

FİZİKSEL TIP

MYASTENİA GRAVIS'DE HETEROTOPIK OSSİFİKASYON: VAKA SUNUMU VE LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

HETEROTOPIC OSSIFICATION IN THE MYASTHENIA GRAVIS: A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

Nilüfer BALCI MD*, Nehir SAMANCI MD*, Yurttaş OĞUZ MD**

* Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

** Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

ÖZET

Heterotopik ossifikasyon, eklem çevresinde yeni kemik oluşumdur. Klinik önemi, potansiyel eklem hareket aralığı kaybı olmasıdır. Genellikle kafa travması, medulla spinalis yaralanması, yanık veya direkt kas dokusu travması olan hastalarda görülür. Bu çalışmada kalça eklemlerinin hareket aralığında kısıtlılık gelişen Myasthenia Gravis'li 39 yaşında bir hasta sunuldu. Radyografi ve bilgisayarlı tomografide bilateral kalça eklemi etrafında yeni kemik olduğu gösterildi. Literatürde Myasthenia Gravis'de heterotopik ossifikasyon saptanan ilk vakadır. Muhtemelen kas paralizisinden dolayı uzun süreli total immobilizasyon hasta da heterotopik ossifikasyon gelişmesinin nedeni olabilir.

Anahtar kelimeler: Heterotopik Ossifikasyon, Myasthenia Gravis

SUMMARY

Heterotopic ossification is the formation of new bone around a joint. Its greatest clinical importance is the potential for loss of joint range. Usually, it occurs in patients with head injury, spinal cord injury, burns, or direct trauma to muscle tissue. In this study; we reported a case of a 39-year-old patient with Myasthenia Gravis who developed limiting range of motion of hips. Radiography and computerized tomography confirmed the presence of new bone around bilateral hips. This is the first case that had heterotopic ossification with Myasthenia Gravis in the literature. This clinic presentation may be from prolonged complete immobilisation by muscle paralysis possibly induced heterotopic ossification.

Key words: Heterotopic Ossification, Myasthenia Gravis

GİRİŞ

Myasthenia Gravis hastalığında, motor son plaktaki anormallikler nedeniyle yetersiz nöromuskular iletim vardır (1). Hastalarda istirahat sonrası düzelen kas yorgunluğu ile değişken kas güçsüzlüğü karakteristiktir. Özellikle göz kapağı, eksternal okular kaslar, bulbar kaslar, proksimal ekstremitte kasları olmak üzere, bazı kas gruplarında semptomlar kalıcıdır. Kas güçsüzlüğü ve yorgunluğu olan vakaların çoğunda, jeneralize ve kalıcı kas güçsüzlüğü gelişir. Adult başlangıçlı Myasthenia Gravis'de okuler ve jeneralize tutulum vardır. Hastaların çoğunda semptomlar başlangıçtan sonra ki ilk birkaç ay içinde jeneralize hale gelir, ve ilk yılda hastaların %65'inde hastalık maksimum şiddete ulaşır (1). Bazı hastalar solunum cihazına ve yatağa bağımlı hale gelebilir.

Çalışmalarda Myasthenia Gravis'in timoma, diabetes mellitus, tiroid hastalıkları, neoplazmlar ve romatoid artrit gibi hastalıklarla birlikte bulunabileceği bildirilmektedir (2). Bununla birlikte literatür taramasında Myasthenia Gravis'in seyri esnasında heterotopik ossifikasyon vakasına rastlanmaması nedeniyle vakanın ilginç olduğu düşünülerek tartışmaya sunuldu.

OLGU

39 yaşında erkek hasta, 2 yıl önce konuşma bozukluğu, yutma zorluğu, göz kapaklarında düşme, çift görme şikayeti ile Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı'na başvuruyor. Hastada timoma ve Myasthenia Gravis öntanısı ile çekilen toraks spiral komputerize tomografisinde; ön mediastende preaortik yerleşimli, düzgün konturlu, homojen iç yapıda yaklaşık 50x48x43 mm olan, posteriora çıkan aor-

taya ve vena cava superiora dayanmakta olan solid kitle saptanıyor. Hastaya Göğüs Cerrahisinde median sternotomi ile timektomi yapılıyor. Mestinon tb 3x1, Pridostigmin amp başlanan hastanın 2 hafta sonra yakınmaları artınca, hastaya plazmaferez (4 kez), immünglobulin tedavisi uygulanıyor. Hasta solunum sıkıntısının artması nedeniyle, acil olarak entübe edilerek reanimasyona yatırılıyor. Daha sonra trakeostomi açılarak mekanik ventilatöre bağlanan hasta yaklaşık 1 yıl reanimasyonda kalıyor. Bu dönemde bilateral plevral effüzyon ve buna bağlı komplikasyonlar gelişen hasta, nöroloji servisine yatışı sonrası rehabilitasyon programına alındı. Hastanın ilk muayenesinde; trakeostomisi vardı. Tetraparazik durumda olan hasta oturamıyordu. Elle yapılan kas testinde; üst ekstremité kas gücü 3 /5, gövde kas gücü 2 /5 , alt ekstremité kas gücü 2 /5 değerindeydi. Omuz, kalça, diz ve ayakbileği pasif eklem hareket açıklığı (EHA) kısıtlıydı. Sırasıyla sağ/sol kalça EHA'ları; fleksiyon=80°/90°, abduksiyon=20°/20°, adduksiyon=0°/0°, içrotasyon=0° /0°, dışrotasyon=10° /10° idi. Uygulanan rehabilitasyon programı sırasında hastaya çektilen direkt grafi (Resim-1) ve bilgisayarlı tomografide (Resim-2) bila-



Resim 1. Direkt grafide her iki femur boynunu çevreleyen ossifik dansiteler.



Resim 2. Bilgisayarlı tomografide her iki femur boynu çevresinde yaygın lameller kalsifikasyon.

teral kalça eklemi bölgesinde heterotopik ossifikasyon saptandı. Hastadaki heterotopik ossifikasyonun matürasyonunu tamamlamış olması nedeniyle ilaç tedavisi verilmedi. Hasta fizik tedavi ve egzersiz programına alındı. Rehabilitasyon programı sırasında solunum sıkıntılarını azalan hastanın trakeostomisi kapatıldı. Hastaya öncelikle pasif ROM (range of motion) ve germe egzersizleri, daha sonra aktif-asistif, aktif ROM ve dirençli egzersizler uygulandı. Mobilizasyon egzersizleri, oturma, denge, ayakta durma ve paralel barda yürüme eğitimi verildi. Kas gücü kaybındaki düzelme ile birlikte hasta desteksiz oturma, yürüteçle yürüme, 3 basamak merdiven çıkma-inme, yardımla giyinme, tuvalet hijyenini yapabilme becerisini kazandı. 6 aylık rehabilitasyon programı sonunda üst ekstremité kas gücü 4 /5, alt ekstremité kas gücü 4 /5, gövde kas gücü 3/5 düzeyine çıktı. Kalça eklem hareketi kısıtlılığı azaldı. Sırasıyla sağ/sol kalça EHA'ları; fleksiyon=120°/130°, abduksiyon=30°/45°, adduksiyon=10°/10°, içrotasyon=10° /10°, dışrotasyon=20° /30° idi.

TARTIŞMA

Nörojenik ossifikasyon, paraosteartropati, ektopik ossifikasyon, myositis ossifikasyon olarak da isimlendirilen heterotopik ossifikasyon, eklem etrafında yumuşak dokuda yeni matür lameller kemik oluşumudur (HO) (3, 4). Etiyoloji kesin olarak bilinmemekte olup, doku oksijenlenmesinde azalma veya bazı bilinmeyen faktörlerin multipotensiyel konnektif doku hücrelerinde değişiklikler oluşturduğuna inanılmaktadır. Konnektif doku tabakaları arasında yeni kemik oluşur. Tutulan alana olası bir travma olduğu düşünülmüş, fakat bu klinik olarak gösterilememiştir (5). Genel olarak travma HO insidansını artırır (6). HO vakalarında; travma, yanık, cerrahi müdahale, nörolojik duruma sekonder immobilité tetikleyici çevresel faktörleri oluştururlar (7). Genetik predispozan faktörlerden şüphelenilmiştir. Fakat tam olarak açıklanamamıştır (6).

Travmatik beyin yaralanması (TBY), medulla spinalis yaralanması (MSY), inme, poliomyelit, myelodisplazi, karbon monoksit zehirlenmesi, medulla spinalis tümörleri, tabes dorsalis, siringomyeli, tetanoz, multiple skleroz, ensefalit, uzun süren koma, yanık ve ortopedik cerrahi sonrası HO geliştiği bildirilmiştir (8, 9, 10).

Şiddetli TBY'lı hastaların %11-76'sında HO görülür. Başlıca üst ve alt ekstremitenin proksimal eklemlerini tutar (7, 11). TBY'lı hastalarda en sık tutulum yerinin kalça, dirsek, ve omuz böl-

gesi olduğu görülmüştür (4, 6). Travmayı takiben uzun süren koma (6, 11), tutulan ekstremitelerde kas tonusunda artma (11, 12) ve felç (pleji veya parazi) (12), fraktür HO insidansını artırır (11). Diğer taraftan Tsur ve ark (12), TBY'lı hastalarda kas tonusunda azalma ve fraktürün HO gelişmesine etkisiz olduğunu bildirmişlerdir.

MSY olan hastalarda HO insidansı %16-53 arasında değişir (5, 6, 13, 14) ve en sık tutulum yeri sırasıyla kalça, diz bölgesidir (5, 6). Daha az sıklıkla omuz ve dirsekler etkilenir (5). Spastik veya flask paralizi ve total veya kısmi MSY olan hastalarda, yalnızca paralizili alanda HO gelişir (5).

Yanık sonrası nadir olarak HO görülebilir (15, 16, 17, 18). Nörolojik defisitli hastaların sıklıkla proksimal eklemleri tutulurken (13), yanık sonrası en sık olarak dirseklerde görülür ve yanık yerleriyle ilişkisiz olarak gelişir (7).

Ortopedik cerrahi sonrası, özellikle kalça artroplastisi sonrasında HO gelişebilir (19, 20). Sperling ve ark (21) total omuz artroplastisi sonrasında HO görüldüğünü bildirmişlerdir. Keza, Boynton ve ark (22) artroskopik acromioplasti sonrası omuz bölgesinde HO tanımlamışlardır. Serebral palsili çocukların ortopedik ameliyatları sonrasında HO geliştiği bildirilmiştir (23, 24). Ushmann ve ark (25) spastik tetraplejili bir hastada, tek taraflı adduktor tenotomi sonrası ameliyat edilmeyen karşı taraf kalçada HO ve spontan ankiloz geliştiğini bildirmişlerdir. Bakker ve ark (26) konjenital bilateral facial paralizili bir hastada, temporal kas transpozisyonunu takiben HO geliştiğini bildirmişlerdir.

HO vakalarında; travma, yanık, cerrahi müdahale, nörolojik duruma sekonder immobilité tetikleyici çevresel faktörleri oluştururlar (7). Hastamızda HO'na neden olabilecek bilinen bir hastalık olmamakla birlikte, Myastenia Gravis nedeniyle 1 yıl süreyle tam immobilizasyon vardı. Bu dönemde tutulan alana olası bir travma yoktu. Hastaya reanimasyon bölümünde yattığı süre içinde germe veya yoğun ROM egzersizleri uygulanmamıştı. Muhtemelen immobilizasyon, hastada bilateral kalça eklemi bölgesinde HO gelişmesine neden olmuştu.

Travma sonrası en erken 19 günde HO geliştiği bildirilmiştir. Genel olarak travmadan 1-4 ay sonra görülürken, birkaç yıl sonra da gelişir (5). HO'da en erken klinik bulgu ağrı ile birlikte şişlik ve ısı artımıdır. Buna eklem hareket aralığında azalma eşlik ederken, nadir vakalarda eklemde tam ankiloz gelişir

(5). Erken tanı kemik sintigrafisi ile olası iken, direkt radyografide matür kemik görüntüsü daha sonra ortaya çıkar (11, 27). Aktif faz sırasında serum alkalin fosfataz ve fosfor yükselebilir (5, 27). Hastamızda (yaklaşık 1 yıl sonra) geç dönem olması nedeniyle serum alkalin fosfataz, fosfor değerleri normaldi. Çektirilen direkt radyografide ve bilgisayarlı tomografide bilateral kalça eklemde matür HO görüntüsü saptandı.

HO tedavisinde ROM egzersizleri ankilozu önlemede önemlidir (11). Germe egzersizleri ROM kaybını önleme açısından önemlidir. Fakat, bazı yazarlar tarafından zorlayıcı germe ve ROM egzersizlerinin travmaya neden olduğu düşünülerek önerilmemektedir (5, 28). Ayrıca erken fazda difosfonatlar, NSAİ ilaçlar, kemik matürasyonu tamamlanmış geç fazda radyoterapi, ve bazı vakalarda cerrahi rezeksiyon uygulanmaktadır (29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37). Ektoptik kemiğin cerrahi olarak çıkarılması, fonksiyonel kazanç açısından önemlidir (5, 11). Hastamızda bilateral kalça eklemi bölgesinde gelişen HO, kemik matürasyonunu tamamlamış olması nedeniyle ilaç tedavisi uygulanmadı. Hastaya uygulanan fizik tedavi, ROM ve germe egzersizleri ile rehabilitasyon programı sonunda, günlük yaşam aktivitelerine engel olmayacak düzeyde kalça eklemlerinde eklem hareket genişliği sağlandı.

Sonuç olarak HO'nun etiopatogenezi halen bilinmemesine rağmen, uzun süreli immobilizasyon metaplaziye neden olan vasomotor, metabolik ve trofik bozukluklara sebep olabilir (38). Dolayısıyla farklı nedenlerden dolayı immobilize olan hastalarda HO gelişebilir. Uzun süreli yatağa bağımlı hastalarda profilaktik tedavilerle HO gelişmesini önlemek ve erken tanı ile hızlı tıbbi tedavi ve rehabilitasyona başlamak, oluşabilecek fonksiyonel kayıpları azaltmada önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Swash M, Schwartz MS: Neuromuscular Diseases. New York: Springer-Verlag, 1988; 229-250.
2. Donald B, Howard S, Howard JF: Disorders of the neuromuscular transmission. In: Bradley WG, Darof RB, Fenichel GM, Marsden CV, eds. Neurology in Clinical Practice. Boston: Butterworth Heinemann Company, 2000; 2167-2185.
3. Varghese G: Heterotopic ossification. Phys Rehabil Clin North Am 1992; 3:407-415.
4. Stitik TP, Klecz R, Zafonte RO, et al: Pharmacotherapy of Disability. In: DeLisa JA, Gans BM, eds. Rehabilitation Medicine Principles and Practice. Philadelphia: Lippincott-Raven Company, 1998; 789-827.
5. Staas WE, Formal CS, Freedman MK, et al: Spinal Cord Injury and Spinal Cord Injury Medicine. In: DeLisa JA, Gans BM, eds.

- Rehabilitation Medicine Principles and Practice. Philadelphia: Lippincott-Raven Company, 1998; 1259-1291.
6. Garland DE: Clinical observations on fractures and heterotopic ossification in the spinal cord and traumatic brain injured populations. *Clin Orthop* 1988; 233:86-101.
 7. Feldman F: Soft tissue mineralization: roentgen analysis. *Curr Probl Diagn Radiol* 1986; 15:161-240.
 8. Garland DE: A clinical perspective on common forms of acquired heterotopic ossification. *Clin Orthop* 1991; 263:13-28.
 9. Lal S, Hamilton BB, Heinemann A, et al: Risk factors for heterotopic ossification in spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1989; 70:387-390.
 10. An HS, Ebraheim N, Kim K, et al: Heterotopic ossification and pseudoarthrosis in the shoulder following encephalitis. A case report and review of the literature. *Clin Orthop* 1987;219:291-298.
 11. Whyte J, Hart T, Laborde A, et al: Rehabilitation of the Patient with Traumatic Brain Injury. In: DeLisa JA, Gans BM, eds. *Rehabilitation Medicine Principles and Practice*. Philadelphia: Lippincott-Raven Company, 1998; 1191-1239.
 12. Tsur A, Sazbon L, Lotem M: Relationship between muscular tone, movement and periarticular new bone formation in postcoma-unaware (PC-U) patients. *Brain Inj* 1996; 10:259-62.
 13. Subbarao JV, Garrison SJ: Heterotopic ossification: diagnosis and management, current concepts and controversies. *J Spinal Cord Med* 1999; 22:273-83.
 14. Wittenberg RH, Peschke U, Botel U: Heterotopic ossification after spinal cord injury. Epidemiology and risk factors. *J Bone Joint Surg Br* 1992; 74:215-8.
 15. Richards AM, Klaassen MF: Heterotopic ossification after severe burns: a report of three cases and review of the literature. *Burns* 1997; 23:64-8.
 16. Nassabi H, Raff T, Germann G: Manifestation of multifocal heterotopic ossifications with unusual locations as a complication after severe burn injury. *Burns* 1996; 22:500-3.
 17. Koch BM, Wu CM, Randolph J, et al: Heterotopic ossification in children with burns: two case reports. *Arch Phys Med Rehabil* 1992; 73: 1104-6.
 18. Peterson SL, Mani MM, Crawford CM, et al: Postburn heterotopic ossification: insights for management decision making. *J Trauma* 1989; 29:365-9.
 19. Grzegorzewski A, Kozłowski P, Synder M: Heterotopic ossification as a complication of total hip replacement. *Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol* 2000; 65:255-60.
 20. Eggli S, Rodriguez J, Ganz R: Heterotopic ossification in total hip arthroplasty: the significance for clinical outcome. *Acta Orthop Belg* 2000; 66:174-80.
 21. Sperling JW, Cofield RH, Rowland CM: Heterotopic ossification after total shoulder arthroplasty. *J Arthroplasty* 2000;15:179-182.
 22. Boynton MD, Enders TJ: Severe heterotopic ossification after arthroscopic acromioplasty: a case report. *J Shoulder Elbow Surg* 1999; 8:495-7.
 23. Krum SD, Miller F: Heterotopic ossification after hip and spine surgery in children with cerebral palsy. *J Pediatr Orthop* 1993; 13:739-43.
 24. Payne LZ, DeLuca PA: Heterotopic ossification after rhizotomy and femoral osteotomy. *J Pediatr Orthop* 1993; 13:733-8.
 25. Ushmann H, Bennett JT: Spontaneous ankylosis of the contralateral hip after unilateral adductor tenotomy in cerebral palsy. *J Pediatr Orthop B* 1999; 8:42-4.
 26. Bakker XR, Nicolai JP: Ectopic bone formation after temporal muscle transposition for facial paralysis. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 2079-81.
 27. Orzel JA, Rudd TG: Heterotopic ossification formation: clinical, laboratory, and imaging correlation. *J Nucl Med* 1985; 26:125-32.
 28. Daud O, Sett P, Burr RG, et al: The relationship of heterotopic ossification to passive movements in paraplegic patients. *Disabil Rehabil* 1993; 15:114-8.
 29. Banovac K, Gonzalez F, Renfree KJ: Treatment of heterotopic ossification after spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 1997; 20:60-5.
 30. Neal BC, Rodgers A, Clark T, et al: A systematic survey of 13 randomized trials of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of heterotopic bone formation after major hip surgery. *Acta Orthop Scand* 2000; 71:122-8.
 31. Vielpeau C, Joubert JM, Hulet C: Naproxen in the prevention of heterotopic ossification after total hip replacement. *Clin Orthop* 1999; 369:279-88.
 32. Vastel L, Kerboull L, Dejean O, et al: Prevention of heterotopic ossification in hip arthroplasty. The influence of the duration of treatment. *Int Orthop* 1999; 23:107-10.
 33. Freebourn TM, Barber DB, Able AC: The treatment of immature heterotopic ossification in spinal cord injury with combination surgery, radiation therapy and NSAID. *Spinal Cord* 1999; 37:50-3.
 34. Banovac K, Gonzalez F: Evaluation and management of heterotopic ossification in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 1997; 35:158-62.
 35. Sautter-Bihl ML, Liebermeister E, Heinze HG, et al: The radiotherapy of heterotopic ossifications in paraplegics. The preliminary results. *Strahlenther Onkol* 1995; 171:454-9.
 36. Schaeffer MA, Sosner J: Heterotopic ossification: treatment of established bone with radiation therapy. *Arch Phys Med Rehabil* 1995; 76:284-6.
 37. Roberts JB, Pankratz DG: The surgical treatment of heterotopic ossification at the elbow following long-term coma. *J Bone Joint Surg Am* 1979; 61:760-763.
 38. Mielants H, Vanhove E, de Neels J, et al: Clinical survey and pathogenic approach to para-articular ossifications in long-term coma. *Acta Orthop Scand* 1975; 46:190-198.