto LP, Kay CS, Scola RH, Werneck LC. Myasthenia gravis and thymus: long-term follow-up screening of thymectomized and non-thymectomized patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2013;71(7):462-4.
21. Durelli L, Maggi G, Casadio C, Ferri R, Rendine S and Beramini L. Actuarial analysis of the occurrence of the remissions following thymectomy for myasthenia gravis in 400 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54:406-11