

خون

فصلنامه بیوچیکی
دوره ۱۲ شماره ۴ زمستان ۹۴ (۳۸۸-۳۹۳)

گزارش مورد

کریز میاستنی گراویس به دنبال تزریق بوتاکس و درمان آن با پلاسمما فرزیس

آریتا چگنی^۱

چکیده

سابقه و هدف

امروزه بوتاکس، به منظور کاهش چروک‌های صورت و چانه استفاده فراوان دارد. عوارض جانبی تزریق آن، پسیار 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 اکستانتسور گردن، چشمی، حلقوی و تنفسی دیده شد. بیمار با تشخیص میاستنی گراویس، تحت حمایت تنفسی و پلاسمما فرزیس درمانی قرار گرفت و ضعف عضلانی وی بهبود یافت.

نتیجه‌گیری

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

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

تاریخ دریافت: ۹۳/۴/۲۰

تاریخ پذیرش: ۹۴/۴/۳

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

مقدمه

مورد

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

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

سرعت هدایت عصب مدین و عضله دورکننده شست، افزایش یافته بود و در الکتروموگرافی، میوپاتی پاراسیناپتیک و قبل از سیناپس دیده شد. نتایج آزمایش های آنتی استیل کولین رسپتور بیش از ۸ و رسپتور خاص عضلانی مثبت گزارش گردید. آزمایش های تیروئید، سونوگرافی و اسکن تیروئید طبیعی بود.

پس از این که بیمار در بیمارستان بستری شد، علایم وی تشدید یافت و تنگی نفس و دیسترس تنفسی ایجاد شد، لذا به بخش مراقبت های ویژه (ICU) منتقل گردید. رفلکس بلع کاهش یافته، دچار ضعف شدید عضلات تنفسی گردید و پتوz دو طرفه و دیس آرتی به وجود آمد. بیمار انتو به شده و تحت حمایت تنفسی قرار گرفت. بالا فاصله برای بیمار ۲ لیتر پلاسمای فرزیس درمانی اورژانسی درخواست شد. پس از انجام سه جلسه TPE، ترشحات دهان کمتر شده و علی رغم هوشیاری، بیمار انتو به و تحت مکانیکال و نتیلاسیون قرار گرفت.

در طی مدت بستری، علاوه بر IVIG و TPE، داروهای آmantادین و پردنیزولون نیز برای بیمار تجویز گردید. ۸ جلسه پلاسمای 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

میاستنی گراویس از اولین بیماری هایی است که به صورت موفقیت آمیزی با پلاسمافرزیس درمان شده است(۱). شیوع میاستنی گراویس ۲ تا ۷ مورد در هر ۱۰۰۰۰ نفر بوده و در زن ها شایع تر از مرده است(۲). با شناخت اتوآنتی بادی ها و ارتباط آن با سیستم عصبی، به ارزش پلاسمای فرزیس درمانی نیز افزوده شده است(۱). بیماری میاستنی گراویس یک اختلال عضلانی است که با ضعف و احساس خستگی مشخص می گردد و به دلیل کاهش در تعداد رسپتور های استیل کولین با واسطه حمله اتوایمیون آنتی بادی ها در محل اتصال نوروماسکولر به وجود می آید. این پاسخ اتوایمیون توسط آنتی بادی های خاص بر ضد رسپتور استیل کولین از طریق بلوک رسپتور یا اتصال به آن و یا صدمه غشای پست سیناپتیک اعمال اثر می نماید. چگونگی پاسخ اولیه اتوایمیون به خوبی شناخته نشده ولی به نظر می آید تیموس نقشی در این خصوص ایفا می کند(۲). توسط پلاسمای فرزیس درمانی و پس از تکرار درمان، سطوح پلاسمای (AchR-antibody) آنتی بادی رسپتور استیل کولین پایین می آید و بهبود بالینی حاصل می شود. تاثیر پلاسمای فرزیس درمانی یا تعویض پلاسمای درمانی (TPE = Therapeutic Plasma Exchange) در درمان میاستنی گراویس ثابت شده است. به شکلی که انجمن آفرزیس آمریکا (ASFA)، اندیکاسیون پلاسمای فرزیس را در بیماری میاستنی، در طبقه یک یا خط اول درمان قرار داده است. پلاسمای 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.

پلاسمای فرزیس درمانی قبل از تیمکتومی یا سایر جراحی ها به عملکرد مناسب عضلات و جلوگیری از کریز میاستنی کمک می نماید(۳).

در پلاسمای فرزیس درمانی، پلاسمای حاوی آنتی بادی های پاتوزنیک از خون بیمار جدا شده و سایر سلول ها بازگردانده می شود. ۵ بار تعویض پلاسمای در عرض ۱۰ تا ۱۴ روز تجویز می گردد(۲).

محل اتصال نوروماسکولر ایجاد می‌شود^(۲). در TPE، هدف برداشت عامل پاتولوژیک از خون است. این ماده می‌تواند پروتئینی خاص در پلاسمما و یا اتوآنٹی‌بادی در میاستنی گراویس باشد. تاثیر آفرزیس در برداشت ماده پاتولوژیک بستگی به غاظت 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 نکند. هنگام برداشت یک حجم پلاسمما تقریباً دو سوم ماده پاتولوژیک زدوده می‌شود ولی تولید مدام 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 پلاسمما 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 بوتاسکس عامل شروع بیماری بوده است. توکسین بوتولینوم یکی از سمی‌ترین موادی است که توسط *Bacterium Colstridium Botulinum* تولید می‌شود. این ماده سمی نوروتوکسینی است که سبب بلوک آزاد شدن استیل کولین در محل اتصال نوروماسکولر (NMJ) و فلنج عضلات می‌گردد. بوتولینوم نقش مؤثری در درمان استرایسم‌های خاص، اختلال انقباض عضلانی موضعی (hemifacial) (focal dystonia)، اسپاسم نصف صورت (hemifacial dystonia) و اختلالات اسپاستیک دارد. در حال حاضر به فهرست اندیکاسیون‌های تزریق بوتاسکس اضافه شده و جهت تصحیح خطوط و کاهش چروک‌های صورت، چانه و گردن و هم چنین در درمان افزایش تعریق (hyperhydrosis) به کار می‌رود^(۸). موارد خطر تزریق بوتاسکس 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 (بوتاسکس ۲۰۲۴ BCB)^(۹). عوارض جانبی تزریق بوتاسکس نادر بوده و شامل واکنش‌های ایدیو سینکرازی، درد، ادم موضعی، آریتمی، بی‌حسی موقت، سردرد،

خودبـهـ خودی و بدون حمایت گـردـید و اـزـ بـخـشـ مـرـاقـبـتـهـایـ وـیـژـهـ تـرـخـیـصـ شـدـ.

بحث

بیماری به دلیل پتوز، دیپلوبی و اختلال در بلع و صحبت کردن مراجعه نموده بود که پس از مدتی دچار ضعف شدید عضلات تنفسی گـردـید و پـتوـزـ دـوـ طـرفـهـ و دـیـسـ آـرـتـرـیـ پـیدـاـ نـمـودـ. به دلیل ضعف شدید عضلات تنفسی اتنوبه و تحت حمایت تنفسی قرار گرفت. در معاینه، ضعف عضلات اکستانتسور کردن به میزان ۴ از ۵ و ضعف عضلات چشمی و حلقوی 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 پلاسمما 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 پلاسمای درمانی یا پلاسمما فرزیس درمانی برای زدودن آنتی‌بادی‌ها یا مدبیاتورهای توکسیک می‌باشد^(۴). میاستنی گراویس از اولین بیماری‌هایی است که به طور موقتی آمیزی با پلاسمما فرزیس (TPE) درمان می‌شود. پین چینگ و همکارانش در سال ۱۹۷۵، برای اولین بار نشان دادند که بیماری‌های نوروولوژیک همانند میاستنی گراویس (MG) به خوبی به پلاسمما فرزیس درمانی پاسخ می‌دهد به طوری که مجله انجمن آفرزیس آمریکا (ASFA) در حال حاضر آن را در گروه I اندیکاسیون‌های پلاسمما فرزیس درمانی قرار داده و راهنمایی برای آفرزیس درمانی در بالین متشر نموده است^(۵). همان گونه که اتوآنٹی‌بادی‌ها و ارتباط آن‌ها با سیستم عصبی شناخته شد، ارزش تعویض پلاسمای درمانی در بیماری‌های نوروولوژیک افزایش چشمگیری یافت.

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

.(۱۴)

TPE در درمان میاستنی گراویس از سال ۱۹۷۰ میلادی مفید گزارش شده است و مطالعه‌هایی در این زمینه متشرشده است(۱۹-۲۰). با اجرای TPE ، میزان و سطح آنتی‌بادی رسپتور استیل کولین در پلاسمای پایین می‌آید و بیمار بهبود بالینی پیدا می‌کند(۲۰). تاثیر پلاسمای فرزیس درمانی در میاستنی گراویس در گروه I و خط اول درمان طبقه‌بندی شده است و حتی TPE در بیماران میاستنیک باشد بالینی بیشتر را توصیه نموده‌اند(۲۰، ۲۱). TPE درمان اول بیمارانی است که دچار اختلال در عملکرد تنفسی، بلع یا حرکت شده‌اند(۱۲، ۱۳). در اکثریت مواقع داروهای ایمونوساپرسیوی مثل آزادیپرین هم تجویز می‌شود تا ساخت بعدی آنتی‌بادی‌ها را مهار نماید(۱۴، ۱۵، ۲۱).

درمان استاندارد در میاستنی گراویس، یک تا یک و نیم حجم پلاسمای است که تعویض آن با آلبومین ۵٪ و نرمال سالین صورت می‌گیرد و FFP به ندرت نیاز است(۲۱). 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، پلاسمای 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، دویینی، اشک ریزش و حساسیت به نور هستند. ترسناک‌ترین عارضه جانبی آن ضعف و فلج ناخواسته عضلات است که ۱%-۳% بیماران تجربه پتوز موقت پلک فوکانی 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 علایم آن ممکن است محدود به پتوز و دیپلوی باشد و اگر بیماری عمومی‌تر شود، عضلات مختلف اسکلتی را درگیر می‌کند. چندین نوع(Sab Тайپ) 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 علایم، ضعف عضلات دیافراگم و تنفسی ظاهر می‌شود و به این دلیل در گذشته واژه گراویس به معنای شدید و کشنده توصیف می‌شد(۱۲، ۱۳).

میکروسکوپ الکترونی در بیوپسی از بیمار میاستنی نشان می‌دهد که IgG همراه با کمپلمن 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 نوروتانسミترها شود(۱۴، ۱۵). 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. 19th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015. p. 2704-6.
- 3- MCLeod BC, Weinstein R ,Winters JL. Textbook of apheresis principles and practice. 3rd ed. USA: AABB; 2010. p. 295-317.
- 4- King Karen E, Bandarenko N. Blood Transfusion therapy (a physician's handbook). 11th 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. 6th ed. USA: AABB. p. 697-711.
- 7- Klein HG, Anstee DJ. Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine. 12th 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- Giotzolou 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, Gihus 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 NY 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, Spitzer 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 in intravenous immunoglobulin treatment in myasthenia crisis. *Neurology* 1999; 52(3): 629-52.

Case Report

Therapeutic plasmapheresis in myasthenic crisis after botox injection

Chegini A.¹

¹Blood 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.cheagini@ibto.ir