

# بررسی آینده‌نگر نتایج برداشتن تیموس در میاستنی گراویس بین سالهای ۱۳۷۱-۱۳۷۷

دکتر عباس ربانی، دانشیار گروه جراحی، بیمارستان امام خمینی  
دکتر مجید غفارپور، دانشیار گروه نورولوژی، بیمارستان امام خمینی

## Prospective Evaluation of Thymectomy in Myasthenia Gravis ABSTRACT

This is a prospective descriptive research which was carried out in surgery ward 1 of Imam-Khomeini - Hospital during 6 years (1992-1998). In order to study the results of thymectomy in Myasthenia gravis we evaluated 18 thymectomies via median sternotomy which was performed in the course of six years.

In this research the thymectomy was associated with 16.6% morbidity but no mortality. Follow up evaluation after a mean period of 38 months (Min.5-Max. 72 months) revealed a remission rate in 44.4%, clinical improvement in 38.8% and relapsing rate in about 16.6%. After thymectomy 55.5% of patients required medical treatment which 70% of them needed only one drug, with lower dose than before thymectomy.

**Key Words:** Thymectomy; Myasthenia gravis; Remission; Mortality; Morbidity

## چکیده

واژه‌های کلیدی: تایمکتومی (برداشتن تیموس)؛  
میاستنی گراویس؛ فروکش علائم بیماری؛ مورتالیتی؛  
موربیدیتی

### مقدمه

میاستنی گراویس، بیماری اتوایمیونی است که در آن، در محل اتصال عصب به عضله، انتقال پیام عصبی دچار اختلال می‌گردد. علت اصلی بیماری، ساخته شدن پادتن بر علیه گیرنده‌های استیل کولین در عضلات مخطط می‌باشد. پادتن‌های ساخته شده علاوه بر اینکه گیرنده‌ها را مسدود می‌کنند با واسطه کومپلکسها، موجبات تخریب آنها و غشاء بعد سیناپسی را فراهم می‌کنند. گرفتاری و دخالت غده تیموس در میاستنی گراویس با اثر درمانی برداشتن تیموس، وجود ناهنجاریهای بافتی در تیموس و ظهور لنفوسیت‌های فعال شده غیرطبیعی مطرح می‌شود (۱). درمان جراحی این بیماری برداشتن تیموس (Thymectomy) است که به طرق مختلف نظیر استرنوتومی میانی، جراحی فوق

این پژوهش آینده‌نگر توصیفی با هدف تعیین نتایج برداشتن تیموس (Thymectomy) در مبتلایان به میاستنی گراویس، که در بخش جراحی ۱ بیمارستان امام خمینی (ره) با همکاری بخش اعصاب در بین سالهای ۱۳۷۱-۱۳۷۷، تحت عمل جراحی قرار گرفته‌اند، انجام شده است.

تیموس ۱۸ بیمار به روش Median sternotomy برداشته شده و اطلاعات مربوط به میزان بهبودی و عود به روش پیگیری مستمر جمع‌آوری و تجزیه و تحلیل شدند.

میزان مرگ و میر ناشی از عمل جراحی صفر و میزان موربیدیتی ۱۶/۶٪ بوده است. پیگیری بیماران پس از یک دوره متوسط ۳۸ ماهه (حداقل ۵ و حداکثر ۷۲ ماه) نشانگر میزان فراوانی فروکش کامل بیماری در ۴۴/۴٪، بهبودی بارز کلینیکی ۳۸/۸٪ و عود بیماری در ۱۶/۶٪ می‌باشد.

۵۵/۵٪ بیماران پس از جراحی تیموس نیاز به مصرف دارو پیدا کردند که تنها با یک دارو، آنها به مقدار کمتر از مقدار مصرفی قبل از عمل جراحی، تحت کنترل درآمدند.

جناغی (سوپراسترنال) از جمله عمل از طریق گردن و یا از راه توراکوسکوپی صورت می‌گیرد(۲).

هرچند بهترین نتایج درمانی در مواردی است که بیمار جوان در اوایل بیماری تحت عمل تایمکتومی قرار گیرد ولی بهبودی بدنبال جراحی سی سال پس از شروع میاستنی نیز گزارش شده است. روش انتخابی استرنوتومی میانی کامل یا ناقص می‌باشد.

پاسخ بیماری به جراحی تیموس عموماً ۲-۵ سال پس از برداشتن تیموس است. در موارد مزمن و سرکش تیمکتومی مجدد بهبودی قابل توجهی ارائه داده است(۳). اگر بیمار از جراحی با تعویض پلازما یا مهار سیستم ایمنی آماده شوند و پس از جراحی نیز تحت مراقبت دقیق باشند، میزان موربیدیتی اندک خواهد بود. معمولاً ۳ تا ۴ ساعت پس از جراحی، لوله تراشه خارج می‌شود و ممکن است ۳ تا ۴ روز بعد، بیمار را مرخص کرد. اگر تومور کامل برداشته نشود رادیاسیون متمرکز توصیه می‌شود.

بدنبال جراحی، میزان فروکش بیماری در صورتی که عمل در یکی دو سال اول بیماری انجام بگیرد، ۲۰-۳۵ درصد خواهد بود و ۵۰ تا ۸۶ درصد بیماران، بهبودی قابل توجه نشان خواهند داد(۴). به علت نقش مهم تیموس در تکامل سیستم ایمنی لازم است درآوردن تیموس تا سن بلوغ به تعویق افتد. در بیماران مسن تایمکتومی کمتر مورد تأیید است (شاید به این دلیل که در سنین بالا تیموس اتروفیه شده است).

با وجود این که مطالعه آینده‌نگر کدر شده صورت نگرفته است، ولی توافق عمومی بر این است که بیماران کمتر از ۶۰ سالگی که ضعف منتشر دارند و همچنین افرادی که تایموما دارند تحت عمل جراحی قرار گیرند(۴). علیرغم عمل جراحی در مواردی وضع بالینی بیمار بدتر می‌شود(۱۰).

در کشور ما نیز میاستنی گراویس از لحاظ شیوع و مشکلات درمانی و علی‌الخصوص بروز آن در سنین مختلف از اهمیت زیادی برخوردار است. تشخیص به موقع و درمان مناسب، بویژه جراحی در خیلی از موارد از پیشرفت بیماری و ناتوان شدن مریض‌ها جلوگیری می‌کند. جراحی زودرس بویژه با همکاری جراح و متخصص اعصاب می‌تواند سیر بیماری، پیش‌آگهی، میزان مرگ و میر و ناتوانی‌ها را تغییر دهد. در سالهای گذشته تایمکتومی، مرگ و میر و موربیدیتی بالایی داشت ولی خوشبختانه در سالهای اخیر بعلت بهبود روش جراحی و همکاری‌های علمی مطلوب، نتایج خوبی ارائه داده است و این بررسی بمنظور تعیین همین اهداف صورت گرفته است.

در این بررسی نتایج برداشتن تیموس در مبتلایان به میاستنی گراویس با توجه به اهداف شش گانه زیر بین سالهای ۱۳۷۱ تا ۱۳۷۷ مشخص و ارائه داده می‌شود.

اهداف پژوهش شامل موارد زیر است:

- ۱- تعیین فراوانی مرگ و میر ناشی از تایمکتومی
- ۲- تعیین فراوانی موربیدیتی ناشی از تایمکتومی
- ۳- تعیین فراوانی فروکش کامل بیماری پس از تایمکتومی
- ۴- تعیین فراوانی بهبود کلینیکی
- ۵- تعیین فراوانی نیاز به مصرف دارو پس از جراحی
- ۶- تعیین فراوانی عود بیماری پس از تایمکتومی

## روش و مواد

در این مطالعه از روش استرنوتومی میانی مبادرت به درآوردن تیموس شده است. بیماران بالای ۶۰ سال و افرادی که به دلایلی تحمل جراحی را نداشتند و یا امید به زندگی در آنها کم بود، همچنین مبتلایان به میاستنی چشمی خالص، از جراحی حذف شدند.

در مدت شش سال ۱۸ بیمار (۱۳ تا ۴۴ و اکثراً ۲۱-۳۰ ساله) تایمکتومی شدند.

از تمام بیماران قبل از عمل فرمول شمارش خونی، پلاکت، آزمونهای انعقادی، سدیماتاسیون، قند، الکترولیت‌ها، کلسیم و فسفر، آزمونهای کبدی و تیروئیدی، کامل ادرار و VRI-PPD - BUN-Wright و Creatinine انجام شد.

از اندازه‌گیری سطح پادتن گیرنده‌های استیل‌کولین به دلیل عدم امکانات آزمایشگاهی صرف‌نظر گردید.

رادیوگرافی سینه، سی‌تی و یا MRI مدیاستن، آزمون الکترومیوگرافی و Jolly و Edrophonium نیز از تمام مریض‌ها بعمل آمد.

قبل از جراحی بیماران تحت درمان استروئید، آنتی‌کلین استراز و یا هر دو بوده‌اند و در روزهای قبل از عمل جراحی یک دوره تعویض پلازما (۱۰ مورد) و یا ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IVIG در ۸ مورد) دریافت کردند.

۱۲ ساعت قبل از جراحی بیماران NPO و تمامی داروهای وی قطع گردید. ساعت پنج صبح روز عمل دو عدد آمپول نشوستیگمین و ساعت هفت ۱۰۰ میلی‌گرم هیدروکورتیزون داخل عضله تزریق شد. یکساعت و نیم بعد ۱۰۰ میلی‌گرم دیگر هیدروکورتیزون داخل

## بحث

در مورد هدف اول پژوهش یعنی تعیین فراوانی مرگ و میر ناشی از تایمکتومی ترانس توراسیک در مبتلایان به میاستنی گراویس صفر بوده است که در منابع گوناگون از ۰ تا ۶/۵٪ گزارش شده است (۸،۶). این امر می‌تواند به مراقبت دقیق قبل از عمل، حین عمل و پس از عمل و هماهنگی کامل گروه‌های جراحی، بیهوشی و داخلی اعصاب مربوط باشد.

در بعضی منابع میزان موربیدیتی پس از عمل ۶/۴٪ ذکر شده است (۳).

در این پژوهش فراوانی موربیدیتی پس از عمل ۱۶/۶٪ بوده است که یک مورد به علت دیابت و مصرف پردنیزولون دچار تأخیر در جوش خوردن زخم و دو مورد دیگر آتلکتازی بوده است. یک مورد از موارد اخیر بعثت تهاجم تومور به ریه بود.

در گزارشات مختلف فروکش کامل بیماری به دنبال تایمکتومی ۱۴ تا ۴۸٪ ذکر شده است (۴،۷،۹،۱۰). در پژوهش ما رقم فوق ۴۴/۴٪ است که با مقایسه با ارقام فوق نتیجه خوبی است.

بهبودی واضح کلینیکی بدنبال برداشتن تیموس ۲۷ تا ۸۶٪ (متوسط ۵۰٪) گزارش شده است (۳،۷،۹،۱۰). این میزان در پژوهش ما ۳۸/۸٪ بوده که با آمارهای ذکر شده مطابقت دارد. در میاستنی گراویس پس از جراحی برخی بیماران ممکن است هنوز نیاز به مصرف دارو داشته باشند که اکثراً به صورت تک‌دارویی و نسبت به دوران قبل از عمل، با میزان کمتری از دارو تحت کنترل در می‌آیند.

در بررسی ما نیز در بین مواردی که مورد تایمکتومی قرار گرفتند ۵۵/۵٪ پس از عمل نیاز به مصرف دارو پیدا کردند که ۷۰٪ آنها با یک دارو و با مقداری کمتر از مقدار دریافتی قبل از عمل کنترل شدند و ۳۰٪ بقیه، پس از عود مجبور به استفاده از یک دارو با مقادیر بالا و یا دو دارو شدند.

علت عود ممکن است عدم برداشت کامل بافت تیموس، وجود تیموس اکتوپیک و یا تومور تیموس باشد. در صورت وجود تایموما، احتمال چسبندگی به نسوج مجاور تایمکتومی کامل و قابل اطمینان را زیر سؤال می‌برد.

از ۱۸ موردی که تایمکتومی شدند، در ۱۶/۶٪ عود مشاهده شد (۳ بیمار). یکی از آنها یک بیمار مبتلا به تایموما با تهاجم به ساختمانهای مجاور و دیگری، هیپرپلازی فولیکولار تیموس داشت. در بیمار مبتلا به تایموما عود بیماری یکسال پس از عمل

عضله، ۱۰۰ میلی‌گرم داخل ورید و یکساعت و نیم بعد ۱۰۰ میلی‌گرم داخل ورید و یکساعت قبل از جراحی نیز یک گرم کفلین تجویز گردید.

پس از عمل همه بیماران به ICU منتقل شده استروئید و آنتی‌بیوتیک ادامه داده شد. فقط در صورت بروز علائم میاستنی نیم میلی‌گرم پروستگمین استفاده می‌شد. بیماران حداقل ۲۴ ساعت از طریق لوله تراشه تنفس می‌کردند و در مدت بستری در ICU هر روز توسط گروه جراحی، بیهوشی و نورولوژی مورد معاینه قرار می‌گرفتند. یک نفر از دستیاران سال دوم یا بالاتر گروه جراحی یا بیهوشی به مدت ۴۸ ساعت در ICU، مقیم و مراقب بیمار بوده است.

لوله سینه (Chest tube) در صورتی که ترشحات روزانه آن ۳۰-۵۰ میلی‌لیتر باشد معمولاً روز بعد از عمل در آورده می‌شود مگر بدلائل خاصی نیاز به باقیماندن آن باشد. لوله تراشه بر حسب وضع بیمار ۲۴ تا ۳۶ ساعت بعد خارج و در صورت مساعد بودن وضع عمومی مریض به بخش داخلی اعصاب منتقل می‌گردد و تا ۴۸ ساعت آنتی‌بیوتیک پروفیلاکتیک ادامه می‌یابد.

بخیه‌های بیمار با در نظر گرفتن سابقه استفاده از استروئید و ظاهر زخم در فاصله روزهای ۱۰ تا ۱۴ کشیده می‌شود.

پی‌گیری بعدی بیمار با مراجعه به درمانگاه نورولوژی است که در این تحقیق، حداقل زمان پی‌گیری ۵ ماه و حداکثر آن ۶ سال بوده است.

## یافته‌ها

در این بررسی، ۷/۷۷٪ از واحدهای مورد پژوهش، زن و ۲/۲۲٪ آنها مرد بوده‌اند. خوشبختانه تایمکتومی در بین این ۱۸ نفر با مرگ و میر همراه نبوده است. از بین ۱۸ بیماری که مورد تایمکتومی قرار گرفتند فراوانی موربیدیتی ۱۶/۶٪ (۳ بیمار، که ۲ مورد بصورت آتلکتازی و یک مورد تأخیر در ترمیم زخم به علت مصرف پردنیزولون و دیابت) بود. در ۴۴/۴٪ (۸ نفر) فروکش کامل بیماری و در ۳۸/۸٪ (۷ نفر) بهبود کلینیکی واضحی مشاهده شد. ۵۵/۵٪ (۱۰ بیمار) پس از تایمکتومی نیاز به مصرف دارو پیدا کردند. فراوانی عود بیماری در این پژوهش ۱۶/۶٪ (۳ بیمار) بوده است.

## منابع

- 1- Adams R, Victor M, Ropper A. Principles of neurology, 6th ed McGraw-Hill, New York, 1997; pp: 1459-75.
- 2- Bradley W.G, Daroff R, Fenichel G, Marsden C; Neurology in clinicapracitice. Butierwoth-Heinemann, London 1996; 1983-98.
- 3- Yamanaka N, Araki S. Rethymectomy for intractable myasthenia gravis with thymus remnant. Rinsho-shinkeihuka 1990; 30: 563-566.
- 4- Klein M, Granetzny A, Dauben HP, Schulte HD, Gams E. Early and late results after thymectomy in myasthenia gravis: a retrospective analysis. Thorac Cardiovasc Surg 1999 Jun; 47(3): 170-3.
- 5- Carsky S, Spaled P, Schnetter M Jr. Muasthenia gravis and 93 thymectomies, therapeutic strategies and result 1990-1994. Rozhl chir 1995; 74(2): 87-9.
- 6- de Oliveira Jt, Campos GB, Cardoso FE. Myasthenia gravis; results of thymectomy in 52 patients. Arq Neuropsiquiatr 1995 Jun; 53(2): 198-202.
- 7- Eymard B, Chillet P. Autoimmune myasthenia gravis, recent physiopathological data. Press-Med, 1997; 26(15): 827-9.
- 8- Guth S, Nix HW, Mayer E, Schmeid W, Kramm T, Moersig W, Oelert H. Thymectomy in myasthenia gravis. Zentrable - Chir. 1997, 122(8): 655-650.
- 9- Hayat G, Mohyuddin TA, Naunheim K. Efficacy of thymectomy in Myasthenia gravis. Mo Med, 1995 92(5): 252-7.
- 10- Somnier FE: Exacerbation of myasthenia gravis after removal of thymoma. Acta Neurol Scand, 1994; 90(1): 56-66.
- 11- Machens A, Busch C, Emslotter T, Izbicki JR. Morbidity after transternal thymectomy for myasthenia gravis: a changing perspective. Thorac Cardiovasc Surg 1998 Feb; 46(1): 37-40.
- 12- Spath G, Brinkmann A, Huth C, Wietholter H. Complications and efficacy of transsternal thymectomy in myasthenia gravis. Thorac Cardiovasc Surg 1997 Oct; 35(5): 283-9.