

**TYMEKTOMIAN VAIKUTUS MYASTHENIA
GRAVISTA SAIRASTAVAN TAUDINKULKUUN**

Saara Martela
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Maaliskuu 2014

Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö

SAARA MARTELA: TYMEKTOMIAN VAIKUTUS MYASTHENIA
GRAVISTA SAIRASTAVAN TAUDINKULKUUN

Kirjallinen työ, 21 s.
Ohjaaja: professori Irina Elovaara

Maaliskuu 2014

Avainsanat: autoimmuunisairaus, asetyylikoliinireseptori, hermo-
lihaskiitos sairaus, kateenkorva, vasta-aineet

Myasthenia gravis on autoimmuunisairaus, jossa vasta-aineet suuntautuvat hermo-lihaskiitos postsynaptisia proteiineja vastaan. Taudille tyypillinen oire on aaltoileva lihaskiitos, joka yleensä keskittyy tiettyihin lihaskryhmiin. Tautiin ei ole parantavaa hoitoa, mutta oireita voidaan helpottaa lääkityksellä ja tymektomialla. Tymektomiassa potilaan kateenkorva poistetaan joko tähystysleikkauksessa tai avaamalla rintalasta. Suomessa tymektomia yleensä tehdään, ellei leikkaukselle ole vasta-aiheita. Tymektomian vaikutuksista ei kuitenkaan juuri ole laadukasta tieteellistä tutkimusta.

Tutkimus käsittelee Pirkanmaan sairaanhoitopiirin myasthenia gravis – potilaita. Aineistona olivat Tampereen yliopistollisessa sairaalassa 01.01.1999 – 02.07.2009 hoidetut myastheniapotilaat, joista 74 täytti tutkimuskriteerit. Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, miten tymektomia vaikuttaa myasthenia gravista sairastavan taudinkulkuun, ennusteeseen ja lääkehoitoon. Analyysiin vaadittavat tiedot poimittiin potilasasiakirjoista. Tuloksissa vertailtiin toisiinsa tymektomian läpikäyneitä ja pelkällä lääkehoidolla hoidettuja potilaita.

Tässä aineistossa leikattujen potilaiden oireet vähenivät merkittävästi, mutta lääkityksen osalta vaikutukset jäivät vähäisiksi. Tähystysleikkauksessa komplikaatioiden riski vaikuttaa olevan huomattavasti vähäisempi kuin sternotomiassa. Saadut tulokset ovat samansuuntaisia aiemmin tehtyjen tutkimusten kanssa.

SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO	1
1.1 MYASTHENIA GRAVIS	1
1.2 PATOFYSIOLOGIA	1
1.2.1 KATEENKORVA	2
1.2.2 HERMO – LIHASLIITOS	3
1.3 KLIININEN KUVA	4
1.4 DIAGNOSTIIKKA JA EROTUSDIAGNOSTIIKKA	5
1.5 HOITO	7
1.5.1 LÄÄKEHOITO	7
1.5.2 TYMEKTOMIA	7
2. TUTKIMUSMETODI	9
2.1 AINEISTO	9
2.2 MENETELMÄT	9
3. TULOKSET	10
4. POHDINTA	14
LÄHTEET	18
LIITTEET	20

1 JOHDANTO

Tutkimuksessa tarkasteltiin Tampereen yliopistollisessa sairaalassa hoidettuja myasthenia gravis -potilaita. Tavoitteena oli selvittää, vaikuttaako tymektomia myasthenia gravista sairastavan taudinkulkuun. Lisäksi tutkittiin, onko kateenkorvan poistotavalla merkitystä ennusteen kannalta.

1.1 Myasthenia gravis

Myasthenia gravis (MG) on autoimmuunisairaus, jossa vasta-aineet suuntautuvat hermo-lihasliitoksen postsynaptisia proteiineja vastaan. Taudille on tyypillistä vaihteleva lihasheikkous, joka lisääntyy rasituksen aikana ja lievittyy levon jälkeen. Myasthenia graviksen prevalenssi on maailmanlaajuisesti 1-2 tapausta per 10 000 ihmistä. Insidenssi vaihtelee 1,7 jopa 21 tapaukseen miljoonaa asukasta kohden. Sairauden yleisyys riippuu maanosasta (1). Suomessa uusia myasthenia gravis tapauksia on 40 – 50 kappaletta vuodessa (2). Ikä ja sukupuoli vaikuttavat voimakkaasti taudin esiintymiseen. Alle 40 – vuotiaat naiset sairastuvat lähes kolme kertaa useammin kuin miehet, mutta lapsuudessa ja 40 ikävuoden jälkeen ilmaantuvuus on lähes sama molemmilla sukupuolilla. Taudin kulku vaihtelee suuresti potilaasta toiseen. Erityisesti ensimmäisen vuoden aikana monet sairastuneet käyvät läpi ajoittaisia pahenemisvaiheita. Yleensä oireet kehittyvät vaikeimmilleen ensimmäisten kahden vuoden kuluessa sairastumisesta. 10 – 20 % potilaista on kuvattu spontaaneja pitkäkestoisia remissioita (3). Kuolleisuus myasthenia gravikseen on 5 – 9 % (4).

1.2 Patofysiologia

Autoimmuunivasteen alkuperäistä syntymisen syytä myasthenia graviksessa ei vielä tunneta. Taudin kehittymiselle altistavat ilmeisesti ainakin

geneettinen alttius ja kateenkorvan poikkeavuudet (3). Myös tiettyjen infektioiden, trauman ja joidenkin lääkeaineiden epäillään voivan laukaista myasthenia graviksen kehittymisen (5).

1.2.1 Kateenkorva

Kateenkorvassa tapahtuu immuunipuolustuksen T-solujen kypsyminen ja muualle elimistöön pääsevien solujen valikoituminen. Toiminta on vilkkainta heti syntymän jälkeen. Murrosiässä T-solujen proliferaatio hidastuu ja suuri osa kateenkorvan imukudoksesta korvautuu rasvalla. Kateenkorva voi kuitenkin aktivoitua uudelleen myöhemmällä iällä tilanteissa, joissa tarvitaan nopeaa T-solujen tuotantoa. T-solujen erottelu tehdään kahdessa vaiheessa. Kateenkorvan kuorikerroksessa tapahtuvassa positiivisessa valikoitumisessa selviävät jatkoon ne T-solut, jotka tunnistavat MHC-antigeeni-yhdistelmän. Seuraava askel, negatiivinen valikoituminen, tapahtuu kateenkorvan ytimestä. Siinä elimistön omia antigeeneja vastaan reagoivat T-solut tuhoetaan. Molemmista testeistä selviytyneet T-solut siirtyvät ytimestä systeemiseen verenkiertoon (6).

Myös myasthenia graviksen kehittymisen kannalta tärkeän asetyylikoliinireseptorin antigeenia esitellään kateenkorvassa kypsyville T-soluille. Tätä taustaa vasten on hyvin ymmärrettävää, että kateenkorvan patologiset muutokset, tymooma ja hyperplasia voivat vaikuttaa T-solujen valikoitumiseen ja altistaa myasthenia gravikselle sekä muille autoimmuunisairauksille (7). Myasthenia graviksen kehittymisessä tärkeä rooli on myös asetyylikoliinireseptoria kohtaan vasta-aineita tuottavilla B-soluilla. Spesifisten vasta-aineiden tuottaminen vaatii T-solujen apua. CD4 – positiiviset nk. auttaja – T – solut tuottavat aktivoituessaan sytokiineja, jotka edistävät B – solujen kypsymistä vasta-aineita tuottaviksi plasmasoluiksi. Tutkimuksissa on havaittu, että esimerkiksi muuntogeeniset hiiret, joilta synnynnäisesti puuttuvat CD4+ - T – solut, eivät pysty lainkaan kehittämään myasthenia graviksen kaltaista sairautta. On havaittu myös

myasteenisten oireiden lievittymistä AIDS – potilailla, joiden auttaja – T – solujen lukumäärä on vähentynyt (7).

1.2.2 Hermo-lihasliitos

Hermosto-lihasliitoksessa on kolme pääkomponenttia: presynaptinen liikehermon päätelevy, synapsirako ja postsynaptinen lihassolukalvo. Hermopäätteeseen saapuva aktiopotentiaali saa aikaan asetyylikoliinin (ACh) vapautumisen synapsirakoon. Vapautunut asetyylikoliini sitoutuu lihassolukalvolla asetyylikoliinireseptoreihin (AChR) saaden aikaan paikallisen depolarisaation ja päätelevypotentiaalin. Tästä seuraa lihassolun supistuminen. Myasthenia graviksessa syntyy vasta-aineita lihassolun asetyylikoliinireseptoreita vastaan. Nämä IgG- luokan vasta-aineet aktivoivat komplementtia ja sitoutuvat asetyylikoliinin kiinnittymiskohtiin reseptoreissa. Komplementin aktivoitumisesta seuraa lihassolun päätelevyn tuhoutuminen. Toimintakykyisten asetyylikoliinireseptoreiden menetys aiheuttaa lopulta neuromuskulaarisen transmission epäonnistumisen ja siten lihasheikkoutta poikkijuovaisessa lihaksistossa (3).

AChR – vasta-aineita todetaan noin 90 % yleistynyttä myasthenia gravista sairastavista. Lopuilla 10 % -20 %:lla potilaista on havaittu vasta-aineita muita hermo-lihasliitokseen liittyviä proteiineja kohtaan. Näistä kliinisesti tärkein on lihas-spesifinen kinaasi (MuSK), joka fosforyloi asetyylikoliinireseptoreita (7). Myös anti-MuSK-vasta-aineet johtavat toimivien asetyylikoliinireseptoreiden vähenemiseen (3). Edellä mainittujen lisäksi tavataan niin kutsuttua seronegatiivista myasthenia gravista, jossa potilaiden seerumista ei ole pystytty eristämään havaittavia määriä AChR – tai MuSK – vasta-aineita. Näitä potilaita on noin 5 % yleistynyttä myasthenia gravista sairastavista ja arvellaan, että heiltä voisi löytyä vähäisiä määriä vasta-aineita joiden vielä tunnistamatonta hermo-lihasliitoksen proteiinia kohtaan (1).

1.3 Kliininen kuva

Myasthenia gravis luokitellaan kahteen päätyyppiin: yleistyneeseen ja okulaariseen tautiin. Okulaarisessa myasthenia graviksessa lihasheikkoutta esiintyy vain ekstraokulaarisissa lihaksissa (3). Jos oireet rajoittuvat silmiin ensimmäisten kahden vuoden ajan, on epätodennäköistä että tauti koskaan etenee yleistyneeseen muotoon. Vain puolella okulaarista MG:ta sairastavista on anti-AChR-vasta-aineita, myös anti-MuSK-vasta-aineita löydetään hyvin harvoin (5). Suomessa noin 15 % tautitapauksista on okulaarista muotoa (2).

Yleistyneessä myasthenia graviksessa heikkoutta esiintyy vaihtelevasti silmänulkoisissa, bulbaarisisissa sekä raajojen ja vartalon lihaksissa. Varhain puhkeavassa taudissa oireet alkavat ennen 40 vuoden ikää. Valtaosa sairastuneista on naisia, joilla yleensä havaitaan kateenkorvan hyperplasiaa ja yli 90 % löydetään anti-AChR-vasta-aineita (1). Hyperplastisessa kateenkorvassa on havaittu T -, B – ja plasmasoluja, jotka ilmentävät asetyylikoliinireseptoria. Tämä tukee epäilyä siitä, että poikkeavalla kateenkorvalla on osansa autoimmuunivasteen käynnistymisessä. Myöhään puhkeavassa muodossa (ikä yli 40 vuotta) kateenkorva on yleensä normaali ja sairastuneista miehiä on yhtä paljon tai enemmänkin kuin naisia. Myös myöhäisessä muodossa anti-AChR-vasta-aineiden esiintyminen on kuitenkin yleistä (3). MuSK – positiivinen myasthenia gravis alkaa oireilla tavallisimmin alle 40 – vuotiaana ja potilaiden kateenkorva on yleensä normaali. Noin 15 % myasthenia gravista sairastavista tauti voidaan luokitella paraneoplastiseksi. Yleensä näissä tapauksissa potilaalta löydetään tymooma (1).

Myasthenia graviksen kliininen tunnusmerkki on aaltoileva lihasheikkous, joka yleensä keskittyy tiettyihin alttiisiin lihasryhmiin, kuten edellä on esitetty. Potilailla voi esiintyä vaihtelevanasteista ptoosia, diplopiiaa, dysartriaa, dysfagiaa, hengenahdistusta, kasvolihasten heikkoutta ja raajojen tai vartalon lihasten väsyvyyttä. Oireet pahenevat rasituksessa ja helpottavat

levon jälkeen. Silmään liittyvien lihasten heikkous on tavallisin myasthenia gravikseen liittyvä oire, ptoosia ja/tai diplopiata tavataan 85 % potilaista. Yli 15 % sairastuneista ensimmäiset oireet ovat kuitenkin bulbaarisia, kuten kivuttomia nielemisvaikeuksia, pureskeluvaikeuksia tai dysartriaa. Tyypillistä on honottava puheääni. Hengityslihasten heikkous on harvinaista, mutta voi pahimmillaan olla potilaalle hengenvaarallista ja vaatii välitöntä hoitoa. Monet potilaista kärsivät oireiden vaiheittaisesta pahenemisesta erityisesti ensimmäisen vuoden aikana sairastumisesta. Pahenemisvaiheen voivat laukaista esimerkiksi infektiot, stressi, jotkin lääkeaineet ja leikkaukset (3). MuSK – positiivisilla myasthenia gravis – potilailla vallitsevat oireet ovat poikkeuksellisesti usein kraniaalisissa ja bulbaarisissa lihaksissa. Heillä on myös kohonnut riski kärsiä hengitysvaikeuksista (1). Myasthenia graviksen vakava komplikaatio on myasteeninen kriisi. Siinä myasthenian oireet pahenevat yleensä äkillisesti ja syntyy voimakas lihasheikkous ja hengitysvajaus. Potilaan hengitys joudutaan turvaamaan hengityskoneella (8).

1.4 Diagnostiikka ja erotusdiagnostiikka

Myasthenia gravista epäiltäessä tulisi ensisijaisesti tutkia seerumin anti-AChR-vasta-aineet. Jos potilaan kliiniset oireet ovat sopivat ja verestä löytyy vasta-aineita, voidaan MG diagnoosi varmistaa. Anti-MuSK-vasta-aineet voidaan tutkia, jos edellinen testi on ollut negatiivinen. Edrofonin on lyhytvaikutteinen asetyylikoliiniesteraasin antagonistin. Myasthenia graviksen tapauksessa tämän antikoliiniesteraasin annon laskimoon pitäisi väliaikaisesti helpottaa oireita. Elektromyografialla voidaan tutkia joko yksittäistä lihassäiettä tai suurempaa lihasmassaa. Liikehermoja sähköisesti ärsyttämällä voidaan havaita myastheniaan liittyvä lihassolujen aktiopotentialin pienentyminen toistuvassa stimulaatiossa. Mediastinumien tietokonekerroskuvauksella pois suljetaan tymooma (3).

Myasthenia graviksen erotusdiagnostiikassa on otettava huomioon mm.

joitakin muita autoimmuunitauteja. Lambert - Eatonin myasteeninen syndrooma on usein paraneoplastinen eli liittyy johonkin syöpään. Puolessa LEMS - tapauksista todetaan taustalta pienisolainen keuhkosityöpä. Taudissa muodostuu vasta - aineita lihassolujen jänniteherkkiä kalsiumkanavia kohtaan. Syntyvä lihasheikkous muistuttaa myasthenia graviksen taudinkuvaa, paitsi että LEMS lähtee lähes poikkeuksetta alaraajoista. Lähes kaikilla potilailla tauti myös etenee jaloista ylöspäin aina okulobulbaarisiin lihaksiin asti. Myasthenia gravista sairastavista poiketen LEMS - potilailla on yleensä myös autonomisen hermoston toimintahäiriöitä, jotka ilmenevät mm. suun ja silmien kuivumisena, ortostaattisena hypotensiona ja ummetuksena (1).

Neonataalisella myasthenia graviksella tarkoitetaan autovasta - aineiden siirtymistä sairaasta äidistä kehittyvään lapseen. Nämä aiheuttavat sitten väliaikaista lihasheikkoutta syntyvälle lapselle. Myasthenia graviksesta on olemassa myös kongenitaalisia muotoja. Valtaosa niistä on autosomeissa resessiivisesti periytyviä tauteja, jotka ilmenevät heti syntymässä tai pian sen jälkeen (1).

Erilaiset ylempää ja / tai alemmaa liikehermosolua vaurioittavat taudit voivat alkuun muistuttaa myasthenia gravista. Motoneuronitaudeille tyypillisiä piirteitä, kuten lihaskrampeja, faskikulaatiota, lihasatrofiaa tai refleksimuutoksia, ei kuitenkaan esiinny myasthenia potilailla. Myös akuutit demyelinoivat polyradikuloneuropatiat, kuten Guillain - Barré - syndrooma, on otettava huomioon erotusdiagnostiikassa. Ne alkavat yleensä äkisti, eikä lihasheikkous ole tyypiltään aaltoilevaa vaan yleensä etenevää.

Myrkytystiloista botulismi täytyy erottaa myasthenia graviksesta. Siinä lihasheikkous etenee nopeasti ja on kohtalokas ilman oikeaa hoitoa (3).

Muita erotusdiagnostiikassa huomioitavia tiloja ovat mm. iskemian aiheuttama aivohermojen vaurioituminen sekä neuromuskulaaristen mitokondrioiden sairaudet (3). Väestörakenteen muutoksen takia iäkkäiden ihmisten myasthenia gravista ei aina välttämättä osata tunnistaa oikein, vaan

se voidaan sekoittaa esimerkiksi aivoinfarktiin.

1.5 Hoito

1.5.1 Lääkehoito

Myasthenia graviksen lääkehoidon perustana ovat asetyylikoliiniesteraasin inhibiittorit ja kortikosteroidit sekä eräät muut immunosuppressantit. Antikoliiniesteraasit (esim. pyridostigmiini) tehostavat asetyylikoliinin vaikutusta synapsiraossa ja helpottavat siten lihasheikkousoireita. Niitä käytettäessä muskariiniset hättäväikutukset, kuten pahoinvointi, vatsakrampit ja ripuli ovat valitettavan yleisiä (9). Lääkkeen yliannostus voi johtaa kolinergiseen kriisiin, jonka oireina ovat mm. lihaskrampit, lisääntynyt syljeneritys, ripuli ja lihasheikkous (2). Suurin osa potilaista tarvitsee antikoliiniesteraasin lisäksi jonkin immunosuppressiivisen lääkkeen, tavallisimmin prednisolonin. Kortikostreoidien käyttöä rajoittavat kuitenkin niiden aiheuttamat lukuisat hättäväikutukset. Toisena immunosuppressiivisena lääkkeenä käytetään atsatiopriinia, joka estää T - ja B – lymfosyyttien jakautumista. Sillä on todettu vähemmän vakavia hättäväikutuksia kuin kortikosteroideilla, mutta silti mm. leukopeniaa, tromposytopeniaa, maksatoksisuutta, kaljuuntumista ja kohonnutta syöpäriskiä on havaittu. Nopeasti vaikuttavia keinoja helpottaa myasthenia graviksen oireita ovat plasmafereesi ja immunoglobuliinien anto laskimon kautta. Näiden vaikutus on kuitenkin lyhytaikainen, 4 – 6 viikkoa (9). Suomessa myasthenia graviksen hoitoon käytetään tavallisesti pyridostigmiinia, prednisolonia ja atsatiopriinia sekä tarvittaessa myös muita lääkkeitä.

1.5.2 Tymektomia

Tymektomia suoritetaan yleensä kaikille alle 65 – vuotiaille yleistynyttä myasthenia gravista sairastaville. Suositus on, että kateenkorvan poisto

tapahtuisi kolmen vuoden kuluessa taudin diagnosoinnista (9).

Tymektomian käyttö myasthenia graviksen hoitoon perustui alun perin empiirisiin havaintoihin siitä, että sairastuneiden kunto parani toimenpiteen jälkeen (3). Tymektomiaan liittyy kuitenkin paljon epävarmoja tekijöitä eikä tutkimuksissa ole tähän mennessä selkeästi pystytty osoittamaan siitä seuraavan hyötyä potilaalle. Vielä ei esimerkiksi tarkkaan tiedetä minkä ikäisille tymektomia kannattaa suorittaa tai mikä leikkaustapa on potilaalle kaikista edullisin (9). Joissain tutkimuksissa on havaittu, että kateenkorvan täydellinen poistaminen vähentäisi oireita enemmän kuin transsternaalinen tai servikaalinen osittainen poisto. Merkittävä tulos saatiin kuitenkin vain naispuolisilla potilailla, eikä eroja remissioiden määrässä tai kuolleisuudessa havaittu lainkaan (4). Laadukasta tutkimusta tymektomian eduista ja haitoista on kuitenkin tehty vain vähän.

Kateenkorvan poisto tehdään transsternaalisesti tai tähystämällä torakoskoopista. Transsternaalisessa leikkauksessa rintalasta halkaistaan, jotta päästään käsiksi kateenkorvaan. Tähystämällä suoritettussa leikkauksessa rintakehälle tehdään vain pienet viillot kameraa ja instrumentteja varten (10).

Tymektomia tehdään aina, jos potilaalta löydetään tymooma. Näissä tapauksissa on havaittu, että kasvaimen poisto ei johda oireiden katoamiseen ja taudin kulku on vakavampi kuin muilla myasthenia gravista sairastavilla. Jotkin tymoomat lähettävät myös etäpesäkkeitä ja uusiutuvat aggressiivisesti (9). Tämän vuoksi niitä ei käsitellä tässä tutkimuksessa enempää.

2 TUTKIMUSMETODI

2.1 Aineisto

Aineistona käytettiin Tampereen yliopistollisen sairaalan arkistoituja sairauskertomuksia myasthenia gravis - potilaista. Nämä potilaat ovat LL Elina Turusen omia syventäviä opintojaan (Myasthenia gravis Pirkanmaan sairaanhoitopiirin alueella) varten keräämiä. Tutkimuspotilaiden tiedot saatiin Turusen tutkimusaineistosta. Tutkimukseen saatiin 113 potilasta, joista 80 diagnostiikka ja hoito toteutettiin kokonaisuudessaan Tampereen yliopistollisessa sairaalassa (11). Kuudella potilaalla heistä tymektomia oli tehty 1970 – 80 – lukujen aikana, eikä siitä löytynyt tietoja potilasarkistosta. Omaan tutkimukseeni sain siis täydelliset tiedot yhteensä 74 potilaasta.

Potilaista kerätyt tiedot koottiin Excel-taulukkoon. Potilaista kerättiin soveltuvien osien kaikkiaan 35 muuttujaa. Tarkemmat tiedot muuttujista ovat nähtävissä liitteessä 1. Oireiden ja lääkityksen arvioinnin ajankohtina käytettiin leikkauspäätöksen tekohetkeä ja seurantakäyntiä noin vuosi leikkauksen jälkeen. Verrokkiryhmänä toimivat ne myasthenia gravista sairastavat, joille ei ole tehty tymektomiaa. Heidän lääkityksensä ja oireensa arvioitiin vuosi ja noin kaksi vuotta myasthenia gravis – diagnoosin asettamisen jälkeen. Molemmissa ryhmissä seuranta-aika oli siis noin vuosi. Kaiken kaikkiaan tutkimukseen kelpaavia tymektomian läpikäyneitä oli 35 potilasta ja verrokkiryhmänä toimi 39 potilasta.

2.2 Menetelmät

Oireiden vaikeuden arvioinnissa otin mallia MG - QOL15 - asteikosta (Myasthenia Gravis Quality Of Life scale), jonka on todettu olevan luotettava ja hyödyllinen keino mitata myasthenia-potilaiden kokemia oireita (12). Muokkasin asteikkoa siten, että se soveltui sairauskertomuksien

pohjalta tehtävään tutkimukseen. Potilaan oireet ja lääkitys pisteytettiin molempina arviointiajankohtina, ja saatuja pistemääriä voitiin sitten vertailla toisiinsa.

Aineistoa analysoitiin SPSS – ohjelmalla.

3 TULOKSET

Potilaille tehtiin tymektomia keskimäärin 11 (\pm 17) kuukauden kuluttua myasthenia gravis diagnoosin asettamisesta. Nopein pääsi leikkaukseen 2 kuukauden kuluttua diagnoosista ja pisin aikaväli oli 8,2 vuotta. Potilaiden ikäkeskiarvo leikkaushetkellä oli 48 vuotta. Vanhin leikattu oli 76 - ja nuorin 14 -vuotias. Asetylikoliiniireseptorin vasta-aineita todettiin kaikista tutkimuspotilaista 80 %:lla eli 59 henkilöllä. 9 potilaalta tämä tieto puuttui. Tymektomian läpikäyneistä potilaista kahdella (6 %) oli leikkaukseen mentäessä vain okulaarisia oireita (diplopia ja ptoosi). Pelkällä lääkehoidolla hoidetuista potilaista 11 (28 %) sairasti myasthenia graviksen okulaarista muotoa.

	Ekstraokulaariset	Bulbaariset	Yleistyneet	Hengitysvaik.
Leikatut potilaat	19 (58 %)	23 (70 %)	25 (76 %)	4 (12 %)
Verrokkiryhmä	12 (43 %)	9 (23 %)	14 (36 %)	4 (14 %)

Taulukko 1. Yleistyneen myasthenia graviksen lihasheikkousoireiden esiintyminen leikatuilla potilailla ja verrokkiryhmällä. Oireet on jaoteltu neljään ryhmään: ekstraokulaariset (diplopia, ptoosi), bulbaariset (nielemis- ja puhevaikeudet, parentalihasten heikkous), yleistyneet (raajojen heikkous, pään kannattelun vaikeus) sekä hengitysvaikeudet. Yleistynyttä myasthenia gravista sairastavia leikattuja potilaita oli 33 ja verrokkiryhmässä 28 potilasta.

	Pyridostigmiini	Prednisoloni	Atsatiopriini	Muu lääke
Ennen tymektomiaa	35 (100 %)	10 (29 %)	4 (11 %)	8 (23 %)
Vuosi tymektomian jälkeen	31 (89 %)	7 (20 %)	5 (14 %)	10 (29 %)

Taulukko 2. Potilaiden lääkitys ennen ja jälkeen tymektomian. Yhteensä tymektomian läpikäyneitä potilaita oli 35.

	Pyridostigmiini	Prednisoloni	Atsatiopriini	Muu lääke
Vuosi diagnoosin jälkeen	38 (97 %)	14 (36 %)	11 (28 %)	9 (23 %)
2 vuotta diagnoosin jälkeen	39 (100 %)	12 (31 %)	12 (31 %)	16 (41%)

Taulukko 3. Vertailuryhmän potilaiden lääkitys vuosi ja kaksi vuotta myasthenia gravis – diagnoosin jälkeen. Vertailuryhmässä oli yhteensä 39 potilasta.

Potilaiden lääkitystä arvioitiin yllä mainittujen kolmen yleisimmän myasthenia graviksen hoitoon käytetyn lääkkeen osalta. Lisäksi jokaisesta muusta myasthenian hoitoon käytetystä lääkkeestä sai yhden pisteen kustakin. Muita käytettyjä lääkkeitä olivat distigmiini (antikoliiniesteraasi), kalium-lisät, terbutaliinisulfaatti (hengitettävä beeta-2-agonisti) sekä metastigmiini (antikoliiniesteraasi).

Sairauden vaikeusastetta arvioitiin yleisesti myasthenia gravikseen liittyvien oireiden perusteella (liite 1). Oireista pisteitä sai vaikeusasteen mukaan yhteensä 0 – 10.

	Lääkepisteiden ka.	Oirepisteiden ka.
Ennen tymektomiaa	1,65 (0,12)	3,15 (0,28)
Vuosi tymektomian jälkeen	1,54 (0,15)	1,15 (0,28)

Taulukko 4. Lääkitys- ja oirepisteiden keskiarvot tymektomian läpikäyneillä. Keskihajonta suluissa.

Tymektomian läpikäyneillä lääkepuiteiden keskiarvojen erotus on 0,11. Tulos ei ole tilastollisesti merkittävä, parittaisen t – testin p - arvo on 0,37. Oirepuiteiden keskiarvojen erotus samalla joukolla on 2,00. Tulos on tilastollisesti erittäin merkittävä, parittaisen t – testin p – arvo < 0,001.

	Lääkepuiteiden ka.	Oirepuiteiden ka.
Vuosi MG diagnoosista	1,85 (0,17)	1,59 (0,26)
2 vuotta MG diagnoosista	2,03 (0,17)	1,44 (0,24)

Taulukko 5. Lääkitys- ja oirepuiteiden keskiarvot verrokkiryhmällä. Keskihajonta suluissa.

Pelkällä lääkehoidolla olleista potilaista lääkepuiteiden keskiarvojen erotus on -0,18. Tulos ei ole tilastollisesti merkittävä, parittaisen t – testin p – arvo on 0,109. Tällä verrokkiryhmällä oirepuiteiden keskiarvojen erotus on 0,15. Tulos ei ole tilastollisesti merkittävä, parittaisen t – testin p – arvo on 0,29.

Kaikista tutkimuspotilaista 37 eli 50 % sai haittavaikutuksia myasthenia graviksen hoitoon käytetyistä lääkkeistä.

Ripuli	18 (24 %)
Lihaskrampit	12 (16 %)
Lihaskrampit	5 (7 %)

Taulukko 6. Yleisimmät myasthenia graviksen lääkehoitoon liittyvät haittavaikutukset. Haittoja saaneiden potilaiden lukumäärä ja suluissa prosenttiosuus.

Taulukossa mainittujen lisäksi raportoitiin yksittäisillä potilailla seuraavia haittavaikutuksia: väsymys, virtsankarkailu, leukosytoosi, mioosi ja näön heikkeneminen, takykardia, lisääntynyt syljeneritys, lihaskivut, alaraajaturvotus ja ylävatsakipu sekä pahoinvointi. Yksi potilas oli saanut lääkkeistä kolinergisen kriisin.

Omassa aineistossani tymektomian läpikäyneistä 18 oli leikattu transsternaalisesti ja 12 tähystämällä. Viideltä potilaalta puuttuivat tiedot leikkaustavasta, mikä selittyy sillä, että aiemmin tymektomiat oli keskitetty Helsinkiin eikä näitä leikkauskertomuksia ole saatavilla. Oletettavaa kuitenkin on, että heidät on leikattu transsternaalisesti, sillä tähystäminen on melko uusi leikkausmenetelmä.

Tymektomiasta jonkinlaisia haittavaikutuksia sai 5 potilasta eli 14 %. Raportoituja haittavaikutuksia olivat verenvuoto kudoksiin, keuhkokuume, pleuranesteily, haavainfektio ja leikkausarven hyperalgesia. Näistä viidestä potilaasta neljä oli leikattu transsternaalisesti. Ainoa tähystysleikkauksen jälkeen tullut komplikaatio oli verenvuoto kudoksiin.

Leikkauskomplikaatio	
Sternotomia	4 (22 %)
Tähystys	1 (8 %)

Taulukko 7. Leikkauskomplikaatioiden esiintyminen tymektomian läpikäyneillä potilailla. Komplikaatioiden lukumäärä ja suluissa prosenttiosuus.

	Lääkepisteiden ka.	Oirepisteiden ka.
Sternotomia	1,22 (0,17)	0,83 (0,39)
Tähystys	1,92 (0,23)	1,08 (0,34)

Taulukko 8. Lääke- ja oirepisteiden keskiarvot vuosi tymektomian jälkeen eroteltuina eri leikkausmenetelmien välillä. Keskihajonta suluissa.

Eri leikkausmenetelmiä vertailtaessa lääkepisteiden keskiarvojen erotus on 0,7. Oirepisteiden keskiarvojen erotus on 0,25. Tulokset eivät ole tilastollisesti merkittäviä, p – arvo on molemmissa > 0,05.

4 POHDINTA

Suomessa tymektomia yleensä tehdään yleistynyttä myasthenia gravista sairastaville, ellei leikkaukselle ole vasta-aiheita (2). Tymektomian vaikutusta sairauden kulkuun ei kuitenkaan ole juuri tieteellisesti tutkittu. Myasthenia gravis voi pahimmillaan vaikeuttaa huomattavasti potilaan elämää ja pahenemisvaiheet saattavat johtaa toistuviin sairaalahoitoihin. Myös oireiden hallintaan käytetyt lääkkeet voivat aiheuttaa hankalia sivuvaikutuksia, erityisesti suurina annoksina. Tymektomiolla pyritään hillitsemään myasthenian aktiivisuutta sekä vähentämään hoidossa käytettäviä lääkkeitä ja laskemaan niiden annostuksia. Erityisesti kortikosteroidien käyttöä pyritään vähentämään. Toisaalta leikkaus on aina riski, eikä siihen tulisi ryhtyä ilman olettavissa olevaa hyötyä.

Vuonna 2000 ilmestyneessä artikkelissa todetaan, että tieteellisesti laadukasta tutkimusta tymektomian vaikutuksesta ei ole koskaan tehty (13). Kyseisessä artikkelissa oli käyty läpi kaikki siihen mennessä aiheesta julkaistut tutkimukset, joita löytyi 28 kappaletta. Analyysien jälkeen tutkijat päättelivät, että useimmissa tutkimuksissa tymektomian ja myasthenia graviksen oireiden vähenemisen väliltä löytyy positiivinen yhteys. Tutkimuksissa ei kuitenkaan ollut riittävästi otettu huomioon sekoittavia tekijöitä, ja ne tutkimukset joissa näitä oli yritetty huomioida, päättyivät ristiriitaisiin tuloksiin. Kuolleisuus tymektomian seurauksena oli useimmissa tutkimuksissa alle 1 % ja uudemmilla leikkausmenetelmillä (tähytys) komplikaatiot olivat harvinaisia. Yleisin komplikaatio oli leikkauksen seurauksena tullut infektio, joista kärsi 11 % potilaista. Artikkelin kirjoittajat toteavat lopuksi, että käsiteltyjen tutkimusten pohjalta tymektomian hyödyllisyyttä myasthenia graviksen hoidossa ei voida vakuuttavasti vahvistaa.

Vuonna 2009 julkaistussa artikkelissa esiteltiin puolestaan 21 retrospektiivistä tutkimusta tymektomian vaikutuksesta (14). Näiden tutkimusten perusteella tymektomian läpikäyneillä olisi kaksinkertainen todennäköisyys saavuttaa myasthenian oireiden väheneminen verrattaessa pelkällä lääkehoidolla olleisiin potilaisiin. Näissäkään tutkimuksissa sekoittavia tekijöitä ei ollut huomioitu, eivätkä tutkimukset olleet satunnaistettuja tai sokkoutettuja. Artikkelin kirjoittajan mukaan tutkimusten pohjalta on kuitenkin päädytty suosittelemaan tymektomiaa myasthenia graviksen hoidossa.

Vuonna 2008 on käynnistynyt kohorttitutkimus, jossa seurataan tymektomian läpikäyneitä ja verrokkiryhmänä olevia myasthenia gravista sairastavia viiden vuoden ajan. Tarkoituksena on selvittää parantaako tymektomia sairauden oireita ja elämänlaatua sekä voidaanko potilaiden lääkitystä vähentää operaation jälkeen (15). Lisää tutkimustietoa tymektomian vaikutuksista on siis tulossa lähiaikoina.

Oma tutkimukseni on retrospektiivinen. Koska potilastiedot kerättiin vain Pirkanmaan sairaanhoitopiirin alueelta, tulee otoksesta väistämättä pienehkö. Tästä otoksesta poimittu vertailuryhmä on pieni, sillä tymektomia tehdään Suomessa melko rutiinisti kaikille myasthenia gravista sairastaville. Näiden syiden takia saamani tutkimustulos on vain suuntaa antava. Näin pienellä tutkimusjoukolla tilastollisesti merkitsevien tulosten saaminen on vaikeaa.

Tulokseni ovat kuitenkin samansuuntaisia aiempien tutkimusten kanssa (13, 14). Vuosi tymektomian jälkeen leikattujen potilaiden oireet olivat vähentyneet tilastollisesti merkitsevästi. Myös lääkemäärä oli hieman vähentynyt, mutta tämä tulos ei ole tilastollisesti merkitsevä. Myasthenian hoidossa käytetyin lääke, pyridostigmiini, oli voitu lopettaa leikkauksen jälkeen neljältä potilaalta. Vastaavaa oireiden ja lääkityksen vähenemistä ei tullut esille verrokkiryhmällä. Sitä vastoin heillä lääkkeiden lukumäärä vaikuttaisi seuranta-aikana hieman lisääntyneen.

Myasthenia graviksen hoitoon käytetty lääkitys on potilaalle merkittävä asia, koska monet lääkkeistä voivat aiheuttaa hankalia haittavaikutuksia. Tutkimuksessani jopa puolet potilaista oli saanut joitain haittoja käyttämistään lääkkeistä. Näistä yleisin oli pyridostigmiini-hoitoon liittyvä ripuli, josta oli ainakin jossain vaiheessa kärsinyt neljännes potilaista. Tulosteni perusteella vaikuttaa kuitenkin siltä, että lääkkeistä ei leikkauksenkaan myötä pääse kokonaan eroon. Leikkauksella tavoitellaankin haitallisimpien lääkevalmisteiden, kuten steroidin, käytön lopetusta tai ainakin annostuksen pienentämistä. Potilaan hyvinvointia voi siis merkittävästi parantaa jo, jos leikkauksen myötä lääkitys kevenee.

Tutkimuksessani leikkauskomplikaatioista kärsi 5 potilasta eli 14 %. Luku on samaa suuruusluokkaa kuin aiemmissa tutkimuksissa (13). Tulosteni perusteella tähytysleikkauksessa komplikaatioiden todennäköisyys on huomattavasti pienempi kuin sternotomiassa. Sekä oireet että lääkkeiden käyttö vähenivät enemmän sternotomiaryhmässä. Tässä ryhmät ovat kuitenkin jo niin pieniä, että tulosta ei voi pitää erityisen luotettavana. Eräs mahdollinen selitys on, että sternotomiassa kateenkorva saadaan kokonaan poistetuksi. Tähytysleikkauksessa taas pieniä osia kateenkorvasta voi jäädä poistamatta, jolloin taudin aktiivisuus ei yhtä voimakkaasti vähene. Aiemmissa tutkimuksissa on havaittu, että kuolleisuudessa tai leikkauksen jälkeisessä taudin remissiossa ei olisi eroa eri leikkausmenetelmien välillä. Tähyttämällä tehdyn leikkauksen jälkeen potilaat pääsevät kuitenkin kotiutumaan nopeammin, verenvuoto on vähäisempää ja potilaat tyytyväisempiä kuin rintakehän avauksen jälkeen (10). Omassa tutkimuksessani yksikään potilas ei kuollut tymektomian seurauksena.

Tutkimukseni heikkoutena on myös se, että vertailtavat ryhmät eivät ole täysin samankaltaisia. Verrokkiryhmässä joitain potilaita ei leikattu, koska he olivat monisairaita tai hyvin iäkkäitä. Ryhmässä oli myös 11 okulaarista myastheniaa sairastavaa potilasta. Heillä taudinkuva oli lievä, eikä leikkaukseen siksi ryhdytty. Tymektomian läpikäyneet potilaat olivat

leikkauspäätöksen tekohetkellä huomattavasti oireisempia kuin verrokkiryhmäläiset (oireipisteet leikatuilla 3,15 ja verrokeilla 1,59). Heillä esiintyi merkittävästi enemmän myasthenian bulbaarisia ja yleistyneitä oireita kuin lääkehoidettujen ryhmässä (taulukko 1). Leikatuista potilaista vain kahdella oli pelkkiä okulaarisia oireita. Leikkausryhmässä olleet olivat siis myasthenia graviksen osalta huomattavasti sairaampia kuin verrokkiryhmäläiset.

Yhteenvetona voidaan todeta, että tutkimuksessani tymektomialla myasthenia graviksen oireita saatiin merkittävästi vähennettyä samalla kun lääkitys hieman keveni. Vastaavaa muutosta ei todettu seuranta-aikana verrokkiryhmällä. Ryhmien välillä olevien eroavaisuuksien vuoksi aiheesta tarvitaan lisää laadukasta tutkimusta, jossa sekoittavat tekijät on kyetty huomioimaan ja vertailtavat ryhmät ovat riittävän suuria ja mahdollisimman samankaltaisia. Ainakin yksi tällainen tutkimus on tulossa lähitulevaisuudessa.

LÄHTEET

- [1] Verschuuren J, Palace J, Gilhus N. E. Clinical aspects of myasthenia explained. *Autoimmunity* 2010; 43(5-6): 344 - 52.
- [2] Färkkilä M. Lääkäriin käsikirja, Myasthenia gravis ja myasteeninen oireyhtymä. Kustannus Oy Duodecim (päivitetty 29.5.2009).
www.terveysportti.fi
- [3] Meriggioli M, Sanders D. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 2009; 8: 475 – 90.
- [4] Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008; 37: 141 – 49.
- [5] Meyer A, Levy Y. Geoepidemiology of myasthenia gravis. *Autoimmunity Reviews* 2010; 9: A383 – 86.
- [6] Ross M, Pawlina W. *Histology A text and Atlas*, 5. painos. USA: Lippincott Williams & Wilkins 2006; 423 - 24.
- [7] Pal J, Rozca C, Komoly S, Illes Z. Clinical and biological heterogeneity of autoimmune myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 2011; 231: 43-54.
- [8] Bershad E. M, Feen E. S, Suarez J. I. Myasthenia Gravis Crisis. *Southern Medical Journal* 2008; 101(1): 63 – 9.
- [9] Kumar V, Kaminski H. Treatment of Myasthenia Gravis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011; 11: 89 – 96.
- [10] Zahid I, Sharif S, Routledge T, Scarci M. Video-assisted thoracoscopic surgery or transsternal thymectomy in the treatment of myasthenia gravis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 12(1): 40-6.
- [11] Turunen E. Myasthenia gravis Pirkanmaan sairaanhoitopiirin alueella. Tampereen yliopisto. Lääketieteen yksikkö 2011.
- [12] Burns T, Grouse C, Wolfe G. The MG - QOL15 for following the health-related quality of life of patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2011; 43: 14-18.
- [13] Gronseth G, Barohn R. Practice parameter: Thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 55(1): 7-15

[14] Murthy J. Thymectomy in myasthenia gravis. *Neurol India* 2009; 57: 363-5

[15] Davis – Newsom J, Cutter G, Wolfe G. I. Status of the Thymectomy Trial for Nonthymomatous Myasthenia Gravis Patients Receiving Prednisone. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2008; 1132: 344 – 47.

LIITE 1

Potilaista kerättiin 35 muuttujaa.

- sukupuoli
- syntymäaika
- päivämäärä, jolloin myasthenia graviksen diagnoosi asetettu
- AChR-vasta-ainepositiivisuus
- onko tymektomia tehty
- tymektomian päivämäärä
- leikkausmenetelmä (sternotomia/endoskopia)
- oliko potilaalla ennen leikkausta tai verrokkiryhmän tapauksessa vuosi diagnoosin asettamisen jälkeen käytössä
 - pyridostigmiini
 - prednisoloni
 - atsatiopriini
 - jokin muu lääke myasthenia graviksen hoitoon
 - mikä tämä lääke oli
- kärsikö potilas ennen leikkausta tai verrokkiryhmän tapauksessa vuosi diagnoosin asettamisen jälkeen
 - ptoosista
 - diplopiasta
 - nielemisvaikeuksista
 - purentalihasten heikkoudesta
 - puheongelmista (esim. honottava puheääni)
 - yleisoireista (raajojen heikkous, pään kannattelun vaikeus)
 - hengitysvajauksesta
- oliko potilaalla vuosi leikkauksen jälkeen tai verrokkiryhmän tapauksessa kolme vuotta diagnoosin asettamisen jälkeen käytössä
 - pyridostigmiini
 - prednisoloni

- atsatiopriini
- jokin muu lääke myasthenia graviksen hoitoon
- mikä tämä lääke oli
- kärsikö potilas vuosi leikkauksen jälkeen tai verrokkiryhmän tapauksessa kolme vuotta diagnoosin asettamisen jälkeen
 - ptoosista
 - diplopiasta
 - nielemisvaikeuksista
 - purentalihasten heikkoudesta
 - puheongelmista (esim. honottava puheääni)
 - yleisoireista (raajojen heikkous, pään kannattelun vaikeus)
 - hengitysvajauksesta
- oliko leikkauskomplikaatioita
- mitä mahdolliset komplikaatiot olivat
- aiheutuiko lääkkeistä haittavaikutuksia
- mitä mahdolliset haittavaikutukset olivat