

# TIMECTOMIA TORACOSCOPICĂ, VERIGA IMPORTANTĂ ÎN TRATAMENTUL MULTIMODAL AL MIASTENIEI GRAVIS

V. Tomulescu<sup>1</sup>, V. Ion<sup>2</sup>, A. Câmpeanu<sup>2</sup>, C. Vilciu<sup>2</sup>, O. Sgarbură<sup>1,3</sup>, A. Kosa<sup>1</sup>, C. Stănescu<sup>1</sup>, I. Popescu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centrul de Chirurgie Generală și Transplant Hepatic, Institutul Clinic Fundeni

<sup>2</sup>Clinica de Neurologie, Institutul Clinic Fundeni

<sup>3</sup>Catedra de Psihologie Medicală, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“

Correspondență: victor.tomulescu@icfundeni.ro

## REZUMAT

**Introducere:** Miastenia gravis este o boală autoimună în care rolul patogen al timusului a fost demonstrat. Timectomia reprezintă o opțiune terapeutică al cărei beneficiu a fost evidențiat prin numeroase studii, dar și îndelung discutat între chirurghi și neurologi, tocmai din cauza apariției progresive a rezultatelor în timp.

**Material și metodă:** Au fost analizați pacienții supuși timectomiei toracoscopice în perioada aprilie 1999 - aprilie 2006 în Centrul de Chirurgie Generală și Transplant Hepatic, Institutul Clinic Fundeni. Cei 216 pacienți au fost investigați conform Standardelor de Cercetare Clinică recomandate de Myasthenia Gravis Foundation of America, iar rezultatele au fost comparate cu cele obținute în alte centre.

**Rezultate:** Pacienților operați li s-au aplicat criteriile de eligibilitate, rezultând un lot final de 128 de pacienți dintre care 91 au fost operați prin abord toracoscopic stâng și 37 prin abord toracoscopic drept. End-pointul studiului a fost obținerea remisiei complete și stabile care a fost observată într-o proporție de 59,5% dintre pacienți la 6 ani și 65% la 7 ani. Factorii de prognostic observați au fost vârsta sub 40 de ani și durata sub 12 luni a simptomatologiei.

**Concluzii:** Timectomia toracoscopică reprezintă o verigă importantă în tratamentul multimodal al miasteniei gravis, aducând în plus față de abordul clasic toate beneficiile chirurgiei minim-invazive. Abordul toracoscopic ridică gradul de acceptabilitate a procedurii datorită preponderenței femeilor tinere printre pacienți.

**Cuvinte cheie:** timectomie toracoscopică, miastenia gravis

## ABSTRACT

**Introduction:** Myasthenia gravis is an auto-immune disease in which the pathogenic role of the thymus was demonstrated. Thymectomy is a therapeutical option with a proved benefit that was long discussed by surgeons and neurologists due to the progressive appearance of results.

**Method and material:** All the patients that underwent thoracoscopic thymectomy between april 1999-april 2006 in our center were analyzed in conformity with the Clinical Research Standards proposed by the Myasthenia Gravis Foundation of America. There were 216 patients to whom we applied the eligibility criteria, obtaining a final group of 128 patients. Our results were compared with other published results.

**Results:** They were 91 patients with a left-side approach and 37 with a right-side approach. Our end-point was complete stable remission that was obtained for 59,5% of our patients at 6 years of follow-up and for 65% at 7 years. The prognostic factors were age <40 years and duration of the disease <12 months.

**Conclusions:** Thoracoscopic thymectomy is an important step in the treatment of myasthenia gravis, adding to the open approach all the benefits of mini-invasive surgery. The videoscopic approach improves the acceptability rate due to the high rate of young women among our patients.

**Key-words:** thoracoscopic thymectomy, myasthenia gravis

Miastenia gravis (1), boală a sinapsei neuromusculare, se caracterizează printr-o oboseală excesivă și deficit al musculaturii striate ce apare la efort și se recuperează parțial sau total în repaus sau sub acțiunea unor substanțe anticolinesterazice.

Anomaliile neuromusculare ale MG sunt induse de un răspuns autoimun mediat de anticorpii anti-AchR specifici. Acești anticorpi reduc numărul de AchR disponibili în joncțiunile neuromusculare (figura 1) prin trei mecanisme diferite:

1. AchR pot fi degradați mai rapid decât în mod normal printr-un mecanism ce presupune cuplajul lor încrucișat urmat de o endocitoză accelerată.
2. Siturile active ale AchR pot fi blocate de anticorpi.
3. Deteriorarea membranei postsinaptice musculare are loc sub acțiunea complexelor anticorpi-complement.

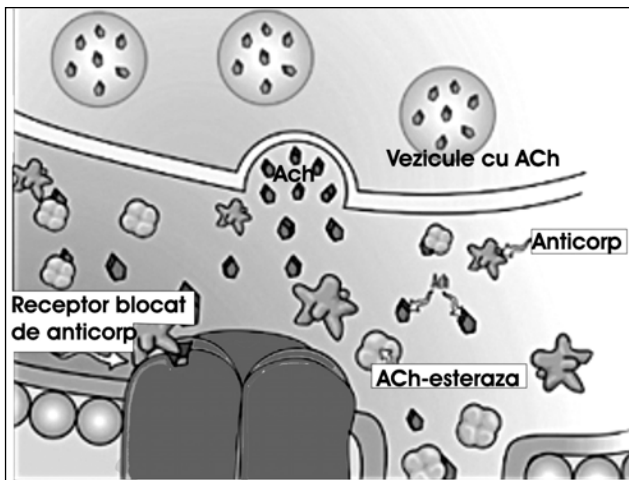


Figura 1

MG întrunește criteriile stricte care definesc o afecțiune autoimună mediată de anticorpi:

- anticorpi împotriva AChR pot fi detectați în 80 până la 90% dintre pacienți (2);
- imunoglobuline G (IgG) sunt depozitate la nivelul joncțiunii neuromusculare, practic locul afectării patologice (3);
- administrarea de IgG de la pacienții cu MG la animalele de experiență reproduce în totalitate caracteristicile clinice ale afecțiunii (4);
- modalitățile terapeutice care reduc concentrațiile serice de anticorpi anti-AChR ameliorează simptomatologia clinică (5);
- MG poate fi indusă la animale prin administrarea de AChR purificat, demonstrând astfel că răspunsul imun îndreptat direct către AChR este reponsabil pentru apariția afecțiunii (6).

Timusul joacă un rol cheie în introducerea toleranței la autoantigene și la răspunsul limfocitelor la antigene străine (7). În timpul dezvoltării, celulele stem ale măduvei osoase apar în epiteliul subcapsular timic, loc în care un proces aleator de rearanjament al genelor are loc în situsurile ce vor determina receptorii antigen mediați de celule T. Celulele T imature trec prin corticala timusului și acelea care recunosc antigenele proprii MHC trec spre medulară. Marea majoritate a celulelor T imature care nu recunosc antigenele proprii MHC sunt eliminate. În cursul acestei etape, la nivelul corticalei timusului sunt eliminate și celulele T care vor reacționa la auto-anticorpi; mecanismul prin care are loc acest fenomen încă nu este cunoscut. Ajunse la nivelul medularei, celulele T sunt diferențiate în celule helper și supresor și sunt eventual eliberate spre periferie.

Există câteva descoperiri care indică faptul că timusul este implicat în patogenia MG. Modificările anatomopatologice, respectiv hiperplazie foliculară

limfoidă precum și apariția timoamele sunt frecvente la pacienții cu MG (8).

Țesutul timic al pacienților cu MG conține cantități impresionante de celule T mature. Atât timoamele cât și timusul miastenicilor este „îmbogățit” cu celule T AChR-reactive (9). Când fragmente de timus miastenic sunt transplantate la șoareci cu imunodeficiență severă combinată, aceștia produc anticorpi umani, care se fixează de receptorul AChR (10).

Marea majoritate a timusurilor miastenice conțin celule B capabile să producă anticorpi AChR, în special timusurile hiperplastice cu centrii germinali.

Timusul uman normal și miastenic exprimă transcriptoare genice și epitopi pentru toate subunitățile AChR (11). Exprimarea de proteine similare cu AChR la nivelul timusului determină apariția unei surse de antigene pentru autosensibilizarea și sintetizarea de celule T împotriva AChR din mușchii scheletici. Astfel, timentomia pare să îmbunătățească clar cursul clinic al pacienților cu MG.

O recenzie publicată de Gronseth și Baronh în 2000 (12), analiza a 8490 de pacienți cu MG prezentați în 21 de serii de timentomii publicate între 1953 și 1998, arată că pacienții timentomizați au o șansă mai mare să obțină o remisiune completă stabilă, să devină asimptomatici sau cel puțin să prezinte o ameliorare clinică, în comparație cu cei fără timentomie.

Rezultatele timentomiei se observă la un timp de la intervenția chirurgicală. Remisiunea completă stabilă fiind observată între 5% și 22% dintre pacienți în primul an și ajunge până la 82% la 7,5 ani (13).

Din aceste motive există o atitudine rezervată în cadrul neurologilor legată de beneficiul timentomiei în abordarea terapeutică a MG. Într-o analiză prezentată în 1990, din 56 de experți, doar 3 considerau timentomia ca indicație fără echivoc în tratamentul MG (14).

Punctul de vedere afirmat de Keeseey, supranumit și algoritmul lui Keeseey (15), este la acest moment poziția susținută de majoritatea cercetătorilor în domeniul chirurgiei miastenice gravis.

„*Timentomia este recomandată pentru acei pacienți, relativ sănătoși, ale căror simptome miastenice interferă cu viața personală suficient de mult pentru ca ei să accepte o intervenție chirurgicală majoră. Cu toate că este un tratament scump și invaziv, la ora actuală timentomia este singura modalitate de tratament care oferă șansa unei eventuale remisii fără medicație. Beneficiul potențial al timentomiei se diminuează odată cu înaintarea în vârstă a pacientului și cu involuția naturală a timusului.*

*În plus, riscul chirurgical crește cu vârsta. Vârsta la care riscul depășește beneficiul potențial trebuie individualizată pentru fiecare pacient“.*

Bazându-se pe rezultatele publicate în ultimii ani (16-18), rezultate analizate conform recomandărilor MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) (19), Saperstein și Barohn în 2004 în Semin. Neurologic (20) recomandă în managementul terapeutic al MG tîmectomia la toți pacienții cu forma generalizată de MG, la care, sub pyridostigmina și terapie imunomodulatoare, răspunsurile sunt medii, iar dozele de întreținere nu pot fi scăzute.

În Centrul de Chirurgie Generală și Transplant Hepatic (CCGTH) al Institutului Clinic Fundeni, tîmectomia ca modalitate de tratament a miasteniei gravis a fost efectuată inițial prin abord transternal în perioada 1995-1999 – experiență de altfel comunicată (21).

Prima tîmectomie toracoscopică a fost efectuată în CCGTH în aprilie 1999. Rezultatele încurajatoare (22) au făcut ca ulterior toate tîmectomiile pentru miastenia gravis fără timom precum și pentru tîmoamele stadiul I (tumora sub 4 cm, fără semne de invazivitate pe computer tomograf) să fie executate pe cale toracoscopică.

Scopul acestei lucrări este de a prezenta experiența acumulată în acești 7 ani aprilie 1999 - aprilie 2006 și de a încerca analiza concretă a rezultatelor conform recomandărilor pentru studii clinice ale Fundației Americane pentru Cercetarea Miasteniei Gravis (Myasthenia Gravis Task Force Foundation – MGTF) (19), singura modalitate ce ar putea permite compararea diferitelor tehnici de tîmectomie cât și a rezultatelor personale cu cele din literatură.

## MATERIAL ȘI METODĂ

În perioada aprilie 1999 - aprilie 2006 au fost efectuate în clinică un număr de 216 tîmectomii toracoscopice la pacienții cu MG. Pacienții incluși în studiu au fost informați despre natura inovatoare a procedurii, alternativele existente, riscurile și complicațiile posibile și au fost de acord cu această modalitate de abord. Cele 216 tîmectomii toracoscopice reprezintă 89,81% din totalul de tîmectomii efectuate în clinică în această perioadă. În aceeași perioadă au fost efectuate în clinică 22 sternotomii pentru tumori timice în stadii avansate (cel puțin stadiul II Masaoka) și în 5 cazuri evidări toracoscopice de mediastin anterior (în bloc cu timusul) pentru limfom cu determinare unică la 4 pacienți și pentru metastaza de carcinom tiroidian la 3 ani de la tîmectomie totală radicală la un alt pacient.

Toți pacienții cu MG au fost investigați și tratați în prealabil în Clinica de Neurologie a Institutului Clinic Fundeni. Diagnosticul de MG a fost bazat pe examenul clinic neurologic, testul la edrophonium chloride (Tensilon), rezultatele tipice electromiografice sau demonstrarea de anticorpi împotriva receptorului acetilcholinergic. De comun acord cu medicul neurolog am stabilit că tratamentul chirurgical va fi aplicat doar pacienților cu miastenie gravis forma generalizată cu o vîrstă sub 70 de ani. Evaluarea preoperatorie a constat în radiografie toracică față și profil, computer tomografie pulmonară, precum și probe funcționale respiratorii, respectiv capacitatea vitală și forța maximă expiratorie înainte și după administrarea de inhibitor de acetilcholinesterază. Inițial, modalitatea de abord folosită a fost pe partea stîngă. După primele 30 de cazuri am trecut și la abordul toracoscopic drept. La ora actuală alegem între partea dreaptă sau cea stîngă în funcție de aspectul timusului pe CT.

Din grupul inițial de 216 de pacienți la care a fost practicat tîmectomia toracoscopică pentru acest studiu am exclus:

- pacienții la care rezultatul histopatologic a fost de timom (30 pacienți);
- pacienții la care datele preoperatorii furnizate de departamentul de neurologie au fost incomplete (14 pacienți);
- pacienții a căror supraveghere nu a fost posibilă (17 pacienți);
- pacienții operați recent, la care urmărirea postoperatorie este sub 12 luni (27 pacienți).

În final, din lotul inițial de 216 de pacienți am putut evalua rezultatele postoperatorii pentru 128 pacienți cu miastenia gravis fără timom urmăriți postoperator mai mult de 12 luni.

Am exclus din acest studiu pacienții cu timom pentru ca rezultatele la distanță în aceste cazuri sunt legate și de alți factori în afara acurateții tehnicii chirurgicale, factori cum ar fi histologia tumorii, gradul de invazivitate evaluat postoperator, tratamentele complementare radio sau chimioterapice absolut necesare. Cum lucrarea de față se dorește o pledoarie în favoarea abordului miniminvasiv am considerat oportună excluderea acelor cazuri care ar fi putut aduce erori în evaluarea statistică finală.

Pacienții operați recent, sub 12 luni, au fost excluși datorită modalității de evaluare impusă de MGFA în care factorul cel mai important de evaluare clinică CSR (remisia completă stabilă fără medicație) se calculează la 12 luni de la momentul intervenției chirurgicale.

Toți pacienții au fost evaluați din punct de vedere al afecțiunii neurologice și tratați pe o perioadă

de cel puțin 3 luni în Centrul pentru Studiul Miastenia Gravis din cadrul Clinicii de Neurologie a Institutului Clinic Fundeni. Până în anul 2000 pacienții au fost evaluați conform scorului de deficit miastenic propus de Ion și Cîncă. Pentru a putea evalua rezultatele proprii și ale putea compara cu cele aparute în alte studii, împreună cu colegii din Clinica de Neurologie a Institutului Clinic Fundeni am trecut la reevaluarea cazurilor operate până în anul 2000, precum și la evaluarea cazurilor care urmează să fie operate, și a controalelor postoperatorii repetate conform ambelor scoruri. Evaluarea conform scorului românesc, mai detaliat, a făcut foarte simplă reevaluarea utilizând scorul recomandat de MGFA. Toate controalele au fost efectuate în medie la șase luni interval, prin examen fizic sau telefonic în cazul în care pacienții erau bine clinic și aveau cel puțin PR (remisie farmacologică) la evaluarea anterioară. Ceea ce trebuie menționat este că atât evaluarea preoperatorie cât și urmărirea postoperatorie a fost făcută cu concursul unui medic neurolog devotat și implicat în studiul MG, fapt de o importanță deosebită în acuratețea datelor obținute. Tratamentul, morbiditatea, mortalitatea și statusul clinic pe perioada urmărită au fost analizate conform recomandărilor pentru studii clinice ale MGFA.

Din punct de vedere a clasificării clinice, pacienții au fost evaluați în funcție de stadiul clinic al pușului de intensitate maximă, toți pacienții ajungând la intervenția chirurgicală atunci când sub tratament medicamentos prezentau un scor de severitate cantitativ QMG de maxim 10 puncte.

Tratamentul medical a constat în medicație anti-cholinesterazică, corticoterapie și medicație imunomodulatoare. Pacienții cu simptomatologie severă, cu risc crescut de insuficiență respiratorie postoperatorie au fost supuși plasmaferezei (3 pacienți). Momentul intervenției chirurgicale este ales împreună cu medicul neurolog curant, timectomia fiind doar o verigă în tratamentul multimodal al miasteniei gravis, tratament coordonat de medicul neurolog.

Pacienții sunt transferați în serviciul de chirurgie generală în ziua intervenției chirurgicale primind în dimineața zilei intervenției o ultimă doză de dexametazonă la ora 6.00 am.

Bazele de date au fost concepute și analizate utilizând programele Excel 2002, SPSS 10.0 (Statistical Package for the Social Science), EpiInfo 2002 și EpiInfo 6.0. Toate variabilele continue au fost exprimate ca medie +/- deviația standard. Distribuția normală a grupului a fost evaluată utilizând testul Kolmogorov Smirnov. Impactul procedurilor

chirurgicale și al celorlalte variabile clinice sau histologice care afectează prognosticul au fost estimate folosind tabelele de congruență și curbele de supraviețuire Kaplan Meier. Pentru compararea curbelor a fost folosit testul log-rank. Am utilizat analiza uni-și multivariată, regresia logistică și testele chi-pătrat pentru calcularea riscului relativ (RR) în cadrul intervalului de confidență de 95%. De asemenea, pentru comparații au fost utilizate Z-test și T-student test. O valoare a p-ului mai mică de 0,05 a fost considerată ca fiind semnificativă.

## REZULTATE

Lotul analizat a constat în 20 bărbați (15,6%) și 108 femei (84,4%), cu vârsta între 8 și 60 de ani.

Media de vârstă la momentul operației a fost de 28,06 (+/- 9,97) cu o diferență fără semnificație statistică ( $p = 0,2$ ) între bărbați și femei. Distribuția normală a populației a fost evaluată prin testul Kolmogorov Smirnov, iar rezultatul a fost nesemnificativ statistic ( $K-S Z = 1,284$ ,  $p\text{-value} = 0,07$ ), dovedind distribuția normală a datelor. Durata medie a afecțiunii până la momentul operator a fost de 21,20 luni, variind mult în cadrul grupului, dar fără o diferență semnificativ statistic legată de sex.

Conform clasificării clinice MGFA din cei 107 pacienți:

- 22 pacienți (17,2%) se aflau în stadiul IIa,
- 40 pacienți (31,2%) se aflau în stadiul IIb,
- 20 pacienți (15,6%) se aflau în stadiul IIIa,
- 22 pacienți (17,2%) se aflau în stadiul IIIa,
- 20 pacienți (15,6%) se aflau în stadiul IV,
- 4 pacienți (3,2%) se aflau în stadiul V.

Toți pacienții au fost sub tratament cu corticosteroizi. Pe lângă acesta, 39,84% din pacienți au necesitat și un tratament cu anticholinesterazice și 25% și un tratament imunosupresor de completare. 91 de pacienți au fost operați prin abord toracosopic stâng și 37 prin abord toracosopic drept. Nu a existat nici un caz de conversie de la chirurgia toracosopică la cea deschisă.

Mortalitatea a fost nulă, iar morbiditatea 7,81% (10 pacienți):

- 1 caz de criză miastenică postoperatorie cu un necesar de 5 zile de ventilație mecanică,
- 4 cazuri de pleurezie prelungită postoperator,
- 2 cazuri pneumotorax contralateral după retragerea tuburilor,
- 3 cazuri de hemotorax ce au necesitat intervenție de urgență.

Durata medie a intervenției chirurgicale a fost de  $90 \pm 45$  minute.

Examenul histopatologic al pieselor de exereză a arătat timus hiperplastic în 77,35% dintre cazuri, timus involuat sau degenerat lipomatos în 15,62% și timus normal în 7,03% dintre pacienții operați.

Durata medie a spitalizării a fost de 2,28 zile (cu un interval între 2 și 6 zile).

Tratamentul preoperator al miasteniei este reluat per os în serviciul de terapie intensivă și continuat în serviciul de chirurgie generală. În mod constant pacienții stau 2 zile în departamentul de chirurgie după care sunt transferați pentru o altă zi în departamentul de neurologie. Durata medie a urmăririi postoperatorii a fost de 36,4 luni (între 6 și 84 luni).

Remisia completă stabilă (CSR), definită ca absența oricăror semne sau simptome ale MG cel puțin un an de la întreruperea oricărui tratament reprezintă ținta evaluărilor în orice studiu ce vizează pacienți cu MG. Pacienții din studiul nostru au fost evaluați la fiecare 6 luni conform recomandărilor pentru Cercetare și Studii Clinice ale MGFA. Procentul de CSR la sfârșitul primului an după intervenția chirurgicală a fost de 5%, dar a crescut la 15% la sfârșitul celui de al doilea an. Pentru pacienții care au fost operați la începutul studiului nostru și au putut fi astfel urmăriți pe o perioadă mai lungă de timp a fost calculată o probabilitate de a obține CSR de 32,87% la sfârșitul celui de al treilea an (pentru 50 de pacienți), de 42% la sfârșitul celui de al patrulea an (pentru 50 de pacienți) și de 42,85% la sfârșitul celui de al cincilea an (pentru 42 pacienți). Procentul de CSR crește apoi brusc la sfârșitul celui de al șaselea an la 59,5%, și ajunge la 65% la 7 ani.

Folosind ecuațiile de corelație ale lui Pearson am calculat coeficientul de corelație între media scorurilor QMG și media dozelor de corticosteroizi pe durata primilor 2 ani postoperator, luând în considerare valorile estimate la fiecare 6 luni. Am obținut o corelație puternic semnificativă între cele 2 variabile ( $r = 0,95$ ,  $p = 0,022$ )

Am efectuat o analiză statistică uni- și multi-variabilă pentru a vedea care dintre factorii clinici, histologici sau ce țin de tehnica chirurgicală ar putea avea un rol semnificativ în obținerea de CSR și apoi în CSR și PR. Sexul pacienților nu se dovedește a avea un impact semnificativ asupra ratei de remisie ( $p_1 = 0,6$ ,  $p_2 = 0,66$ ). Debutul afecțiunii la o vârstă mai tânără a fost semnificativ statistic asociat cu CSR, precum și cu oricare alt fel de remisie ( $p = 0,04$ ), dacă pragul de vârstă este considerat la 40 de ani. Dacă pragul de vârstă este considerat la 35 de ani diferența nu mai este semnificativ statistică. Durata mai mică decât 12 luni a simptomelor se asociază semnificativ cu remisia și sunt aproape de

2 ori mai multe șanse pentru ca pacienții care se prezintă pentru tratament operator devreme în istoria bolii să atingă CSR sau PR ( $RR = 1,56$ ,  $p = 0,03$ ). Tratamentul la care era supus pacientul înainte de momentul operator nu s-a dovedit a avea un impact asupra ratei de remisie.

Analiza univariată nu a arătat diferențe statistice semnificative între rezultatele histologice în ceea ce privește impactul lor asupra ratelor de remisie ( $p = 0,23$  pentru CSR și  $p = 0,25$  pentru PR și CSR). De asemenea, am analizat datele plasând de aceeași parte timusul normal și cel involuat și, de parte opusă, timusul hiperplastic care a fost prezentat în unele lucrări ca având cel mai bun prognostic asupra ratelor de remisie. Am obținut  $RR = 0,46$ ,  $95\% \text{ CI} = 0,19-1,12$  (intervalul de încredere de 95%),  $p = 0,09$  așadar nesemnificativ.

Selecția pacienților și momentul operației sunt lucruri importante care trebuie decise împreună cu medicul neurolog. Împreună cu departamentul de neurologie din Institutul Clinic Fundeni am decis să operăm doar pacienții cu MG forma generalizată. Nu operăm pacienți cu miastenie oculară, Clasa I din Statusul de clasificare clinică MGFA, deși este binecunoscut că peste 30% dintre acești pacienți vor dezvolta o formă generalizată de MG (23). Considerăm că nu este oportun să supunem unei intervenții chirurgicale ceilalți 70% din pacienți care nu au nici un beneficiu. Urmărirea atentă și constantă a acestor pacienți poate releva rapid acei pacienți care vor dezvolta o formă generalizată de MG. Este greu de spus dacă este cu adevărat o generalizare a formei oculare sau o altă formă de MG. Din cei 280 de pacienți operați în clinica noastră (deschis sau toracosopic) în 2 cazuri la pacienți la care diagnosticul inițial a fost de miastenie oculară și ulterior afecțiunea a evoluat sub forma unei MG generalizate, intervenția chirurgicală a făcut ca simptomele generalizate să se remită complet, miastenia oculară persistând postoperator. De asemenea, în conformitate cu datele din literatură (24; 25) am decis să nu operăm pacienți cu un debut tardiv al miasteniei decât dacă au o stare generală bună, au o vârstă sub 70 de ani sau prezintă asociat un timom.

Considerăm că tratamentul chirurgical trebuie efectuat cât mai devreme în evoluția acestei afecțiuni, dar numai după o pregătire prealabilă. Timectomia reprezintă doar o verigă în tratamentul complex al MG, rezultate bune putându-se obține doar din coordonarea tratamentului medical cu cel chirurgical. Astfel, toți pacienții sunt evaluați și tratați în departamentul de neurologie pentru o perioadă de cel puțin 3 luni. Modalitatea de tratament este

individualizată în funcție de gravitatea afecțiunii și de răspunsul acesteia la tratamentul aplicat. Tratamentul constă în anticholinesteraze și imunoterapie din care corticoterapia este cea mai uzitată. Toți pacienții sunt evaluați conform recomandărilor MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America). Pacienții nu sunt îndrumați spre intervenția chirurgicală până când scorul de deficit miastenic sau mai nou QMG nu ajunge sub 10 puncte. Astfel practic toți pacienții sunt „bine“, din punct de vedere al bolii miastenice, la momentul intervenției chirurgicale. Credem că acest tratament intens preoperator este strâns legat cu rezultatele bune înregistrate și în special cu rata deosebit de scăzută de crize miastenice postoperatorii și în consecință a nevoii de ventilație mecanică, înregistrată de noi (sub 1%).

Exereza completă a oricărui focar de țesut timic reprezintă scopul oricărei intervenții în tratamentul chirurgical al MG. Pe lângă cei 2 lobi clasic cunoscuți în anatomie, cuiburi de celule timice sau chiar lobuli neincapsulați se pot găsi în grăsimea pretraheală sau a mediastinului anterior distribuite de la nivelul tiroidei până la diafragm, în spatele tiroidei până aproape de cartilajul tiroid, precum și lateral de cei 2 nervi frenici sau ocazional în grăsimea subcarinală (26; 27). Astfel, orice tehnică chirurgicală de timentomie trebuie să pună în balanță beneficiul exerezei complete (posibile?) cu riscurile unor accidente sau ale unei morbidități redutabile – leziunile de nerv frenic sau recurent. Considerăm ca timentomia „standard“ – nu varianta clasică descrisă de Blalock sau Keynes, ci varianta „extinsă“ promovată de Mulder (28), în care diferența de timentomia maximală este dată de absența disecției complete a gâtului, reprezintă nivelul la care bătălia pentru o exereză completă a țesutului timic trebuie să se limiteze. Chiar și după timentomia „maximală“ sau exenterația cervicomediastinală asociată cu o morbiditate ce poate ajunge până la 33% (29), există zone care teoretic nu pot fi abordabile, respectiv grăsimea subcarinală.

Această abordare a timentomiei în MG fără timom, respectiv timentomia standard extinsă, am încercat să o facem atât în chirurgia deschisă cât și în chirurgia toracoscopică (21; 30). Ceea ce trebuie subliniat de la început este faptul că o abordare miniminvasivă nu înseamnă o expunere inferioară și o vizibilitate scăzută ci dimpotrivă. Timentomia toracoscopică permite o vizualizare crescută a întregului mediastin anterior și a zonei cervicale datorită magnificației și iluminării specifice tehnicii videoendoscopice. Considerăm că, prin tehnica prezentată, putem să practicăm o exereză a țesutului timograsos din mediastinul anterior similar chirurgiei deschise.

În lotul nostru, durata spitalizării a fost de 2,28 zile (cu un interval între 2 și 6 zile) ce se compară favorabil cu experiența în chirurgia deschisă anterior publicată (21) la care durata medie a spitalizării a fost de 16 zile (cu un interval între 10 și 74 de zile)

Dacă ținem cont că marea majoritate a pacienților sunt femei tinere, pentru care impactul cosmetic este foarte important, vom putea înțelege de ce gradul de acceptabilitate pe aceeași perioadă de timp (7 ani) practic s-a cvadruplat (33 versus 128) pentru pacienții cu MG fără timom operați deschis versus toracosopic în clinica noastră.

În căutarea unei modalități de atingere a scopului primar al chirurgiei în tratamentul miasteniei gravis, respectiv exereza cât mai completă a timusului și a țesutului grasos din mediastinul anterior, cu riscuri minime și cu morbiditate cât mai mică, chirurgii din toată lumea au imaginat diferite variante ale timentomiei toracosopice. Plecând de la experiența acumulată în chirurgia laparoscopică noi am încercat utilizarea pneumotoraxului și în timentomia toracosopică. Am observat că un capnotorax de 7-10 mmHg mărește spațiul de lucru între pericard și stern cu 2-3 cm, fără a avea un impact hemodinamic. Această mărire a spațiului de lucru apare prin compresia pericardului și marilor vase și nu prin ridicarea sternului. Echipa italiană condusă de Mineo (31) arăta că utilizarea pneumomediastinului instituită cu 24 h preoperator facilitează disecția timusului. Nu am folosit până acum această tehnică, dar putem spune că utilizarea capnotoraxului nu numai că mărește spațiul de lucru, dar ajută și la colabarea pulmonului la începutul intervenției și, similar celor observate în disecția retroperitoneală abdominală, facilitează disecția timusului după incizia pleurei mediastinale. Vizibilitatea în zona cervicală și contralaterală este mult îmbunătățită. Trebuie să avem grijă ca pleura mediastinală contralaterală să nu fie secționată imediat, în special în abordul toracosopic drept, existând pacienți care nu tolerează capnotoraxul bilateral.

Studiul de la Columbia-Presbyterian Medical Center prezentat de Jaretzki din 1988 (32) este primul care a utilizat analiza statistică (life table analysis) pentru a evalua remisiunea în pacienții timentomizați. Ei prezentau o rată de remisie de 81% la 89 de luni pentru pacienții cu MG fără timom, fără o semnificație statistică legată de aspectul histologic al speciemenelor rezecate (timus hiperplastic, involuat sau normal).

Experiența generală în abordul videoasistat al timentomiei este destul de redusă, iar loturile prezentate sunt urmărite pe intervale destul de mici de timp. Cel mai lung interval de timp de urmărire este cel

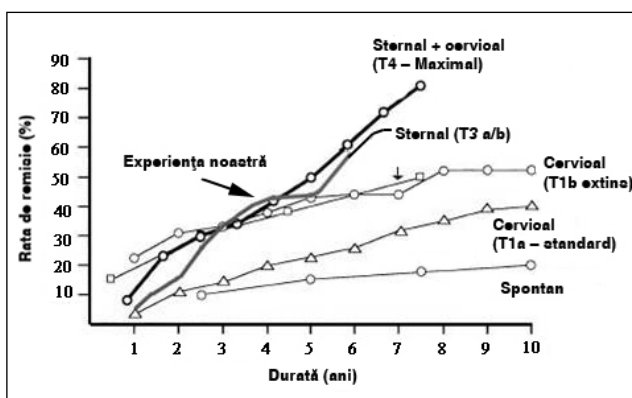
al echipei din Dallas (MJ Mack fiind printre promotorii acestei tehnici (33)) prezentat de M Savcenko, ce analizează rezultatele a 10 ani de timectomie toracoscopică – 38 de pacienți operați într-un singur centru (18) cu o perioadă de urmărire medie de 53,24 luni (între 4 și 124 luni) cu o îmbunătățire generală de 83% și o rată de remisie stabilă de 14%.

Mineo și col (17) raportează o rată de ameliorare a afecțiunii la 48 de luni de 96% și o rată de remisie de 36% pentru 31 de pacienți operați prin abord toracoscopic stâng.

Singurul lot apropiat ca dimensiuni și ca durată a studiului analizat în literatură este un studiu multicentric italian (3 centre - Milano, Cremona și Bergamo) prezentat de Renato Mantegazza (16) care compară rezultatele obținute prin timectomia extensivă transternală la 47 pacienți cu cele obținute prin timectomia extensivă toracoscopică la 159 pacienți operați într-un interval de 6 ani. Rezultatele sunt analizate conform recomandărilor pentru studii clinice ale Fundației Americane pentru Cercetarea Miasteniei Gravis (Myasthenia Gravis Task Force Foundation – MGTF), și arată o rată de remisie stabilă completă de 9,5% la sfârșitul primului an și de 53,9% la șase ani.

Considerăm că rezultatele noastre cu 65% CSR și cu o rată de ameliorare (CSR+PR) de 96% la 6 ani sunt cel puțin comparabile cu cele prezentate mai sus.

Atunci când am comparat rezultatele noastre cu cele publicate în literatură și sintetizate într-un singur grafic de Jaretzky și col. (34) am constatat că graficul nostru intersectează curbele de remisie publicate la 3 ani. Între 3 și 4 ani am obținut rate de remisie ceva mai mari, dar o perioadă mai lungă de urmărire este necesară pentru a putea compara rezultatele noastre cu cele analizate de Jaretzky a căror durată se întinde între 6 și 10 ani



**Figura 2**

Comparația ratelor de remisii pentru diferitele modalități de abord al timectomiei; experiența noastră a fost adăugată la graficul original al lui Jaretzki (35)

Ratele noastre de remisie sunt inferioare în primii doi ani de urmărire. Putem explica acest fapt prin utilizarea tratamentului corticosteroid la toți pacienții. Corticoterapia trebuie redusă gradual, astfel ca excluderea totală a oricărei terapii și atingerea CSR necesită mai mult timp, cu o rată crescută de PR așa cum arată și graficul nostru. Curba remisiei crește brusc între cel de al cincilea și al șaselea an, sugerând că urmărirea ar trebui făcută pe mai mulți ani și pe loturi cu un număr mai mare de pacienți, urmărirea noastră în cel de al șaptelea an a cuprins doar 37 pacienți, puterea statistică fiind relativ limitată.

Analiza multivariată efectuată de noi pentru a determina factorii ce pot avea un impact în remisie completă stabilă ne-a arătat în primul rând că nu există o diferență semnificativă statistic legată de sex.

Pentru pacienții cu un debut la o vârstă tânără a afecțiunii există de două ori mai multe șanse de apariție a unei remisii postoperatorii față de ceilalți pacienți ( $p = 0,04$ , dar RR intervalul de confidență variază de la 0,8 la 10,8). Acesta poate fi unul dintre aspectele importante în selecția pacienților și un lucru care contravine oarecum datelor publicate în 2005 de Huang CS (36) și care arată că debutul sub 35 de ani este corelat cu un răspuns favorabil postoperator, noi obținând o valoare semnificativă statistic doar la debutul sub 40 de ani, în studiul nostru debutul sub 35 de ani nefiind corelat statistic cu ratele de remisie. De asemenea, s-a dovedit că pacienții cu o evoluție a afecțiunii de la debut până la intervenția chirurgicală redusă ca durată sub 12 luni au o șansă de 2 ori mai mare de a obține CSR sau PR postoperator ( $p = 0,03$ ,  $RR = 1,56$ ,  $95\% CI = 0,94 - 1,59$ ).

Referitor la semnificația statistică a histologiei specimenelor rezecate asupra ratelor de remisie am obținut rezultate similare cu cele ale grupului CMPC pe care îl prezenta Jaretzki (32). Astfel, chiar dacă analiza multivariată a arătat diferențe statistice între impactul pe care diferitele tipuri histologice îl au asupra obținerii de remisie, comparând între ele fiecare dintre aceste tipuri analiza nu a arătat o semnificație statistică. Considerăm că importanța histologiei timusului rezecat în prognosticul MG operate va trebui investigat în continuare și poate anumiți factori cum sunt prezența focarelor ectopice de țesut timic și-ar putea dovedi importanța prognostică.

Prin acceptabilitatea crescută, morbiditatea scăzută, rezultatele precoce și la distanță excelente, timectomia toracoscopică poate fi considerată modalitatea optimă de tratament chirurgical al miasteniei gravis netumorale.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Ion V; Cinca I. MIASTENIA. Arseni C** – *Tratat de Neurologie*. București: Editura Medicală; 1981. pp.1109-88.
2. **Lindstrom, J. M., Seybold, M. E., Lennon, V. A., Whittingham, S., and Duane, D. D** – Antibody to Acetylcholine Receptor in Myasthenia Gravis. Prevalence, Clinical Correlates, and Diagnostic Value. *Neurology* 1976;26(11):1054-9.
3. **Hughes, B. W., Moro De Casillas, M. L., and Kaminski, H. J** – Pathophysiology of Myasthenia Gravis. *Semin.Neurol.* 2004;24(1):21-30.
4. **Toyka, K. V., Drachman, D. B., Griffin, D. E., Pestronk, A., Winkelstein, J. A., Fishbeck, K. H., and Kao, I** – Myasthenia Gravis. Study of Humoral Immune Mechanisms by Passive Transfer to Mice. *N.Engl. J.Med.* 1-20-1977;296(3):125-31.
5. **Pinching, A. J. and Peters, D. K** – Remission of Myasthenia Gravis Following Plasma-Exchange. *Lancet* 12-25-1976;2(8000):1373-6.
6. **Patrick, J. and Lindstrom, J** – Autoimmune Response to Acetylcholine Receptor. *Science* 5-25-1973;180(88):871-2.
7. **Vincent, A., Palace, J., and Hilton-Jones, D** – Myasthenia Gravis. *Lancet* 6-30-2001;357(9274):2122-8.
8. **Hohlfeld, R. and Wekerle, H** – The Thymus in Myasthenia Gravis. *Neurol.Clin.* 1994;12(2):331-42.
9. **Sommer, N., Willcox, N., Harcourt, G. C., and Newsom-Davis, J** – Myasthenic Thymus and Thymoma Are Selectively Enriched in Acetylcholine Receptor-Reactive T Cells. *Ann.Neurol.* 1990;28(3):312-9.
10. **Schonbeck, S., Padberg, F., Hohlfeld, R., and Wekerle, H** – Transplantation of Thymic Autoimmune Microenvironment to Severe Combined Immunodeficiency Mice. A New Model of Myasthenia Gravis. *J.Clin.Invest* 1992;90(1):245-50.
11. **Navaneetham, D., Penn, A. S., Howard, J. F., Jr., and Conti-Fine, B. M** – Human Thymuses Express Incomplete Sets of Muscle Acetylcholine Receptor Subunit Transcripts That Seldom Include the Delta Subunit. *Muscle Nerve* 2001;24(2):203-10.
12. **Gronseth, G. S. and Barohn, R. J** – Practice Parameter: Thymectomy for Autoimmune Myasthenia Gravis (an Evidence-Based Review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 7-12-2000;55(1):7-15.
13. **Jaretzki, A., III** – Video-Assisted Thoracoscopic Extended Thymectomy and Extended Transsternal Thymectomy in Non-Thymomatous Myasthenia Gravis Patients. *J.Neurol.Sci.* 2-15-2004;217(2):233-4.
14. **Lanska, D. J** – Indications for Thymectomy in Myasthenia Gravis. *Neurology* 1990;40(12):1828-9.
15. **Keeseey, J** – A Treatment Algorithm for Autoimmune Myasthenia in Adults. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 5-13-1998;841:753-68.
16. **Mantegazza, R., Baggi, F., Bernasconi, P., Antozzi, C., Confalonieri, P., Novellino, L., Spinelli, L., Ferro, M. T., Beghi, E., and Cornelio, F** – Video-Assisted Thoracoscopic Extended Thymectomy and Extended Transsternal Thymectomy (T-3b) in Non-Thymomatous Myasthenia Gravis Patients: Remission After 6 Years of Follow-Up. *J.Neurol.Sci.* 8-15-2003;212(1-2):31-6.
17. **Mineo, T. C., Pompeo, E., Lerut, T. E., Bernardi, G., Coosemans, W., and Nofroni, I** – Thoracoscopic Thymectomy in Autoimmune Myasthenia: Results of Left-Sided Approach. *Ann.Thorac.Surg.* 2000;69(5):1537-41.
18. **Savcenko, M., Wendt, G. K., Prince, S. L., and Mack, M. J** – Video-Assisted Thymectomy for Myasthenia Gravis: an Update of a Single Institution Experience. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 2002;22(6):978-83.
19. **Jaretzki, A., III, Barohn, R. J., Ernstoff, R. M., Kaminski, H. J., Keeseey, J. C., Penn, A. S., and Sanders, D. B** – Myasthenia Gravis: Recommendations for Clinical Research Standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Ann.Thorac.Surg.* 2000;70(1):327-34.
20. **Saperstein, D. S. and Barohn, R. J** – Management of Myasthenia Gravis. *Semin.Neurol.* 2004;24(1):41-8.
21. **Popescu, I., Ion, V., Tulbure, D., Brasoveanu, V., Hrehoret, D., and Popescu, C** – Rolul Timectomiei în Tratatamentul Miasteniei Gravis - Experiență pe 42 de cazuri. *Jurnalul de Chirurgie Toracică* 2005;(3):131-5.
22. **Popescu, I., Tomulescu, V., Ion, V., and Tulbure, D** – Thymectomy by Thoracoscopic Approach in Myasthenia Gravis. *Surg.Endosc.* 2002;16(4):679-84.
23. **Evoli, A., Batocchi, A. P., Palmisani, M. T., Lo, Monaco M., and Tonali, P** – Long-Term Results of Corticosteroid Therapy in Patients With Myasthenia Gravis. *Eur.Neurol.* 1992;32(1):37-43.
24. **Yim, A. P** – Thoracoscopic Surgery in the Elderly Population. *Surg.Endosc.* 1996;10(9):880-2.
25. **Keeseey, J** – Myasthenia Gravis. *Arch.Neurol.* 1998;55(5):745-6.
26. **Jaretzki, A., III and Wolff, M** – “Maximal” Thymectomy for Myasthenia Gravis. Surgical Anatomy and Operative Technique. *J.Thorac. Cardiovasc.Surg.* 1988;96(5):711-6.
27. **Fukai, I., Funato, Y., Mizuno, T., Hashimoto, T., and Masaoka, A** – Distribution of Thymic Tissue in the Mediastinal Adipose Tissue. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1991;101(6):1099-102.
28. **Mulder, D. G., Graves, M., and Herrmann, C** – Thymectomy for Myasthenia Gravis: Recent Observations and Comparisons With Past Experience. *Ann.Thorac.Surg.* 1989;48(4):551-5.
29. **Bulkley, G. B., Bass, K. N., Stephenson, G. R., Diener-West, M., George, S., Reilly, P. A., Baker, R. R., and Drachman, D. B** – Extended Cervicomedial Thymectomy in the Integrated Management of Myasthenia Gravis. *Ann.Surg.* 1997;226(3):324-34.
30. **Tomulescu, V., Ion, V., Kosa, A., and Popescu, I** – [Thoracoscopic Thymectomy in the Treatment of Myasthenia Gravis]. *Chirurgia.(Bucur.)* 2005;100(3):215-22.
31. **Mineo, T. C., Pompeo, E., Ambrogio, V., Sabato, A. F., Bernardi, G., and Casciani, C. U** – Adjuvant Pneumomediastinum in Thoracoscopic Thymectomy for Myasthenia Gravis. *Ann.Thorac.Surg.* 1996;62(4):1210-2.
32. **Jaretzki, A., III, Penn, A. S., Younger, D. S., Wolff, M., Olarte, M. R., Lovelace, R. E., and Rowland, L. P** – “Maximal” Thymectomy for Myasthenia Gravis. Results. *J.Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1988;95(5):747-57.
33. **Mack, M. and Landreneau, R** – Thoracoscopy for the Diseases of the Mediastinum Including Thymectomy for Myasthenia Gravis. *Semin. Laparosc. Surg.* 1996;3(4):245-52.
34. **Jaretzki, A., III** – Video-Assisted Thoracoscopic Extended Thymectomy and Extended Transsternal Thymectomy in Non-Thymomatous Myasthenia Gravis Patients. *J.Neurol.Sci.* 2-15-2004;217(2):233-4.
35. **Jaretzki, A., III** – Thymectomy for Myasthenia Gravis: Analysis of Controversies—Patient Management. *Neurologist.* 2003;9(2):77-92.
36. **Huang, C. S., Hsu, H. S., Huang, B. S., Lee, H. C., Kao, K. P., Hsu, W. H., and Huang, M. H** – Factors Influencing the Outcome of Transsternal Thymectomy for Myasthenia Gravis. *Acta Neurol.Scand.* 2005;112(2):108-14.