

YAŞLILARDA MYASTENİA GRAVİS

C. Yücesan*, D. Tuncel**, N. Yüceman***, N. Mutluer***

Myastenia gravisin (MG) genç ve yaşlılarda başlayan olmak üzere 2 tipi olduğu ileri sürülmüştür. Bu çalışma MG'in genç ve yaşlılarda görülen formlarının klinik özelliklerinin saptanması amaçlanmıştır. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD'da 1988-1998 yılları arasında yatırılarak izlenen 63 hastanın dosyası retrospektif olarak incelenmiştir. Elli üç hasta 10-49 yaşlar arasındadır (grup 1), 10 hasta ise 49 yaşın üzerindedir (grup 2). Hastalığın ilk pikini 20'li yaşlarda, ikinci pikini ise 40'lı yaşlarda yaptığı görülmüştür. Kadınlarda MG en sık 20-29 yaşları arasında görülürken erkeklerde 40-49 yaşlarında görülmektedir. Genç ve yaşlı grup arasında prognoz açısından fark saptanmamıştır. Timus BT'si normal olup timektomi yapılan hastaların timus patolojisinde % 64.7'sinde hiperplazi, ektopik timus ya da bunların her ikisi saptanmıştır. Maksimal timektomi yapılan hastalarda prognozun submaksimal timektomiye göre daha iyi olduğu görülmüştür.

Anabtar sözcükler: Myastenia gravis, yaşlılık.

Late-onset myasthenia gravis

It has been suggested that myasthenia gravis (MG) has two types as early and late onset. It was aimed to determine clinical characteristics of early and late onset MG in this study. It was reviewed files of 63 patients with MG who had been hospitalized to Department of Neurology, Ankara University Faculty of Medicine between 1988-1998. Fifty-three patients were 10-49 years old (group 1), 10 patients were older than 49 years old (group 2). It was seen that disease's first peak was at 20th years and second peak was 40th years old. The peak age of onset between 20-29 years in women and 40-49 years in men. There was no prognosis difference between group 1 and 2. Sixty-five percent of the patients who performed thymectomy showed hyperplasia, ectopic thymus or both although their thymus CT were normal. Prognosis was better patients who performed maximal thymectomy than submaximal thymectomy.

Key Words: Myasthenia gravis, elderness

Myastenia Graves (MG), asetil kolin reseptörlerine karşı antikor gelişimi ile oluşan otoimmün bir hastalıktır. Bu hastalığın başlangıç yaşı bimodal bir dağılım gösterir; kadınlarda 20'li yaşlarda, erkeklerde 60-70 yaşlar arasında pik yapar (1,2,6). Kırk yaşın altında kadınlarda 2-3 kat daha sık görülürken daha yaşlılarda erkeklerde daha siktir. Yaşlı hastalarda MG'le beraber timoma görülme sıklığı daha fazladır. Genç ve yaşlılarda görülen HLA antijenlerinin tipinin farklı olduğu, yaşlılarda MG'e eşlik eden diğer otoimmün hastalıkların daha sık görüldüğü bildirilmiştir (6).

Bu çalışmada MG'in genç ve yaşlılarda görülen formlarının klinik özelliklerinin saptanması amaçlanmıştır.

Hastalar ve yöntem:

1988-1998 yılları arasında İbni Sina Hastanesi Nöroloji AD'da MG tanısı ile yatırılarak incelenen 63 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Klinik sınıflamada Osserman ölçütleri kullanıldı (1). Genç ve yaşlı grupları karşılaştırmak için istatistiksel analizde ki-kare testi kullanıldı.

Bulgular:

Hastalarımızın yaş sınırları 10-70, yaş ortalaması 34.6+14.8'dir. Elli yaşın altında 53 hasta (grup 1), 50 yaş ve üzerinde 10 hasta (grup 2) vardır; bu 10 hastanın 5'i 60 yaşın üzerindedir. Hastalarımızın 33'ü kadın, 30'u erkektir. Grup 1'deki genç hastalarımızın 31'i kadındır, genç grupta kadın/erkek oranı 1.4'dür. Grup 2'deki yaşlı hastalarımızın 2'si kadın, 8'i erkektir; yaşlı grupta kadın/erkek oranı 1/4'tür. Genç ve yaşlı grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0.02).

*. Uzm. Dr;

** Arş. Gör;

*** Prof. Dr, A.Ü.T.F. İbni Sina Hastanesi, Nöroloji AD, Ankara

Tablo-1: Osserman sınıflamasına göre grupların dağılımı

	Grup-1	Grup-2	Toplam
Oküler	14 (26.4)	2 (20)	16 (25.4)
Hafif jeneralize	20 (37.7)	7 (70)	27 (42.9)
Orta şiddette jeneralize	12 (22.6)	1 (10)	13 (20.6)
Akut fulminan	4 (7.54)	0	4 (6.3)
Geç şiddetli	3 (5.66)	0	3 (4.8)
Toplam	53 (100)	10 (100)	63 (100)
Patentez %.			

Osserman sınıflamasına göre hastaların 16'sı oküler myasteni (%25.4), 27'si hafif jeneralize myasteni (%42.9), 13'ü orta şiddette jeneralize myasteni (%20.6), 4'ü akut fulminan myasteni (%6.3) ve 3'ü geç şiddetli myasteni (%4.8) sınıflarına girmiştir. Tüm hastaların ve ayrı ayrı grupların Osserman sınıflamasına göre dağılımı tablo-1'de gösterilmiştir. İki grup arasında klinik sınıflama açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p>0.05$).

Hastaların ortalama izlem süreleri 17 aydır. İzlemede hastaların 20'sinin medikal tedavi ile asemptomatik (%31.7), 6'sının timektomi ile asemptomatik (%9.5), 19'unun timektomi ve ilaçla asemptomatik (%30.2), 12'sinin ilaçla semptomatik (%19.0) ve 4'ünün timektomi ile semptomatik (%6.3) olduğu görülmüştür. Biri timektomiden sonra olmak üzere iki hasta ekst olmuştur (%3.2). Ölenlerde birisi timoması olan 45 yaşında bir erkektir, kliniği akut fulminan seyretmiş ve timektomiden sonra eks olmuştur. İkinci hasta 42 yaşında bir kadındır, akut fulminan seyretmiş ve antikolinesteraz+steroid tedavisi altında iken ekst olmuştur. Tüm hastaların ve ayrı ayrı grupların prognozları tablo-2'de verilmiştir. İki grup arasında prognoz açısından istatistiksel anlamlılıkta fark saptanmamıştır.

Timus BT incelemesinde 1 hastada hiperplazi (%1.6), 19 hastada timoma (%30.2) saptanmış olup 39 hastanın Timus BT incelemesi normal (%61.9) bulunmuştur. Dört hastanın BT sonucuna ait veri elde edilememiştir (%6.3). Timus BT ile hiperplazi görülen 1 hasta grup-1'dedir. Yine timoma saptanan 19 hastanın 17'si grup-1'de yer almaktadır. Grup-1'deki 31 hastanın ve grup-2'deki 8 hastanın timus BT sonuçları normaldir (Tablo-3). İki grup arasında timus BT sonuçları açısından istatistiksel anlamlılıkta fark yoktur.

Grup-1'deki hastaların 28'ine, grup-2'deki hastaların ise 2'sine timektomi yapılmıştır. Timus patolojisi sonuçları tablo-4'de verilmiştir. Grup-1'de timektomi yapılan 28 hastanın 6'sında patoloji sonucu normal

Tablo-2: Hastaların gruplara göre prognozu

	Grup-1	Grup-2	Toplam
İlaçla asemptomatik	13 (24.5)	7 (70)	20 (31.7)
Timektomi ile asemptomatik	6 (11.3)	0	6 (9.5)
Timektomi+ilaçla asemptomatik	17 (32.1)	2 (20)	19 (30.2)
İlaçla semptomatik	11 (20.8)	1 (10)	12 (19.0)
Timektomi ile semptomatik	4 (7.5)	0	4 (6.3)
Eksitus	2 (3.8)	0	2 (3.2)
Toplam	53 (100)	10 (100)	63 (100)

Tablo-3: Timus BT sonuçlarının gruplara göre dağılımı

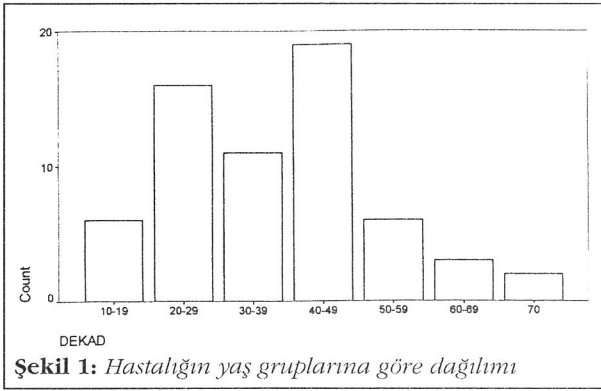
Patoloji	Grup-1	Grup-2	Toplam
Normal	31 (58.4)	8 (80)	39 (61.9)
Hiperplazi	1 (1.88)	-	1 (1.58)
Timoma	17 (32)	2 (20)	19 (30.1)
Kayıp veri	4 (7.54)	-	4 (6.34)
Toplam	53 (100)	10 (100)	63 (100)

Tablo-4: Timus BT sonuçları ile timektomi yapılan hastaların patolojik tanıları. Timus BT ile hiperplazi saptanan 1 hastaya operasyon yapılmamıştır.

Patoloji	Timus BT		
	Normal	Hiperplazi	Timoma
Normal	6	-	-
Hiperplazi	8	-	7
Timoma	-	-	4
Ektopik timus	1	-	-
Hiperplazi+ektopik	2	-	-
Timik lipoma	-	-	1

Tablo-5: Patoloji sonuçlarının gruplara göre dağılımı. Kayıp veri timektomiden sonra ekst olan hastaya aittir.

Patoloji	Grup-1	Grup-2
Normal	5 (17.9)	0
Hiperplazi	16(57.1)	0
Timoma	3 (10.7)	1 (50)
Ektopik timus	0	1 (50)
Hiperplazi+ektopik timus	2 (7.14)	0
Timik lipoma	1 (3.57)	0
Kayıp veri	1 (3.57)	0
Toplam	28 (100)	2 (100)



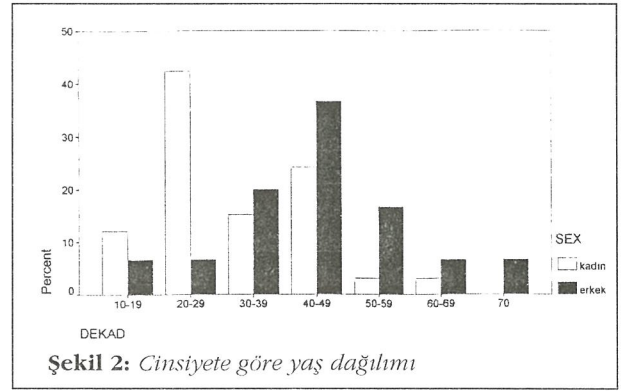
Şekil 1: Hastalığın yaş gruplarına göre dağılımı

(%11.3), 16'sında hiperplazi (%30.2), 3'ünde timoma (%5.7), 2'inde hiperplazi ve ektopik timus bir arada (%3.8) ve 1'inde timik lipoma (%1.9) olarak gelmiştir. Grup 2'de timektomi yapılan hastaların 1'inde patoloji sonucu timoma, diğerinde ektopik timus olarak gelmiştir.

Timus BT ve patoloji sonuçları karşılaştırıldığında timus BT'si normal olan ancak timektomi yapılan 17 hastanın 6'sında patoloji sonucu da normalken, 8 hastanın patolojisinde hiperplazi, 1 hastada ektopik timus dokusu, 2 hastada hiperplazi ve ektopik timus dokusu bir arada saptanmıştır. Yani timus BT'si normal olan hastaların sadece %35.3'ünde patolojik inceleme normaldi. Timus BT'si ile timoma düşünülen 7 hastanın patolojisinde hiperplazi, 4 hastanın patolojisinde malignite ve 1 hastada timik lipoma bulunmuştur. Timus BT verisine ulaşılamayan 1 hastanın patoloji sonucu hiperplazi olarak gelmiştir.

Tek başına antikolinesteraz alan 12 hastanın 7'si ilaçla asemptomatik, mestinonun yanında steroid alan 39 hastanın 12'si ilaçla asemptomatik, 11'i timektomi ve ilaçla asemptomatiktir. Tek başına steroid alan 4 hastanın 2'si asemptomatik, 2'si semptomatiktir. Medikal tedavide seçilen ilaç hastalığın tipine ve tablonun ağırlığına göre seçilmektedir. Medikal tedavi ile prognoz karşılaştırıldığında arada istatistiksel anlamlılık gösteren ilişki saptanmamıştır.

Grup 1'deki hastaların 11'ine submaksimal, 17'sine maksimal girişimle, yine grup 2'deki 2 hastaya maksimal girişimle timektomi yapılmıştır. Timektomi ile prognoz karşılaştırıldığında submaksimal girişim yapılan 2 hastanın, maksimal girişim yapılan 4 hastanın sadece timektomi ile asemptomatik olduğu görülmüştür. Submaksimal girişim yapılan 5, maksimal girişim yapılan 12 hasta timektomi ve ilaçla asemptomatiktir. Submaksimal girişim yapılan 2 hasta, maksimal girişim yapılan 4 hasta timektomiye rağmen semptomatiktir. Submaksimal girişim yapılan 1 hasta timektomiden sonra ekst olmuştur. Timektomi tipi ile prognoz karşılaştırıldığında ara-



Şekil 2: Cinsiyete göre yaş dağılımı

daki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p=0.000$).

Dört hastada hipertroidi (%6.3) saptanmıştır; bunların 3'ü grup-1'de (%6), 1'i grup-2'dedir (%10). Hastaların 2'sinde hipotroidi saptanmıştır (%3.17); bu 2 hastanın ikisi de grup-1'de yer almaktadır (%4). Sistemik lupus eritematosus tanısı alan 1 (%1.6) hasta grup-1'de yer almaktadır; diğer hastaların hiç birinde immünolojik bir hastalık saptanmamıştır.

Tartışma:

Farklı kaynaklara yaşlılarda MG görülme oranı farklı olarak bildirilmiştir, bu oran %6-59 arasında değişmektedir (2,4-8). Bizim 50 yaş üzerindeki hastalarımız toplam hastalarımızın %15.9'unu, 60 yaş üzerindeki hastalarımız ise %7.9'unu oluşturmaktadır. Yaşlı hasta oranımız daha önce bildirilmiş oranların sınırları içindedir. Genel olarak hastalarımızın daha çok gençlerden oluştuğunu söyleyebiliriz.

MG'in başlangıç yaşı biri erken diğeri geç olmak üzere 2 pik yapar. Erken pikin 20'li yaşlarda olduğu konusunda literatürde fikir birliği vardır. Geç pik ise kimi çalışmalarda 60-70 yaş, kimilerinde 70-74 yaş olarak bildirilmiştir (9,10). Bizim hastalarımızda erken pik 20'li yaşlardadır, bu literatürle uyum göstermektedir. Ancak geç pik bizim hastalarımızda 40'lı yaşlarda görülmektedir ve geç pik pikle karşılaştırıldığında daha büyüktür (Şekil-1). Bu literatür bilgisine uymamaktadır. Bunun 3 sebebi olabileceğini düşünüyoruz. Birincisi yaşlı hastalarda MG tanısı diğer sağlık probleminin gölgesinde kaldığı için gözden kaçıyor olabilir; yani yaşlı hastalara gerçekte olduğundan daha az oranda tanı koyuyor olabiliriz. İkincisi Türkiye toplumunda hastalığın özelliği olarak ikinci pik gerçekte de daha genç yaşlarda görülüyor olabilir, ancak bunu söyleyebilmek için epidemiyolojik çalışma yapmak gereklidir. Bir üçüncü sebep ise Türkiye toplumunun Batı ile kıyaslanınca genç olması olabilir.

Cinsiyete göre bakıldığında bizim hasta grubu-

muza kadınlarda MG en çok 20-29 yaşları arasında görülürken erkeklerde en çok 40-49 yaşları arasında görülmektedir. Elli-59 yaşları arasında erkek hastalar kadınlara göre belirgin olarak fazladır, bu fazlalık daha az olmakla birlikte 60-69 yaşları arasında da devam etmektedir. (Şekil-2). Yetmiş yaşındaki 2 hastanın 2'si de erkektir. Literatürde MG'in 60 yaşın üzerinde erkeklerde daha fazla olduğu bildirilmiştir (2,4,6,7); bizim bulgularımız da bu yöndedir. Yine 40 yaşın altında kadın hastaların erkeklerin yaklaşık 2-3 katını oluşturduğu bilinmektedir; bizim hasta grubumuzda 40 yaşın altında kadınlar erkeklerin yaklaşık 2 katını oluşturmaktadır.

Yaşlı ve genç grupta klinik sınıflama açısından fark olmadığı daha önce yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (2,4-7). Biz de hastalarımızda klinik sınıflama açısından fark saptamadık. Adams'a göre oküler MG %15-20, hafif jeneralize MG %30, orta şiddette jeneralize MG %25, akut fulminan MG % 15, geç şiddetli MG ise %10 oranındadır (1). Bizim hasta grubumuzda hafif jeneralize form %42.9 olmak üzere daha fazla, akut fulminan ve geç şiddetli form sırasıyla %6.3 ve %4.8 olarak daha az oranda saptanmıştır. Genel olarak bakıldığında bizim hastalarımızın klinik sınıflamadaki yeri daha benign bir tablo sergilemektedir.

Timus BT ve patoloji sonuçları karşılaştırıldığında, timus BT'si normal olan ancak timektomi yapılan 17 hastanın sadece 6'sında patoloji sonucu normal bulunmuştur; yani timus BT'si normal olduğu halde hastaların sadece %35'inde patolojik inceleme de normaldir. Bu 17 hastanın 8'inde hiperplazi (%47), birinde ektopik timus (%5.9), iki hastada hiperplazi+ektopik timus (%11.8) saptanmıştır. Bu durum timus BT'si normal olsa bile hiperplazi ve ektopi olasılıklarının akılda tutulması, iyi bir cerrahi ekibin olduğu merkezlerde timektomiye, tedavi seçeneklerinde ön sıralarda yer verilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Grup-1'deki hastaların % 52'sine, grup-2'deki hastaların %20'sine timektomi yapılmıştır. Timektominin genç ve yaşlı grupta eşit düzeyde etkili olduğunu bildiren yayınlar vardır (6,8). Genç grupta 6 hasta yalnız timektomi ile, 17 hasta timektomi+ilaçla asemptomatik olmuştur; yalnızca 4 hasta timektomiden sonra semptomatik kalmıştır. Bir hasta ise timektomiden sonra ekst olmuştur. Total olarak grup-1'de timektomi yapılan hastaların % 82'si asemptomatiktir. Grup-2'de timektomi yapılan 2 hastanın 2'si de asemptomatiktir; bu hastaların 1'inde timus BT ile timoma olduğu bildirilmiş, diğerinde ise timus BT normal olarak gelmiştir. Timoma olmadığı halde opere edilen bir yaşlı hastamızda patoloji ektopik timus olarak gelmiş-

tiir. Hasta sayımız yetersiz olmakla birlikte literatür bilgilerine dayanarak genel durumu kaldırabilecek yaşlı hastalarda timoma olmasa bile timektominin tedavide göz önünde tutulabilecek seçeneklerden biri olduğunu düşünüyoruz.

Bizim bulgularımıza göre maksimal timektomi submaksimal timektomiye göre prognozu istatistiksel anlamlılık gösterecek şekilde olumlu yönde etkilemektedir. Bu nedenle maksimal timektominin tercih edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

MG'de timoma % 10-15 oranında bildirilmiştir (1). Bizim hastalarımızda timoma %13 oranında saptanmıştır, bu klasik bilgi ile uyumludur. Grup-1'deki hastaların %5.7'sinde, grup 2'deki hastaların ise %10'unda patolojik inceleme sonucunda timoma saptanmıştır. Grup-2'de timus BT ile timoma düşünülen 1 hasta operasyonu kabul etmediği için timektomi yapılamamıştır; bu hastanın da patolojik tanısı timoma gelmiş olsaydı grup-2'de timoma oranı % 20 olacaktı. Klasik bilgi ile uyumlu olarak bizim hasta grubumuzda da yaşlılarda timomanın daha yüksek oranda görüldüğünü söyleyebiliriz.

MG'de hiperplazi oranı %65 oranında bildirilmiştir(1). Bizim timektomi yapılan tüm hastalarımızda hiperplazi %60 oranında saptanmıştır. Yaşlı grupta beklenildiği üzere hiperplazi saptanmamıştır. Sadece genç hastalar dikkate alındığında hiperplazi oranı %64'tür. Hiperplazi açısından bulgularımız klasik bilgi ile uyum göstermektedir.

Literatürde yaşlı hastaların prognozunun daha kötü olduğu bildirilmiştir (1-7). Bizim hastalarımızda ise prognoz açısından genç ve yaşlı grup arasında fark saptanmamıştır. Bu oldukça ilginçtir. Bu durumu yaşlı hastaların 2'sinin oküler form, 7'sinin hafif jeneralize ve 1'inin orta şiddette jeneralize form olmak üzere sınıflamada daha benign bir yerde yer almaları ile açıklamak, daha önceki çalışmalarda yaşlı ve genç grup arasında klinik sınıflama açısından fark olmamasına rağmen, yaşlılarda prognozun yine de kötü olduğu bildirilmiş olduğundan mümkün görünmemektedir. Bu durum bizim yaşlı hasta sayımızın daha az olması ile ilgili olabilir. Yapılacak çok merkezli bir çalışma bu soruya açıklık getirecektir.

MG'de %5 oranında tirotoksikoz olduğu bildirilmiştir(1). Bizim hasta grubumuzda tirotoksikoz oranı %6.3 olarak klasik bilgi ile uyum göstermektedir. Genç hastalarımızda %, yaşlı hastalarımızda %10 oranında tirotoksikoz görülmüştür; aradaki fark istatistiksel anlamlılık göstermemektedir.

Sadece 1 hastamızda sistemik lupus eritematosus olarak otoimmün bir hastalık saptadık; bu hasta da

grup-1'de yer almaktaydı. Literatürde yaşlı hastalarda MG'in yanında otoimmün bir hastalık görülme oranının yüksek olduğu bildirilmiştir, ancak biz böyle bir ilişki saptayamadık(6).

Sonuç olarak diyebiliriz ki literatürle uyum sağlamayan bir şekilde bizim hasta grubumuzda geç pik daha erken yaşlarda görülmekte, prognoz açısından genç ve yaşlılar arasında fark görülmemekte, genel olarak MG'le beraber otoimmün hastalıklar sık görülmemekte, özel olarak yaşlı grupta otoimmün hastalık görülme sıklığı daha fazla olmaktadır. Bunların dışındaki bulgularımız literatürle uyum göstermektedir. Timus BT'sinin normal olması, timus dokusunun normal olduğu anlamına gelmemektedir. Maksimal timektomi submaksimal timektomiye tercih edilmelidir.

Kaynaklar

- 1- Adams RD, Maurice Victor, Allan H.Ropper. Principles Of Neurology. Sixth edition. International edition: McGraw-Hill, 1997; 1459-1476.
- 2- Antonini G, Morino S, Gragnani F et al. Myasthenia gravis in the elderly: a hospital based study. Acta Neurol Scand 1996; 93: 260-262
- 3- Donaldson DH, Ansher M, Horan S et al. The relationship of age to outcome in myasthenia gravis. Neurology 1990; 40: 786-790
- 4- Emilia-Romagna Study Group on Clinical and Epidemiological Problems in Neurology. Neurology 1998; 51: 255-258
- 5- Herishanu Y, Abramsky O, Feldman S. Myasthenia gravis in elderly. J Geriatr Soc 1976; 24 (5): 228-231
- 6- Monden Y, Nakahara K, Fujii Y et al. Myasthenia gravis in elderly patients. Ann Thorac Surgery 1985; 39 (5): 433-436
- 7- Schon F, Drayson M, Thompson RA. Myasthenia gravis and elderly people. Age Ageing 1996; 25: 56-58.
- 8- Slater G, Papetestas AE, Genkins G et al. Thymectomy in patients more than forty years of age with myasthenia gravis. Surg Gynecol Obstet 1978; 146:54.
- 9- Somnier FE, Keiding N, Paulsen OB. Epidemiology of myasthenia gravis in Denmark. A longitudinal and comprehensive population survey. Arch Neurol 1991; 48: 773-779.
- 10- Storm-Mathisen A. Epidemiology of myasthenia gravis in Norway. Acta Neurol Scand 1984; 70: 274-284