

**MYASTHENİA GRAVİSLE THYMOMALAR - THYMUS
HYPERPLAZİLERİ ARASINDAKİ KORELASYON
VE CERRAHİ TEDAVİSİ**

Dr. Hasan SOLAK (*)

Dr. İrfan DUYGULU()**

Dr. İlker ÖKTEN(*)**

GİRİŞ :

Thymomalar ve thymus hiperplazileri ileri yaşlarda myasthenia gravisle beraber olabilirler, aynı zamanda diğer hastalıklarla da az nisbette de olsa korelasyon mümkündür. Bugünkü tıbbi görüş noktamızda thymusun organizma içerisinde açıklığa kavuşturulamamış birçok fonksiyonları mevcuttur. MİLLER ve DUKOR'un belirttiği şekilde organın santralizasyonu çerçevesi içerisinde autoimmün bir hastalık olarak değerlendirilmekle beraber klinik sahada problemlerin büyük bir kısmı çözümlenmiş değildir.

TESSERAUX'un belirttiği gibi thymusun histolojik olarak tek tek yapı elemanları ve 20'ye yakın çeşitli thymus tümörü klasifikasyonları ortaya konmuştur. Birçok klasik kitaplarda thymus iç salgı organı olarak belirtilmesine rağmen organa has spesifik bir hormon ispatlanamamıştır. Histolojik strüktür dahi hormonal bir bez olmadığını göstermektedir. Thymusun problemlerine oriyente olabilmek için cerrahların organın morfolojik değişikliklerini bilmesi ve böylece operatif bir girişime geçmeleri uygundur. Distrofik thymus dokusu mediasteninde muhtelif yerlerinde bulunabilir.

Bu makalemizde thymus tümörü ve hiperplazililerde myasthenia gravis krizinin beraber oluşu tam anlamıyla bilinmese

* A. Ü. Tıp Fakültesi Göğüs ve Kalp Cerrahisi Kliniği Asistanı

** A. Ü. Tıp Fakültesi Göğüs ve Kalp Cerrahisi Kliniği Doçenti

*** A. Ü. Tıp Fakültesi Göğüs ve Kalp Cerrahisi Kliniği Asistanı

bile oluş şeklini ve cerrahinin ne derece olumlu olabileceğini anlatmaya çalışacağız (1, 2, 17).

MATERYEL VE METOD :

Vaka I : H. K. 17 yaşında erkek. Prot. No: 7030 (Giriş 3.7.1969, çıkış 14.7.1969) Kliniğimize gelişinden 6 ay önce öksürük, dispne şikâyetleri başlamış, oskültasyonda her iki hemitoraksta kaide-de kaba raller mevcut. Sedim 45/mm/s. Lökosit : 22400. Radyolojik görünüm : Üst mediasten ileri derecede genişlemiş, homojen kesafet. 14.7.1969 da ameliyat edildi. Operasyon esnasında inoperabl mediasten tümörü tesbit edildi, histopatolojik teşhis : Lenfositik thymoma. Ameliyat öncesi ve sonrası Myasthenia gravis krizi görülmedi.



Vaka II : A. T. 37 yaşında erkek. Prot. No: 7155 (Giriş 10.7.1969, çıkış 8.8.1969) Göğsünde ağrı ve dispne şikâyetleri nedeniyle dahiliye kliniğinde tetkik edilmiş, myasthenia gravis krizi tarif etmiyor. Mediasten tümörü teşhisi ile kliniğimize gönderildi. Laboratuvar bulguları normal. Radyolojik bulgular : Sol hilusta 3.5 x 2 cm. kutrunda konturları muntazam homojen kesafet. 25.7.1969 da ameliyat edildi, tümör extirpe edildi, Postope-

ratif devrede myasthenia gravis krizi görülmedi. Histopatolojik teşhis: Lenfositik tip thymoma.

Vaka III: C. T. 49 yaşında erkek. Prot. No: 7336 (Giriş 14.11.1969, çıkış 5.12.1969) 1966 yılından beri ateş yükselmesi şikâyetleri mevcut. Diağnoz için mediastinoskopi yapılması öngörölerek kliniğimize yatırılmış. Sedim 120 mm/s. Diğer laboratuvar bulguları normal. Radyolojik görünüm: Üst mediasten ve hiluslarda homojen olmayan kesafet mevcut. 25.11.1969 da mediastinoskopi yapıldı, histopatolojik teşhis: Granülamatöz thymoma. Pre ve postoperatif devrede myasthenia gravis krizi görülmedi.

Vaka IV: Y. O. 24 yaşında erkek. Prot. No: 7612 (Giriş 14.5.1970, çıkış 23.7.1970) Boynunda ve yüzünde şişlik, dispne, VCS sendromu. Laboratuvar bulguları: Sedim 40 mm/s. Radyolojik görünüm: Hiler dolgunluk, sağ parasternal sahada non-homojen bölge. 12.6.1970 de ameliyata alındı, tümöral oluşum ekstirpe edildi. Postoperatif komplikasyon nedeniyle retorakotomi yapıldı. Histopatolojik teşhis: Thymus hiperplazisi.

Vaka V: H. G. 47 yaşında erkek. Prot. No: 8544 (Giriş 18.11.1971, çıkış 6.1.1972) Şikâyetleri 5 ay önce dispne ve gözle-
rinde şişlik ile başlamış. Laboratuvar bulguları: Sedim 65 mm/s. Lokosit 17600, Anamnezinde myasthenia gravis krizi tarif etmiyor. Röntgen bulguları: Sağ hilusta muntazam kenarlı, 2.5 cm. genişliğinde kardiofrenik açıya kadar devam eden homojen gölge. Sol hilus ve üst mediasten genişlemiş. 27.12.1971 de ameliyata alındı, inoperabl tümörden biopsi yapıldı. Histopatolojik teşhis: Granülamatöz thymoma. Postoperatif devrede myasthenia gravis grizi görülmedi. Hastaya Endoxan tedavisi tavsiye edilerek taburcu edildi.

Vaka VI: E. Z. 25 yaşında kadın hasta. Prot. No: 8754 (Giriş 31.3.1972, çıkış 7.5.1972) Hastada 8 yaşından beri akciğer tbc mevcut, son zamanlarda dispne şikâyetleri olmuş. Histopatolojik teşhis: Akciğer tbc ve thymus hiperplazisi. ARB kültürde menfi. Sedim 17 mm/s. Anamnezinde myasthenia gravis krizi tarif etmiyor. Radyolojik görünüm: Sağ ve sol hilusta genişleme, sağ üst lob ve mediasten sahasında homojen gölge. 25.4.1972



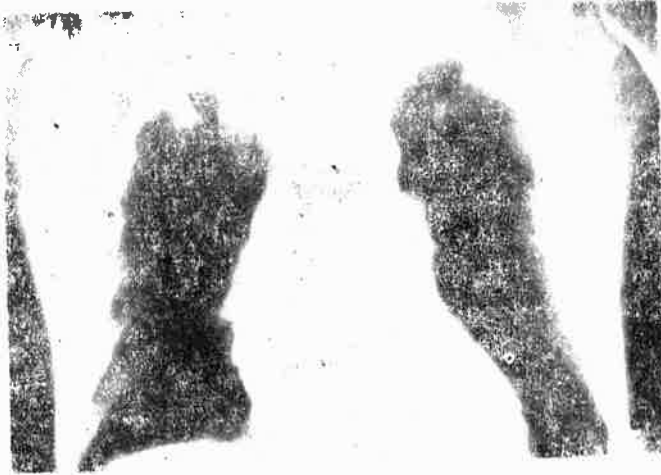
de üst ve orta lobektomi, thymektomi, postoperatif devrede komplikasyon yok, myasthenia gravis krizi görülmedi.

Vaka VII: M. A. 34 yaşında erkek. Prot. No: 8591 (Giriş 28.12.1972, Exitus letales: 6.1.1972) 1971 yılı Ekim ayından beri myasthenia gravis şikâyetleri mevcut. Dysfaji, konuşma ve yürüme bozukluğu, pitozisi olan hasta nöroloji kliniğinden tedavi için gönderilmiş. Laboratuvar bulguları normal. Radyolojik görünüm: Üst mediastende genişleme ve homojen kesafet. 3.2.1972 de ameliyat edildi, üst mediastenden tümör çıkarıldı. PO 1. günde trakeostomi yapıldı. Myasthenia gravis nedeniyle ameliyat sonrası devrede prostigmin verildi. Bütün intensiv ve profilaktik tedaviye rağmen 6.1.1972 de myasthenia gravis krizi nedeniyle exitus letales, histopatolojik teşhis: Epitelyal tip thymoma.

Vaka VIII: M. S. 40 yaşında erkek hasta. Prot. No: 9168 (Giriş 30.11.1972, çıkış 19.12.1972) 1970 senesinsin beri üst solunum yolları enfeksiyonu ve ses kısıklığı. Anamnezinde myasthenia gravis krizi tarif etmiyor. Klinik olarak boynunda ve toraksın üst kısmında venöz dolgunluk. Laboratuvar bulguları: Sedim 15 mm/s. Lokosit: 15200. Radyolojik görünüm: Üst mediasteninin altında iki taraflı hilusta ve sağ parakardiyak nahiye de homojen kesafet. 8.12.1972 de operasyonla ön mediastende thymomaden parsiyel rezeksiyon yapıldı. Histopatolojik teşhis:

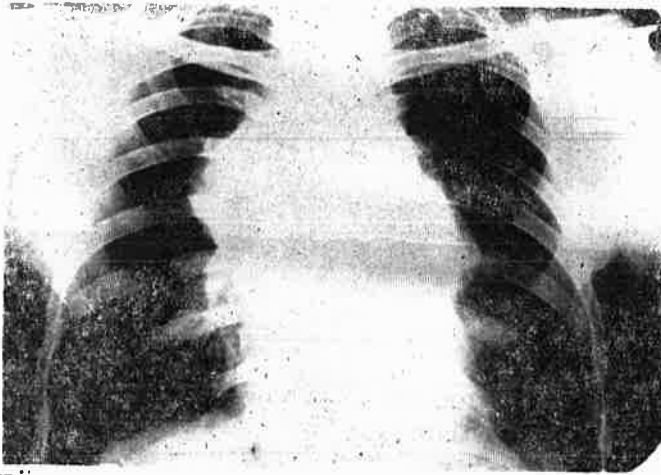


Malign thymoma, postoperatif devrede bugüne kadar myasthenia gravis krizine rastlanmadı.



Vaka IX: M. S. 43 yaşında erkek. Prot. No: 9310 (Giriş 9.2.1973, Exitus letales 24.2.1973) Umumi halsizlik, zayıflama ş-

kâyetleri ile 1971'den itibaren tedavi olan hasta 6 ay evvel başlayan ses kısıklığı nedeniyle kliniğimize yatırıldı. Sağda sekel halinde hemiparezi. Laboratuvar bulguları, Lökosit: 25400, Radyolojik görünüm: Sağ, sol hilusta ve üst mediastende nonhomojen kesafet. Median sternotomi ile tümör ekstirpe edildi. Histopatolojik teşhis: Granulamatöz thymoma, postoperatif ikinci gün adinami, hipotansiyon görüldü, muhtemelen myasthenia gravis nöbeti ve exitus letales.



DİSKÜSYON VE SONUÇ:

Mediastinal tümörler içerisinde % 8-13 nisbetinde thymomalara rastlanır ve sıklıkla olmamakla beraber thymus hiperplazilerine de rastlamak mümkündür. Fakat radyolojik olarak thymomalarla hiperplazileri birbirinden ayırmak zordur. Timus hiperplazilerinde hastalara kortison verdikten birkaç gün sonra mediastendeki gölge küçülür. Thymomalara 40-60 yaşları arasında daha çok rastlanır. Bu yaş döneminde thymusta ekseriya geriye bir yağ dokusu kalır. Thymus tümörlerinin klinik seyri son derece değişiktir. Hiçbir şikâyeti olmayacağı gibi intratorasik kompresyona ait değişiklikler görülebilir. Şöyle ki MİLLER ve DUKOR'un belirttiği gibi mekanik semptomlarla myasthenia gravis beraberce thymus sendromu olarak değerlendirilir. Myasthenia gravis krizleri thymomalılarda ve hiperplazilerde beraber olacağı gibi, hiperplazili ve thymomalı olan şahıs-

larda myastheni gravis krizleri görülmeyebilir. Myasthenialı hastalarda autoimmün hastalıkların insidansı artabilir. Vakaların % 80'inde thymus histolojik olarak patolojiktir. % 10'unda da thymoma mevcut olabilir (2, 4, 6, 7, 16).

Myasthenik hastaların % 80'inde kas, timik ve beyin anti-jenlerinde hücre vasıtasıyla sağlanan immünite bulunduğu gösterilmiştir. Genetik faktörlerde sorumlu olabilir. Çünkü bazı aileler içinde artan bir insidens bulunabilir. Myasthenia krizlerinin fizyopatolojisi bugün için dahi terminal şekli ile izah edilememiştir. Yeni muayene metodları ile myasthenik hastalarda iskelet adelesine karşı autoantikörlerin varlığı gösterilebilmiştir. Bunun değeri thymusun santral bir mevkide oluşunu kabul ederek myastheninin autoimmün bir hastalık olduğunu isbatlayabilmektir. Esas itibarıyla adelelerdeki bozukluğu sinirlerin son plaklarındaki asetilkolin, kolinesteraz mekanizmasında aramak lâzımdır, ya az asetilkolin teşekkül eder veya normalin çok üstünde kolinesteraz hızla harap olur. Kan değişikliklerine gelince burada eritroblastofitizi autoimmün hemolitik anemi, panhemostopeni, agamaglobulinemi, granilomiyokarditis ve Myositis. En son yıllarda yapılan deneysel, biyokimik, klinik araştırmalarda HL - A₁ ve HL - A₈ antijenlerinin sıklıkla myasthenialı hastalarda ve ailelerinde meydana geldiğini göstermek mümkün olmuştur. Myasthenik hastaların % 84.06'sında, bu hastaların ailelerinin % 62.6'sında da bu antijenlerin varlığı tesbit edilmiştir (2, 3, 8, 12, 13, 19).

HL - A₁, HL - A₈'in myasthenia arasında bir beraberliğin oluşu oldukça önemlidir. HL - A₈ sıklıkla kadın hastalarda artar. HL - A₁ ve HL - A₈ antijenlerinin varlığı hassasiyetin bulunduğunu belli eden faktördür. HL - A₁ antijeni autoimmün bir hastalık olan coeliac hastalığında % 78 nisbetinde, HL - A₈ ise % 88 nisbetinde mevcut olduğu tesbit edilmiştir ki, autoimmün hastalığın karakteri bakımından oldukça önemlidir. Autoimmün hepatitte ve çocukluk astımında da benzer bulgular görülmüştür. Kadınlarda HL - A₈ yükselmesine paralel olarak timik fo-

HL - A : Lokosit antijen grubu sistemi olup Dünya Sağlık Teşkilatı tarafından standardize edilmiş ve numaralandırılmıştır.

liküler lenfoid hiperplazi ile aralarında önemli ve geniş bir korelasyon bulunmaktadır. Hastalığın ileri yaşlarda başladığı erkeklerde HL - A₃ artmış olabilir. Thymomali myasthenilerde bu durum sıklıkla tesbit edilebilir. HL - A₃ antijeninin mevcut olduğu hastaların hemen hepsinin thymuslarında birçok sayıda enfekte mikrobik merkezler bulunmaktadır. Böyle mikrobik merkezlerin bulunması myasthenili hastalarda prognozu ağırlaştırır. Yine bu hastalarda thymektomiden sonra da residivlere sık olarak rastlanır. HL - A₃ antijeni ve timik folliküler hiperplazi arasında korelasyon bulunması klinik bakımdan da önemlidir.

Klinik olarak myasthenia graviste bütün iskelet adelelerinde genel manada bir zayıflık ve adele gruplarının da felce uğradığı görülmektedir. Şöyle ki Occulomotor adele, esnemeyi idare eden adeleler, çiğnemeyi idare eden adeleler yutkunmayı ve yürümeyi idare eden adeleler felce uğrayabilir. Bu durum gruplar halinde veya tek tek olabilir. Bu şikâyetler remisyonlarla uzayıp gider. Felç tarzındaki durumlarda aspirasyon pnömonisi ve teneffüs sistemindeki muskuler kifayetsizlikler hastanın hayatını tehdit eder. Diağnoz klinik tablo ile konur. Prostigmin veya mestinon adele zafiyetini çok kısa sürede etkili bir tesirle ortadan kaldırır. Eğer remisyonlar sıklaşırsa timektomi esas tedavidir. Fakat remisyonlar iki seneden fazla bir sürede devam etmisse ameliyattan sonra sıklıkla residiv görülür ki bunlar ekseriya prostigmin veya mestinona cevap vermeyebilir. Böyle durumlar hayatı tehdit eder. Bu sebeple timektomi erken zamanlı olarak uygulanmalıdır. Ameliyattan evvel optimal bir prostigmin dozunu ayarlamak lazımdır. Erken postoperatif devrede intensiv istasyonda muhtemel bir myasthenia krizi ile ortaya çıkabilecek boğulma tehlikesini önleyebilmek için sıkı kontrol altında tutulması lüzumludur. Ameliyatın neticesi hakkında kati karar verebilmek için en az iki sene myasthenia krizinin görülmemesi lazımdır. Daima thymoma şüphesi olanlarda myastheni semptomlarını araştırmalı ve böylece postoperatif olarak nahoş bir myasthenia krizi ile karşılaşmamalıdır. Thymoma ile beraber hipogamaglobulinemi veya agamaglobulinemi arasındaki kombinasyon kötü bir prognoza sebep olabilir. Bütün bunlara rağmen thymektomiden sonra görülen myastheni

krizlerinin etyopatolojileri tam olarak izah edilmiş değildir (5, 11, 14, 15).

SCHMİDTMENDE'nin 1966 da belirttiği şekilde operasyon mortalitesi yalnız ağır hastalık semptomlarıyla değil hastalığın devam süresi ile de artmaktadır. Ağır myastheni krizlerinde mortalite % 40 - 60 oranında değişmektedir. ERBSLÖH ve LALLA-MANDİ 1965 de tedavi görmemiş myasthenili hastaların çoğunluğunda thymusta anatomopatolojik değişikliklerin bulunabileceğini bildirmişlerdir. Literatür taramasının gösterdiği gibi ameliyat edilen hastalarda iyilik, thymektomi yapılmayanlara nazaran % 20 fazladır.

1969 yılından bugüne kadar thymus hiperplazili ve thymomalı 10 vakamız bulunmaktadır. 9 vakaya durumlarına uygun şekilde cerrahi tedavi yapılmıştır. Bir vakaya da histopatolojik teşhis gayesiyle mediastinoskopi uygulanmıştır. En genç hastamız 17, en yaşlı hastamız 40 yaşında idi. Vakaların çoğunluğu 30 - 49 yaşları arasındaydı.

Laboratuvar muayenelerinde 5 vakada sedimantasyon yüksekti. 4 vakada da lökositoz vardı. Cinsiyet itibariyle 8 erkek, 1 kadın olarak taksim olmuştu. Ameliyat öncesinde M. A. isimli 34 yaşındaki erkek hastada myasthenin gravis krizleri vardı. Yapılan cerrahi tedaviden sonra myasthenia gravis krizleri devam etmiş olup yapılan prostiğmin tedavisine rağmen netice alınamamış, birinci postoperatif günde exitus letales. Histopatolojik teşhis epitelyal tip thymoma. Bilindiği gibi thymektomi ile her vakada myasthenia gravis krizlerine mani olmak mümkün değildir. Ender görülmesine rağmen preoperatif devrede myasthenia gravis krizi mevcut olmasa dahi thymektomiden sonra bu tip bir kriz ortaya çıkabilir. Bu sebeple her thymektomiden veya hiperplazik thymus ekstirpasyonundan sonra, myasthenia gravis krizinin ortaya çıkabileceğini düşünerek intensiv istasyonda dikkatli bir postoperatif tedavi uygulamak lazımdır. 43 yaşındaki M. S. isimli erkek hastamızda, preoperatif devrede myasthenia gravis krizi görülmediği halde tümör ekstirpasyonundan sonra postoperatif ikinci gün myasthenia gravis nedeniyle exitus letales. Histopatolojik teşhis: Granülama-

toz thymoma. Bu vakamızda prostiğmin ile tatbik ettiğimiz dahili tedavi etkili olamamıştır. Cerrahi tedavi tatbik edilen diğer vakada ameliyat öncesi ve sonrası myasthenia gravis krizi görülmemiştir. Vakalarımızdan birinde aşıkâr V.C.S. sendromu mevcuttu. Muhtelif histopatolojik thymoma tipleri verifiye edilmiştir. Bunlar içerisinde üç defa granülamatöz thymoma, iki defa lenfositik thymoma, bir defa epitelyal tip thymoma olarak hücre tipi ile histopatolojik teşhis konmuştur. İki vakamızda da thymus hiperplazisi tesbit edilmiştir. Vakalarımızda klinik semptomlar çeşitli şekillerde ortaya çıkmıştır. Vakaların analizinden anlaşıldığı gibi thymomalı veya hiperplazili olan hastaların myasthenia gravis krizleri görülmeyebilir. Buna rağmen myasthenia krizi görülen vakaların % 20'inde thymus histolojik olarak patolojiktir. Thymomalı vakalarda myasthenia gravisin bulunuşu % 20 civarındadır. Myasthenia gravis autoimmün bir hastalık olup, thymomalı ve hiperplazililerde thymektomi veya thymus ekstirpasyonu değerli bir cerrahi müdahaledir (2, 7, 10, 17, 18).

ÖZET :

Myasthenia gravis pseudoparalitikanın tedavisinde thymomalı veya hiperplazili bir timusun ekstirpasyonunun değeri bilinmektedir.

Bununla beraber myasthenili hastaların % 10 - 20'sinde thymoma veya hiperplazi tesbit edilebilmiştir. Myasthenia gravisde thymektominin şifa, iyilik ve hayatı uzatıcı etkisi olduğu malûmdur. Bilhassa hastalık iki seneden daha evvel bir sürede tedavi edilirse daha iyi neticeler alınır.

Myasthenia gravisle thymomalar ve hiperplaziler arasındaki pathophysiolojik ilişki bugün için dahi nihai şekilde çözümlenememiştir. Yeni araştırmalarla myasthenili hastaların bir kısmında, iskelet adelesine karşı Autoantikörperlerin teşekkül ettiği tesbit edilmiştir.

Bunun değeri myasthenia gravisin Autoimmun hastalara ait olduğunu göstermesidir.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Wert der Extirpation eines Thymoms bei der Behandlung der Myasthenia gravis pseudoparalytica wird heute allgemein anerkannt.

Es ist Jedoch festgestellt worden, dass nur % 10-20 der Myastheniekranken Träger eines Thymoms oder einer Hyperplasie sind. Das ist bekannt, dass die Thymektomie bei der Myasthenia gravis heilend, bessernd und Lebens verlängernd eingesetzt worden ist. Besonders gute Ergebnisse wurden dann erzielt, wenn die Erkrankung weniger als zwei Jahre bestanden hatte. Zwischen Myasthenia gravis und Thymoma, Hyperplasie sind Die pathophysiologie dieser Zusammenhänge auch heute noch letztlich ungeklärt. Neuere untersuchungen haben ergeben, dass bei einen, Teil der Myasthenieerkranken Autoantikörper gegen Skelet muskulatur bestehen. Dies wurde bedeuten dass, die Myasthenie den sog. Autoimmunkrankheiten gehört.

LİTERATÜR

- 1 — Adler, E. : Kliniseher Beitrag zur Dystopie und Lageanomalie des thymus Bruns Beitr. Klin. Chir. 208 : 233, 1964.
- 2 — Adler, E. : Die Behandlung der thymus erkrankungen für die Chirurgie. Chir. praxis. 12 : 507, 1968.
- 3 — Behava, P. O., Simpson, J. A. : Immune response gener in Myasthenia gravis. The Lancet 11 : 1033, 1973.
- 4 — Blank, N. K., Rieder, M. J. : Myastenic Sendrome and Subacute cerebellar degeneration. The Lancet 1 : 1003, 1974.
- 5 — Brigand, H. Le., Noviant, Y. : Die Chirurgische Behandlung, der Myasthenie. Thoraxchirurgie Vaskuläre Chirurgie 2 : 169, 1970.
- 6 — Buchberg, G. D., Herrmann, G., Dillon, J. B., Mulder, D. G. : A further evalution of thymectomy for myasthenia gravis. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 53 : 401, 1967.
- 7 — Denk, W. : Die Chirurgie der Drüsen mit innerer Sekretion. Langenbecks Arch. Klin. Chir. 267 : 496, 1951.
- 8 — Dyer, N. H. : Cystic Thymomas and Thymic Cysts. Thorax. 22 : 403, 1967.
- 9 — Edwards, F. R. : Thymectomy for myasthenia gravis. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 53 : 401, 1972.
- 10 — Erbslöh, F., L'Allemand, H. : Die Thymektomie im Therapie plan schwerer kriesengefährdeter Myasthenien. Dtsch. Med. Wschr. 90 : 800, 1965.
- 11 — Fritze, D., Herrman, L. Jr., Naeim, E., Smith, C. S., Walford, R. L. : HL - A antigens in myasthenia gravis. The Lancet. 1 : 240, 1974.
- 12 — Havard, L. W. H. : Progress in myasthenia gravis. Brit. Med. J. 3 : 437, 1973.
- 13 — Lorin, D., Whittaker, Jr., and Hugh, B. L. : Mediastinal tumors and cysts in the pediatric patient. Surg. Clin. of North. Amer. 53 : 893, 1973
- 14 — Noviant, R. L. Y., et al. : Thymectomy for myasthenia gravis. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 64 : 1, 1972.
- 15 — Payne, W. S., Clagette, O. T. : Surgery of the thymus gland. General Thoracic Surg. pp. 953 - 954, 1972.
- 16 — Schade, G., Ungeheuer : Die İndikation zur Thymektomie bei der myasthenia gravis pseudoparalitica. Thoraxchirurgie Vaskuläre Chirurgie 6 : 668, 1967.
- 17 — Schluger, J. : Thymic cyst stimulating massive cardiomegaly. Dis. Chest. 53 : 365, 1968.
- 18 — Tesseraux, H. : Physiologie und pathologie des thymus. Barth. Leipzig 1959.