

Ruolo della timectomia nel trattamento della miastenia gravis: considerazioni e casistica personale

R. PAVIA, B. MONDELLO, F. MONACO, A. PAVONE, V. MICALI
P. BARRESI, V. MULÉ, D. FAMILIANI, A. LA ROCCA, M. MONACO

RIASSUNTO: Ruolo della timectomia nel trattamento della miastenia gravis: considerazioni e casistica personale.

R. PAVIA, B. MONDELLO, F. MONACO, A. PAVONE, V. MICALI,
P. BARRESI, V. MULÉ, D. FAMILIANI, A. LA ROCCA, M. MONACO

L'effetto terapeutico della timectomia sul decorso clinico della miastenia gravis è ancora quanto mai controverso. Infatti, mentre la chirurgia è ormai universalmente accettata per i timomi, il suo ruolo è ancora discutibile in pazienti con miastenia gravis.

La via chirurgica di elezione per la timectomia totale è rappresentata dalla sternotomia mediana. Altre metodologie chirurgiche includono l'accesso cervicale e la sternotomia parziale. Queste tecniche, seppure con alterne fortune, hanno mostrato risultati eccellenti nella exeresi del timo. Più recentemente la timectomia toracoscopica video-assistita è stata proposta come una tecnica meno invasiva e parimenti efficace per l'asportazione di quest'organo ed il trattamento della miastenia gravis.

Scopo del presente lavoro è quello di riferire l'esperienza degli Autori in tema di timectomia, analizzando i dati riportati dalla letteratura internazionale sulla mortalità operatoria, le eventuali complicanze e i risultati estetici delle diverse tipologie di accesso chirurgico.

SUMMARY: Role of thymectomy in the treatment of myasthenia gravis: personal experience and comments.

R. PAVIA, B. MONDELLO, F. MONACO, A. PAVONE, V. MICALI,
P. BARRESI, V. MULÉ, D. FAMILIANI, A. LA ROCCA, M. MONACO

The therapeutic impact of thymectomy on the clinical course of myasthenia gravis is still very controversial. In fact, while nowadays the surgical approach is widely adopted for thymomas, its role is still debatable in patients suffering from myasthenia gravis.

The surgical approach of choice for total thymectomy is represented by median sternotomy. Other surgical methodologies include cervical access and partial sternotomy. All these approaches have shown excellent results in the exeresis of the thymus. More recently video-assisted thoracoscopic thymectomy has been proposed as a less invasive and similarly effective technique for the removal of this organ and the treatment of myasthenia gravis.

Aim of the present study is to report Author's experience on thymectomy, emphasizing the data available in the international literature on the surgical mortality, complications and aesthetical results of the different surgical accesses.

KEY WORDS: Timectomia - Miastenia gravis - Chirurgia.
Thymectomy - Myasthenia gravis - Surgery.

Premessa

I timomi rappresentano nell'ambito delle anomalie proliferative del mediastino anteriore i tumori più frequenti, a lenta crescita e la cui prognosi è strettamente correlata all'invasione macroscopica e microscopica dei tessuti circostanti. Il trattamento dei timomi è spesso multidisciplinare e si è notevolmente modificato a seguito di un numero sempre crescente di studi (1, 2). I tumori timici possono essere associati alla produzione di autoanticorpi contro i recettori per l'acetilcolina (AChRs) della giunzione neuromuscolare, costituendo

il 10% delle evenienze eziologiche responsabili di miastenia gravis. Erb nel 1879 e poi Goldflam nel 1983 ne descrissero per la prima volta il quadro clinico (paralisi bulbare senza lesioni anatomiche). Nel 1895 Jolly le diede il nome di miastenia gravis, aggiungendo poi il termine di "pseudoparalitica" per indicare l'assenza di alterazioni strutturali all'autopsia, ma solo nel 1901 con Carl Weigert se ne descrisse l'associazione con i timomi. Tale patologia è caratterizzata da un abnorme e progressivo affaticamento dei muscoli volontari striati, la cui capacità di contrarsi si esaurisce progressivamente in seguito all'attività e si ripristina spontaneamente dopo il riposo. L'esordio clinico è caratterizzato da diplopia, strabismo e ptosi palpebrale, estendendosi gradualmente anche ai muscoli della respirazione, della deglutizione e della fonazione.

Da un'analisi della letteratura chirurgica si nota come il primo notevole contributo scientifico legato

Università degli Studi di Messina
Azienda Ospedaliera Universitaria "G. Martino"
Dipartimento di Scienze Cardiovascolari e Toraciche
Cattedra di Chirurgia toracica
(Direttore: Prof. M. Monaco)

© Copyright 2003, CIC Edizioni Internazionali, Roma

alla chirurgia del timo è quello fornito da Blalock negli anni '40, che effettuò l'intervento in un giovane di 19 anni, seguito da Eaton e Clagett della Mayo Clinic negli anni '50 e da Viet e Schwab negli anni '60. Allo stato attuale vi è un ampio consenso alla timectomia nel trattamento della miastenia gravis anche se ancora oggi deve essere considerata una terapia empirica in quanto non suffragata da un chiaro meccanismo di azione e senza la possibilità di una precisa selezione dei candidati miastenici. Quindi, se da un lato vi è indicazione chirurgica assoluta in caso di timoma, dall'altro il protocollo terapeutico previsto in presenza di miastenia gravis è multidisciplinare, coinvolgendo numerosi specialisti in ambito neurologico, immunologico, di chirurgia toracica e di anestesia (3).

Le attuali più comuni indicazioni al trattamento chirurgico nei pazienti miastenici anche senza timoma sono rappresentate da:

1. insuccesso della terapia medica;
2. pazienti giovani con breve durata della sintomatologia;
3. controindicazioni al trattamento medico.

Nei pazienti che presentano sintomi oculari isolati ed in quelli in cui la patologia è ben controllata clinicamente il trattamento chirurgico è ancora controverso. La via di aggressione alla loggia timica più descritta è rappresentata dalla sternotomia mediana; la toracotomia destra o sinistra può essere utilizzata nei casi in cui la massa neoplastica abbia una particolare estensione verso il cavo pleurico destro o sinistro. Altre metodologie chirurgiche includono l'accesso cervicale e la sternotomia parziale. Tutte queste metodologie hanno mostrato risultati eccellenti nella exeresi del timo. Più recentemente la timectomia toracoscopica video-assistita è stata proposta come tecnica meno invasiva e parimenti efficace per l'exeresi di quest'organo.

Va comunque precisato che la prognosi è strettamente correlata al "performance status" in cui si trova il paziente all'epoca dell'intervento, ai requisiti di operabilità ed alla radicalità chirurgica dell'intervento stesso, che non può essere limitato alla semplice enucleazione del tessuto timico, ma deve sempre comprendere l'exeresi completa anche dei centri germinativi sparsi nel tessuto adiposo-connettivale circostante. In presenza di un timoma aggressivo con estensione alle strutture vascolari (tronco anonimo, vena cava, arterie polmonari, più raramente ai nervi frenici, alle pleure o al parenchima polmonare), di volta in volta il chirurgo deciderà intraoperatoriamente l'estensione della resezione en-bloc e la tipologia di accesso chirurgico (5, 6).

Le terapie mediche prevedono invece l'impiego di farmaci anticolinesterasici e, data la genesi autoimmunitaria, soprattutto di corticosteroidi in appropriati dosaggi. In particolare, questi ultimi trovano largo impiego nella fase di preparazione all'intervento chi-

urgico di timectomia. Infatti l'atto operatorio rappresenta un notevole affaticamento per il paziente miastenico dal momento che la compromissione chirurgica dei muscoli respiratori, di per sé già coinvolti della malattia miastenica, può essere responsabile dell'insufficienza respiratoria al risveglio dalla narcosi e dell'opportunità di continuare l'assistenza ventilatoria nel post-operatorio sino alla risoluzione del deficit respiratorio.

Il trattamento chirurgico è spesso risolutivo e solamente una modesta percentuale di pazienti non mostra una completa risoluzione della malattia miastenica con la timectomia; in tutti i casi tuttavia si riscontra un miglioramento, consistente nella riduzione dei dosaggi dei farmaci anticolinesterasici o di quelli corticosteroidi.

Pazienti e metodi

Costituiscono la nostra casistica 8 pazienti affetti da timoma ed associata miastenia gravis, di età compresa tra i 23 ed i 76 anni, 5 di sesso femminile e 3 di sesso maschile.

La diagnosi radiologica di neoformazione timica è stata effettuata mediante esame Rx torace e TC, mentre solo in un caso si è resa necessaria la RM per meglio definire i rapporti di tale neoformazione con i vasi del collo (4).

Tutti i pazienti sono stati valutati preoperatoriamente secondo la classificazione di Osserman modificata (Tab. 1): 5 presentavano una sintomatologia oculare associata ad una stenosi generalizzata, gli altri 3 una astenia generalizzata severa refrattaria alla terapia con Mestinon.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad exeresi chirurgica del tumore previa sternotomia mediana longitudinale ad eccezione di un paziente, in cui è stato necessario anche l'approccio cervicale per l'esteso coinvolgimento della carotide comune da parte della neoplasia timica.

La stadiazione patologica del timoma, in accordo con la classificazione di Masaoka, sulla base degli esami istologici ed ultrastrutturali, ha evidenziato in 5 pazienti (62.5%) un timoma non invasivo (stadio I) ed in 3 (37.5%) un timoma invasivo, di cui 2 (25%) allo stadio II ed 1 allo stadio III (12.5%). Dal punto di vista istologico si è trattato di 4 timomi corticali, 2 midollari e 2 forme miste.

Un trattamento radioterapico (45-55 Gy) mediastinico post-operatorio è stato effettuato in tutti i pazienti con timoma invasivo. La chemioterapia preoperatoria è stata effettuata in 2 pazienti (stadio II) e post-operatoria in 1 paziente (stadio III).

Il follow-up radiologico è stato eseguito con TC e RMN ogni 1-2 anni.

Risultati

Il follow-up clinico-radiologico, compreso fra 3 e 60 mesi, è stato completato in 7 pazienti.

Non è stato riscontrato alcun decesso durante l'intervento, né complicanze post-operatorie.

A distanza di tempo, 6 su 8 pazienti, sono vivi con completa risoluzione della miastenia gravis, 1 ha trovato parziale beneficio con necessità tuttavia di tratta-

TABELLA 1 - CLASSIFICAZIONE DI OSSERMAN MODIFICATA.

Score	Descrizione
0	Non segni e sintomi
1	Segni e sintomi oculari
2	Astenia generalizzata lieve
3	Astenia generalizzata moderata
4	Astenia generalizzata severa e/o insufficienza respiratoria

mento farmacologico con Mestinon, ma a più basso dosaggio, e 1 paziente è deceduto a distanza di sei mesi per complicanze da chemioterapia.

Discussione

Un'indicazione chirurgica all'asportazione radicale della ghiandola timica è data dal timoma ed anche dal sospetto di timoma (30% dei timomi sono maligni, con accrescimento infiltrativo e metastatizzante). Un'indicazione frequente alla timectomia è data dalla miastenia gravis, anche in assenza di timoma. Nei pazienti miastenici senza timoma, un decorso rapidamente progressivo, un insuccesso della terapia medica, forme gravi in stadio iniziale, specialmente nei pazienti giovani, impongono l'intervento (7).

La prognosi del timoma (sia invasivo che non invasivo) è strettamente correlata alla resezione chirurgica completa. L'intervento per timoma, dopo un'adeguata preparazione ed anestesia, presenta una morbilità ed una mortalità basse. La preparazione alla timectomia comprende: le prove di funzionalità respiratoria, eventuale terapia medica dei disturbi funzionali delle vie respiratorie e la relativa ginnastica respiratoria pre-operatoria.

Poiché non esiste alcuna indicazione di urgenza alla timectomia, vi è il tempo sufficiente per un preparazione preoperatoria in stretta collaborazione e piena concordanza di vedute tra neurologi, chirurghi toracici ed anestesisti.

Un'attenta analisi della letteratura chirurgica sul timo non ha consentito una chiara identificazione dell'approccio chirurgico più corretto. Infatti, se da un lato in presenza di tumori timici maligni e/o avanzati non vi è dubbio che la sternotomia mediana rappresenti la via di accesso più razionale, dall'altro, nei casi di miastenia gravis, associata o meno ad anomalie proliferative del timo, l'accesso chirurgico può seguire tre principali scuole di pensiero.

La *sternotomia mediana* rappresenta il *gold standard* delle vie di accesso chirurgico alla loggia timica (8,-10). L'incisione dei tessuti molli deve essere in questo caso più prolungata in direzione cervicale rispetto alla norma. Può essere utilizzata per neoformazioni di dimensioni maggiori a 3 cm, consentendo un'accurata palpazione, ritenuta quest'ultima il punto cardine per qualunque tipo di exeresi. Da sottolineare poi è l'ottima valutazione intraoperatoria di regioni poco esplorabili alla TC. I vantaggi di tale metodica rimangono pertanto la buona esposizione del campo operatorio, la minima manipolazione del tumore, un adeguato controllo chirurgico dei margini di resezione e quindi l'exeresi completa.

L'*approccio cervicale*, rispetto alla sternotomia mediana è certamente molto meno traumatizzante ed in passato frequentemente utilizzato. Attualmente tale tipo di accesso è stato ormai limitato alle piccole lesioni dello spazio pretracheale. Infatti, la timectomia da un accesso esclusivamente cervicale non consente una sufficiente visione ed impedisce quindi il raggiungimento della radicalità dell'intervento (11-14).

L'impiego recente della chirurgia toracica videoassistita (VATS), ampiamente utilizzata in varie procedure diagnostiche e terapeutiche, ha fornito un nuovo approccio chirurgico per l'exeresi della ghiandola timica, costituendo una valida alternativa al metodo convenzionale trans-sternale (15, 16).

La *timectomia video-toracoscopica* è riservata, in genere, alle neoplasie capsulate, che consentono una più sicura manipolazione strumentale della massa (17). Il timo può completamente essere rimosso usando un metodo unilaterale, di sinistra o di destra. Tuttavia, dal 1997, è in uso anche quello bilaterale per la necessità di rimuovere tutto il tessuto grasso in cui si trova immerso il tessuto timico. Rispetto alla sternotomia mediana, determina un minor trauma chirurgico, con più ridotto dolore nel post-operatorio, ed un minor danno funzionale, con un più rapido recupero delle funzioni polmonari (18,19).

Inoltre, tenendo conto che la percentuale di reintervento in questi pazienti può essere molto elevata per la discreta incidenza di recidive, tale via di accesso non costituisce controindicazione ad un secondo approccio chirurgico rispetto alla sternotomia, in cui invece le frequenti sinechie pericardiche rendono difficoltoso un nuovo approccio. La timectomia video-toracoscopica inoltre garantisce, rispetto alla sternotomia mediana, migliori risultati estetici (20). L'impiego della VATS consente peraltro di seguire il corso dell'intervento non soltanto a chirurghi ed assistenti ma anche allo staff di anestetisti ed infermieri. Anche se modesta, l'invasione della capsula rappresenta invece, una controindicazione assoluta alla resezione toracoscopica. Anche se è una procedura tecnicamente fattibile, ulteriore studi sono tuttavia necessari per

confermare l'efficacia a lungo termine e chiarirne il ruolo futuro nell'ambito della chirurgia toracica.

Conclusioni

In pazienti con miastenia gravis, la timectomia costituisce un intervento che non comporta eccessivi rischi; la mortalità, in letteratura, varia dallo 0 al 4% ed è comunque strettamente correlata allo stadio del tumore, che rimane un importante fattore prognostico della sopravvivenza a lungo termine (21, 22). I pazienti con miastenia, inoltre, devono essere informati della possibile necessità di una respirazione assi-

stata postoperatoria anche di lunga durata. È necessario inoltre informare il malato della possibilità di remissioni cliniche solo incomplete.

Dalla nostra sia pur limitata esperienza emerge che l'approccio chirurgico da noi privilegiato è stato quello sternotomico; riteniamo infatti che, pur alla luce delle considerazioni di Cooper, la via transcervicale può essere utilizzata solo se si ha la possibilità di fare una preparazione chirurgica ben precisa. La VATS può invece rappresentare, soprattutto alla luce dei nuovi accessi sub-xifodei, un'alternativa valida alla sternotomia mediana. I risultati di quest'ultima metodica, che sembrano incoraggianti, meritano tuttavia un follow-up a distanza.

Bibliografia

1. Loehrer PJ, Sr: Current approaches to the treatment of thymoma. *Ann Med* 1999; 31 (suppl 2): 73-79.
2. Venuta F, Rendina EA, Pescarnona EO et al.: Multimodality treatment of thymoma: a prospective study. *Ann Thorac Surg* 1997; 64:1585-1592.
3. Leslie J, Kohaman: Controversies in the management of malignant thymoma - multimodality therapy of chest malignancies - Update'96.
4. Leblanc J, Wood D: Diagnosis of mediastinal masses - Medical Radiology - Diagnostic. Imaging and Radiation Oncology. Heidelberg, Germany: Springer-Verlag, 1995; 1-10.
5. Yagi K, Hirata T, Furkuse T et al.: Surgical treatment for invasive thymoma, especially when the superior vena cava is invaded. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:521-524.
6. Ichinose Y, Ohta M, Yano T et al.: Treatment of invasive thymoma with pleural dissemination. *J Surg Oncol* 1993; 54:180-183.
7. Gronseth GS, Barohn RJ: Practice parameter. Thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review). *Neurology* 2000;55:7-15.
8. Mulder DG: Extended transternal thymectomy. *Chest Surg Clin North Am* 1996; 6:95-105.
9. Trastek VF, Payne WS: Surgery of the thymus gland. In: Shields TW (ed) *General Thoracic Surgery* (4th ed). Baltimore: Williams&Wilkins, 1994, p 1124.
10. Trastek VF: Thymectomy. In: Kaiser LR, Kron IL, and Spray TL (eds) *Mastery of Cardiothoracic Surgery*. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1998, p 105.
11. Cooper JD, Al-Jilaihwa AN, Pearson FG, Humprey JG, Humprey HE: An improved technique to facilitate transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Annals of Thoracic Surgery* 1988; 45:242-247.
12. Bryan F, Meyers JD, Cooper: Transcervical Thymectomy for myasthenia gravis. *General Thoracic Surgery "CTSNET Experts Techniques"*.
13. Calhoun RF, Ritter JH, Guthrie TJ, et al.: Results of transcervical thymectomy for myasthenia gravis in 100 consecutive patients. *Ann Surg* 1999;230:555-561.
14. Bril V, Kojic S, Isle W, Cooper JD: Long-term clinical outcome after transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1998; 65:1520-2.
15. Landreneau R J, Mack MJ, Hazelrigg SR, Dowling RD, Acuff TE, Magee MJ, et al.: Video-assisted thoracic surgery: basic technical concepts and intercostal approach strategies. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:800-7.
16. Mineo TC, Pompeo E, Lerut T, et al.: Thoracoscopic thymectomy in autoimmune myasthenia: results of the left-sided approach. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:1537-41.
17. Roviato G, Rebuffat C, Varoli F et al.: Video thoracoscopic excision of mediastinal masses. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1679-1684.
18. Rückert JC, Walter M, Müller JM: Pulmonary function after thoracoscopic thymectomy versus median sternotomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:1656-61.
19. Mack MJ, Landreneau RJ, Yim AP, Hazelrigg SR, Scroggs GR: Results of video-assisted thymectomy in patients with myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112:1352-60.
20. Yim PC, Kay LC, Ho KS: Video assisted thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis. *Chest* 1995; 108: 1440-3.
21. Wilkens EW, Grillo HC, Scannel G et al.: Role of staging in prognosis and management of thymoma. *Ann Thorac Surg* 1991; 51:888-892.
22. Stern LE, Nussbaum MS, Quinlan JG, Fischer JE: Long-term evaluation of extended thymectomy with anterior mediastinal dissection for myasthenia gravis. *Surgery* 2001; 130:774-9.