

PATOLOGIA TIMICA E MIASTENIA GRAVIS

Lavini C., Morandi U., Smerieri A.,
Tazzioli G., Fontana G., Schoenhuber R.*,
Lodi R.

Cattedra e Divisione di chirurgia toracica,
*Clinica neurologica,
Università degli studi di Modena

Riassunto - Gli Autori presentano una casistica di 15 pazienti affetti da miastenia gravis e sottoposti ad intervento di timectomia radicale su un totale di 42 casi di patologia timica.

Viene messa in luce l'importanza dello studio preparatorio ed in particolare della collaborazione dello specialista neurologo. Viene sottolineata la validità dell'approccio chirurgico per via cervicale con o senza "split" del manubrio sternale e la significativa percentuale di guarigioni e miglioramenti a distanza dall'intervento.

Gli autori, concludendo, si soffermano sull'importanza della terapia immunosoppressiva e delle plasmafèresi a completamento della terapia chirurgica.

Parole chiave: Miastenia gravis, timo, timectomia radicale.

Pathology of the thymus and myasthenia gravis

Summary - The Authors review 15 patients with myasthenia gravis, subjected to radical thymectomy, and selected out of 42 patients affected by different pathology of the thymus.

The significance of pre-operative study and especially the collaboration of the neurologist are emphasized. The validity of a surgical transcervical approach with or without a split of the sternum, and the significant rate of post-operative remission and improvement are displayed.

The Authors conclude pointing out the weight of immunosuppression and plasmapheresis as completion of a surgical treatment.

Key words: Myasthenia gravis, thymus, radical thymectomy.

Premesse

L'evoluzione favorevole della miastenia gravis dopo timectomia è stata documentata in una percentuale elevata di pazienti (3, 4, 9, 11, 13, 14).

Nel 1939 Blalock (1) descrisse la regressione di un quadro di miastenia gravis in un giovane di 19 anni dopo timectomia per timoma. In una rassegna della letteratura lo stesso Blalock raccolse una casistica complessiva di 33 timectomie eseguite dal 1901 al 1934 in pazienti portatori di miastenia gravis. L'esame istopatologico mise in evidenza nel 50% dei casi un timo iperplastico ed aumentato di volume e, nel rimanente 50%, una patologia neoplastica.

Dopo queste osservazioni l'attenzione dei ricercatori si è focalizzata sui rapporti intercorrenti fra aspetti morfo-funzionali timici e quadri clinici di miastenia gravis.

Durante lo scorso decennio alcuni ricercatori (11, 13) hanno verificato i risultati ottenuti dopo timectomia in portatori di miastenia gravis: la maggior parte dei pazienti operati raggiunse un notevole miglioramento clinico, nonostante l'apparente normalità della ghiandola asportata.

L'eziopatogenesi del quadro miastenico è stata chiarita in via sperimentale dalle ricerche di Patrick e Lindstrom che

nel 1973 riprodussero con un meccanismo autoimmune la malattia nel coniglio, inducendo la formazione di anticorpi anti-recettore acetilcolinico previa sensibilizzazione linfocitaria (12).

Gli autoanticorpi sono stati rilevati anche nel siero del 90% dei pazienti miastenici e si formerebbero in seguito ad un errore nel meccanismo di sorveglianza immunitaria timodipendente.

L'associazione della miastenia gravis con la patologia timica, iperplastica e neoplastica, si potrebbe spiegare con l'agevolazione che la ghiandola acquisterebbe, in queste condizioni, a sviluppare immunoreazioni abnormi (8, 9).

Nel miastenico il timo appare costantemente alterato. Nel 15% dei casi è riscontrabile istologicamente una neoplasia, ed in particolare un timoma, mentre nel rimanente 85% il timo si presenta iperplastico, con centri germinativi ricchi di linfociti B, assenti in condizioni normali.

La frequenza della miastenia gravis in associazione ad una patologia timica è mediamente pari al 25-30% (7). Questo dato è apparentemente inspiegabile, in quanto sfugge il motivo in base al quale alcuni pazienti affetti da patologia timica sviluppino una sindrome miastenica ed altri, in percentuale ben maggiore, ne siano esenti.

Materiale e metodi

Lo scopo di questa ricerca è di verificare una casistica di pazienti miastenici sottoposti a timectomia, compresi in un gruppo più vasto di soggetti portatori di patologia timica.

L'arco di tempo entro il quale è stata raccolta la casistica va dalla fine del 1968 alla fine del 1983.

In totale sono stati osservati 42 pazienti, 22 di sesso femminile e 20 di sesso maschile, di età variabile dai 9 ai 66 anni (tabella 1). Di questi, 15 pazienti, pari al 35,7%, erano portatori di miastenia gravis ed i rimanenti 27 erano affetti da patologia primitiva del timo senza miastenia associata (tumori benigni e maligni del timo, iperplasia follicolare, iperplasia di Castleman).

Tabella 1 - Patologia timica: casistica personale.

Table 1 - Pathology of the thymus: personal observations.

Periodo	Tipo	N° casi	%
Dicembre 1968 -	Timoma	26	61,92
	Iperplasia follicolare	9	21,42
	Seminoma	2	4,76
	Cisti timica	2	4,76
	Timolipoma	1	2,38
-Dicembre 1983	Hodgkin	1	2,38
	Iperplasia di Castleman	1	2,38
	Totale	42	

I 15 pazienti miastenici, 9 femmine e 6 maschi, presentavano un'età media di 45 anni ed erano affetti dalle seguenti timopatie concomitanti: iperplasia follicolare (8 casi), timoma (6 casi), timolipoma (1 caso). La miastenia gravis era classificabile allo stadio 2B in 7 casi, allo stadio 1 in 7 casi, allo stadio 3 in un caso.

La diagnosi e lo stadio clinico della miastenia sono stati dedotti attraverso rilievi clinici ed elettromiografici, associati alla valutazione del riflesso stapediale, alla biopsia quadricipitale ed al dosaggio delle immunoglobuline sieriche.

Informazioni dettagliate della patologia timica concomitante sono state raccolte grazie all'apporto della tomografia computerizzata toraco-mediastinica.

La preparazione e lo studio preoperatorio di tutti i pazienti è stata particolarmente accurata al fine di poter definire eventuali condizioni miasteniche pre-cliniche o latenti che, se misconosciute, potevano creare problemi anestesilogici e postoperatori.

In tutti e 15 casi è stata effettuata una terapia farmacologica a base di anticolinesterasici e/o corticosteroidi a dosaggi variabili. In due pazienti portatori di miastenia allo stadio 2B è stato eseguito un ciclo di plasmaferesi in preparazione all'intervento chirurgico. Dal punto di vista tecnico è stata eseguita in tutti i pazienti miastenici una timectomia radicale con ablazione dell'adipe mediastinico peritimico, per via cervicotomica con "split" sternale in 8 casi, per via cervicotomica semplice in 2 casi, per via toracotomica in 3 casi, per via sternotomica mediana in 1 caso, per via sternotomica con "split" semplice in 1 caso. La radicalità dell'intervento è stata indispensabile poichè è noto che residui timici anche minimi possono sostenere una ripresa del quadro miastenico.

Nelle prime 24 ore del decorso postoperatorio i pazienti sono stati sorvegliati in terapia intensiva per garantire un monitoraggio continuativo ed una eventuale assistenza respiratoria.

Non abbiamo registrato episodi di insufficienza respiratoria precoce o tardiva nè altre complicanze degne di rilievo nel decorso postoperatorio. La degenza media è risultata di 18 giorni.

Risultati

Dei pazienti miastenici sottoposti a timectomia radicale, 3 hanno ottenuto una regressione stabile della sintomatologia, 9 un miglioramento sensibile della qualità di vita con riduzione della terapia farmacologica di appoggio (prostigmina e/o prednisone). In un caso non si è verificato un miglioramento apprezzabile e la sintomatologia è rimasta pressochè invariata, i 2 casi, infine, affetti da miastenia allo stadio 2B e 3, si è verificato il decesso a 2 e 5 anni dall'intervento, per la progressione naturale della malattia miastenica, refrattaria ad ogni terapia (tabella 2).

In totale i miastenici giunti a guarigione o sensibilmente migliorati sono stati 12, pari all'80%. Il miglioramento

Tabella 2 - Miastenia gravis: casistica personale.

Table 2 - Myasthenia gravis: personal observations.

Sesso/età	Stadio clinico sec. Osserman	Timopatia concomitante	Timectomia e via d'accesso	Risultati a distanza
M/18	1	timoma	toracotomia	miglioramento
M/58	1	timoma	cervicotomia + split sternale	guarigione
F/53	1	timoma	toracotomia	miglioramento
F/23	1	iperplasia follicolare	cervicotomia + split sternale	guarigione
M/53	2B	timolipoma	cervicotomia + split sternale	miglioramento
M/52	1	timoma	toracotomia	guarigione
F/59	2B	timoma	cervicotomia + split sternale	exitus (2 anni)
F/53	3	iperplasia follicolare	sternotomia mediana	exitus (5 anni)
F/66	2B	iperplasia follicolare	cervicotomia + split sternale	miglioramento
F/42	2B	iperplasia follicolare	cervicotomia semplice	miglioramento
F/42	2B	iperplasia follicolare	cervicotomia semplice	invariato
F/46	2B	timoma	cervicotomia + split sternale	miglioramento
M/25	1	iperplasia follicolare	sternotomia con split semplice	miglioramento
M/41	1	iperplasia follicolare	cervicotomia + split sternale	miglioramento
F/45	2B	iperplasia follicolare	cervicotomia + split sternale	miglioramento

clinico più repentino e stabile è stato notato nei pazienti giovani (2ª decade).

Lo stadio clinico della sindrome miastenica ha inciso in una certa misura sui risultati a distanza, ma non in modo determinante.

La prognosi ha risentito anche del periodo di esordio clinico della malattia miastenica. Si è constatato che i pazienti portatori di sindrome miastenica da lunga data hanno avuto una evoluzione clinica più sfavorevole rispetto a quelli portatori di miastenia da meno di 3 anni, e ciò indipendentemente spesso dallo stadio clinico della malattia. Questi nostri rilievi concordano sostanzialmente con quanto viene riferito in letteratura (6, 11, 14, 15).

Conclusioni

La chirurgia del timo presenta efficacia terapeutica non solo nell'ambito della patologia primitiva della ghiandola, ma anche nella terapia di affezioni sistemiche neuromuscolari quali la miastenia gravis.

L'assenza di mortalità intra e postoperatoria dimostra l'affidabilità delle tecniche adottate.

La tattica chirurgica deve offrire le migliori garanzie in termini di radicalità, riducendo nel contempo il danno funzionale respiratorio dipendente dal tipo di incisione per l'accesso al timo, se si tratta di miastenia accertata.

Per questi motivi abbiamo adottato soprattutto la via cervicotomica con "split" del manubrio sternale, con risultati soddisfacenti in rapporto ad entrambi i problemi menzionati. La sternotomia mediana non offre infatti le stesse garanzie per quanto concerne la ripresa funzionale, mentre molto meglio tollerato è lo "split" semplice dello sterno, ed anche la via toracotomica presenta dei limiti soprattutto per quanto concerne l'isolamento e l'ablazione del lobo timico controllaterale alla sede di incisione.

Fondamentale per la buona riuscita dell'intervento è uno studio accurato preoperatorio di tutti i pazienti portatori di patologia timica, al fine di svelare eventuali deficit neuromuscolari latenti o sub-clinici. Sotto questo aspetto la collaborazione e l'apporto dello specialista neurologo offrono le migliori garanzie.

Di fondamentale importanza è la tattica anestesiológica da adottare, che deve essere attentamente predisposta e con un'anestesia bilanciata e completamente priva di mioplegici e miorelassanti.

È noto che la terapia chirurgica rappresenta un aspetto del trattamento globale della miastenia gravis. I protocolli terapeutici complementari prevedono l'impiego di:

- anticolinesterasici (prostigmina)
- corticosteroidi

- immunosoppressori (azatioprina)

- plasmafèresi periodiche (2, 5).

Dalla combinazione e dall'associazione di queste diverse possibilità i risultati a distanza del trattamento della miastenia gravis sono senz'altro lusinghieri. Nell'ambito della nostra esperienza, infatti, adottando uno schema di terapia farmacologica preoperatoria seguita da timectomia radicale, abbiamo registrato una stabile remissione nel tempo della sintomatologia miastenica ed un sensibile miglioramento clinico nell'80% dei casi trattati.

Segnaliamo da ultimo l'estrema rarità dell'associazione timolipoma-miastenia gravis da noi riscontrata in un paziente: dalla disamina della letteratura, infatti, risulterebbero due soli i casi descritti di tale associazione morbosa (10).

Bibliografia

- 1) Blalock A., Mason M.F., Morgan H.J.: *Myasthenia gravis and tumors of the thymic region*. Ann. Surg., 110: 544, 1939.
- 2) Behan P.O., Shakir R.A., Simpson J.A.: *Plasmaexchange combined with immunosuppressive therapy in myasthenia gravis*. Lancet, 1: 438, 1979.
- 3) Clark R.E., Marbager J.P., West P.N., Spratt J.A., Florence J.M., Roper C.L., Ferguson T.B., Weldon C.S.: *Thymectomy for myasthenia gravis in the young adult. Long-term results*. J. Thor. Cardio. Surg., 80: 696, 1980.
- 4) Crucitti F., Zucchetti F., Doglietto G.B.: *La via cervicale nella chirurgia del timo per miastenia*. Min. Chir., 32: 543, 1977.
- 5) Gajdos P., Simon N., De Rohan-Chabot P., Raphael J.C., Goulon M.: *Effets à long terme des échanges plasmatiques au cours de la myasthénie. Résultats d'un étude randomisé*. La Presse Méd., 12: 939, 1983.
- 6) Gioffrè L., Trenti A.: *La chirurgia del timo*. Ed. Piccin, Padova, 1973.
- 7) Guernelli N.: *Le neoformazioni del mediastino*. Ed. C.E.L.I., Bologna, 1979.
- 8) Lindstrom J.M., Seybold M.E., Lennon V.A.: *Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: prevalence, clinical correlates and diagnostic value*. Neurology, 26: 1054, 1976.
- 9) Mintz S., Petersen S.R., Macfarland D., Petajan J., Richards R.C.: *The current role of thymectomy for myasthenia gravis*. Am. J. Surg., 140: 734, 1980.
- 10) Otto H.F., Löning T., Lachenmayer L., Janzen, R.W., Gürtler K.F., Fischer K.: *Thymolipoma in association with myasthenia gravis*. Cancer, 50: 1623, 1982.
- 11) Papatestas A.E.: *Thymectomy in myasthenia gravis: pathologic, clinical and electrophysiologic correlations*. Ann. N.Y. Acad. Sci., 274: 555, 1976.
- 12) Patrick J., Lindstrom J.M.: *Autoimmune response to acetylcholine receptor*. Science, 180: 871, 1973.
- 13) Perlo V.P.: *The role of thymectomy in the treatment of myasthenia gravis*. Ann. N.Y. Acad. Sci., 183: 308, 1971.
- 14) Rubin J.W., Ellison R.G., Moore H.W., Pai G.P.: *Factors affecting response to thymectomy for myasthenia gravis*. J. Thor. Cardio. Surg., 82: 720, 1981.
- 15) Slater G., Papatestas A.E., Kornfeld P., Genkins G.: *Transcervical thymectomy for thymoma in myasthenia gravis*. Am. J. Surg., 144: 254, 1982.