

MIASTENIA GRAVIS POST-TIMECTOMIE

C. Motaș[✉], Natalia Motaș, T. Horvat

Clinica de Chirurgie Toracică, Institutul Oncologic „Prof. Dr. Al. Trestioreanu” București
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

MIASTENIA GRAVIS AFTER THYMECTOMY (Abstract): Although the relationship between myasthenia gravis and thymomas it is well known, with some of myasthenias disappearing after thymectomy, myasthenia may develop after thymoma resection. We present a case of 36 years old man who developed generalized myasthenia 6 years after thymoma surgery; it had been performed tumorectomy, mediastinal fat resection, resection of the anterior wall of left brachiocefalic vein with PTFE patch reconstruction (Masaoka stage III thymoma). After 4 years of corticoid therapy (methylprednisolone) he was operated for steroid cataract. 11 years after resection he is tumor-free and the brachiocefalic vein is functional on CT-scan. Myasthenia after thymectomy is rare but possible after thymoma resection; it is not influenced by association of mediastinal fat resection. The titer of specific auto antibodies and the grade of thymoma invasion are predictive factors for myasthenia development after thymectomy.

KEY WORDS: MIASTENIA GRAVIS; THYMOMA; THYMECTOMY

SHORT TITLE: Miasthenia gravis post timectomie
Myasthenia gravis after thymectomy

HOW TO CITE: Motaș C, Motaș N, Horvat T. [Myasthenia gravis after thymectomy]. *Jurnalul de chirurgie (Iași)*. 2013; 9(2): 179-184. DOI: 10.7438/1584-9341-9-2-10.

INTRODUCERE

Miasthenia gravis (MG) este o boală autoimună a sinapsei neuromusculare, care se caracterizează printr-o oboseală excesivă a musculaturii striate, ce apare la efort și se recuperează parțial sau total prin repaus sau sub acțiunea unor substanțe anti-colinesterazice. Timoamele sunt tumori maligne care derivă din țesutul epitelial timic.

Atât miasthenia cât și timoamele sunt leziuni rar întâlnite în practica curentă: miasthenia gravis apare cu o frecvență anuală de 0,25-2 cazuri/100.000 locuitori [1], în timp ce în cazul timoamelor frecvența anuală este de 0,15 cazuri/100.000 locuitori [2], adică 0,2-1,5% din totalitatea tumorilor maligne.

Este binecunoscută relația dintre timoame și miasthenia gravis: 10-15% din miasthenii pot coexista cu un timom și,

invers, circa 30% din timoame pot prezenta ca manifestare paraneoplazică miasthenia gravis [3].

Deși mecanismul fiziopatologic al miastheniei nu este încă bine cunoscut, rolul timusului este însă unanim acceptat. Pe altă parte o manifestare paraneoplazică anunță și însoțește o malignitate și de multe ori se remite după exereza completă a leziunii tumorale. La prima vedere este paradoxal ca o paraneoplazie, care apare în strânsă legătură cu un organ transformat malign, să apară la multă vreme după ce organul respectiv și implicit tumora au fost extirpate. Miasthenia postoperatorie este definită ca forma de miasthenie gravis care apare după rezecția unui timom non-miastenic.

PREZENTARE DE CAZ

Pacientul D.S., la vârsta de 36 de ani, în 2001, în urma unui examen radiologic de

Received date: 11.01.2013

Accepted date: 15.03.2013

Adresa de corespondență: Dr. Cezar Motaș

Aleea Compozitorilor, nr.15, bloc 821, sc. A, ap. 39, sector 6, București, Romania

Tel.: 0040 (0) 744 63 87 03

E-mail: cezarmotas@gmail.com

rutină, a fost diagnosticat cu o opacitate la nivelul mediastinului. Examenul CT toracic a confirmat existența unei formațiuni tumorale în mediastinul anterior (Fig. 1, 2). Inițial s-a adresat unui alt serviciu chirurgical toracic unde s-a practicat o mediastinotomie anterioară. Rezultatul examenului histopatologic al fragmentelor recoltate a fost timom. Ulterior s-a adresat clinicii noastre. Preoperator, pacientul era complet asimptomatic, nefiind evidențiate semne clinice ale miasteniei gravis. Nu s-au dozat anticorpii antireceptor de acetilolină și nu s-au efectuat studii electromiografice.



Fig. 1 Radiografie toracică preoperatorie: lărgirea discretă a opacității mediastinale

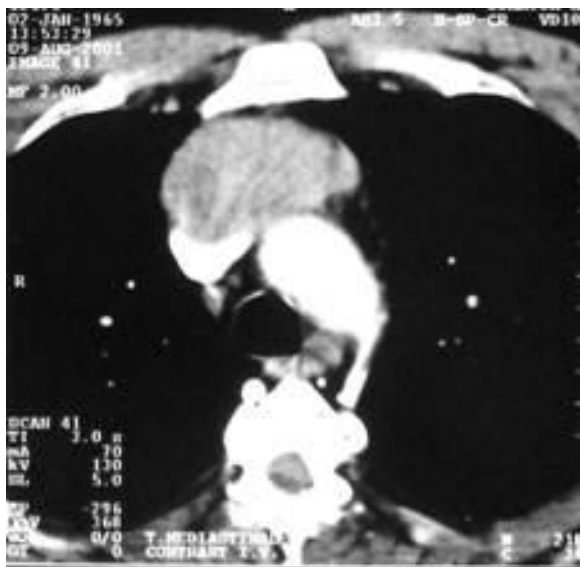


Fig. 2 Computer tomografie toracică cu substanță de contrast: se constată invazia timomului în trunchiul venos brahiocefalic în apropierea vărsării în vena cavă superioară

S-a intervenit chirurgical prin sternotomie mediană totală și intraoperator s-a decelat o voluminoasă formațiune tumorală timică ce invadea trunchiul venos brahiocefalic stâng (TVBCS) și ambele pleure mediastinale. S-a practicat rezecția tumorii mediastinale în bloc cu timusul și întreaga grăsime a mediastinului anterior. A fost necesară rezecția pleurelor mediastinale invadate și a circa 3 cm din peretele anterior al trunchiului venos brahiocefalic invadat. Reconstrucția vasculară a fost efectuată cu un petec de PTFE (Poli-Tetra-Fluor-Etilenă). Datorită manevrelor de eliberare a nervului frenic drept din tumoră s-a instalat o pareză tranzitorie a hemidiafragmului drept. Aceasta a fost obiectivată de radiografia postoperatorie și tradusă clinic prin necesitatea menținerii suportului ventilator pentru primele 48 de ore postoperatorii. Examenul histopatologic al piesei de rezecție a fost de timom tipul AB (conform clasificării OMS) și, prin confirmarea histopatologică a invaziei vasculare, tumora a fost clasificată ca fiind în stadiul III Masaoka.

Perioada postoperatorie a decurs fără alte incidente, pacientul fiind externat la 11 zile de la intervenție cu recomandarea continuării tratamentului anticoagulant. A urmat tratament adjuvant (radioterapie și chimioterapie) fiind dispensarizat în rețeaua oncologică. La jumătatea anului 2002 pacientul încheie radioterapia mediastinului și chimioterapia.

Evoluția în continuare a fost fără incidente pentru ca, după 6 ani, să se instaleze relativ brusc astenia fizică generalizată. Pacientul este diagnosticat cu miastenia gravis grupa III Osserman, boala fiind controlată prin tratament cu anticolinesterazice (mestinson 4 x 60 mg/zi) și antiinflamatoare steroidiene (metil-prednisolon). Nivelul seric al anticorpilor antireceptor de acetilolină au avut valori de 84 nmol/L. După 4 ani de corticoterapie, în 2011, pacientul este operat pentru cataractă cortizonică. Ultimul control CT efectuat în 2010 nu relevă semne de recidivă tumorală sau alte localizări ale leziunii maligne. În

plus demonstrează permeabilitatea grefei vasculare (Fig. 3).

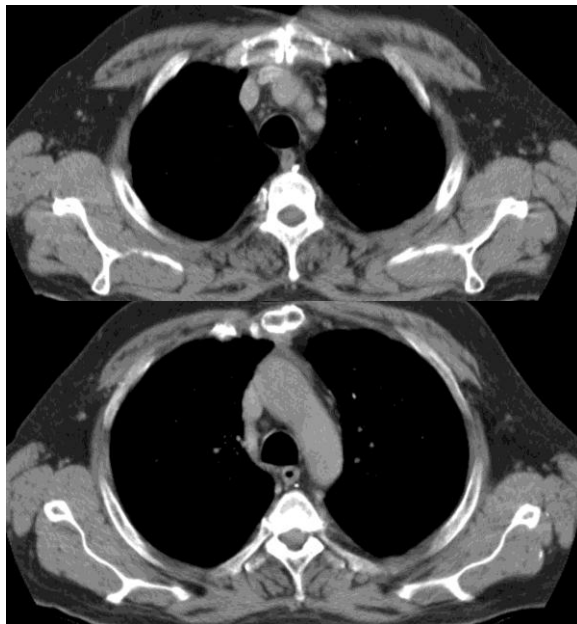


Fig. 3 CT postoperator: absența recidivei tumorale și permeabilitatea segmentului venos protezat

DISCUȚII

Miastenia gravis postoperatorie a fost semnalată încă din anii '50, în acel moment considerându-se că aceasta ar fi legată de recidiva tumorală [4,5]. Ulterior, majoritatea raportărilor apariției fenomenelor miastenice au fost făcute în special la pacienți fără recidivă tumorală, atât în raportări solitare

[6,7] cât și în evaluări ale unor grupuri mai mari de studiu [8-10].

În general frecvența apariției acestor manifestări este extrem de redusă, fiind rezultatul combinației a două afecțiuni rare. Exceptând 2 studii care raportează frecvențe de 28% (7 din 25) [8] și de 19,8% (9 din 46) [11] din totalitatea timoamelor rezecate, majoritatea autorilor cifrează posibilitatea apariției acestei complicații la valori cuprinse între 1 și 11,8 % [3,12-14]. Valorile mari obținute de Namba și colab. [8] trebuie analizate și prin prisma lotului analizat: din cei 72 de pacienți cu timom, 47 aveau și miastenie în momentul operator (65,2%), valorile fiind cu mult mai mari decât raportările generale ale asociației timom – miastenie (30%). De altfel, Namba și colab. [8], integrând cele 7 cazuri personale cu alte 26 de cazuri din alte studii, găsește o frecvență de 3% a miasteniei post-timomectomie. În Tabelul I sunt prezentate sintetic cele mai reprezentative lucrări cu privire la miastenia postoperatorie.

Majoritatea studiilor nu găsesc corelații între rata apariției miasteniei postoperatorii și forma histologică O.M.S. [3,8,9,14], distribuția pe formele histologice ale timomului rezecat fiind similară cu cea întâlnită în timoamele cu miastenie în momentul operației.

Tabel I Principalele studii referitoare la miastenia gravis post-timectomie

Studiul	n*	Δ t	AAC preoperator**	Recurență ± metastaze
Namba T, 1978 [8]	7 din 25 (28%)	2 săpt. – 6 ani	-	-
Ohta I, 1991[11]	9 din 46 (19,6%)	9 zile – 5,8 ani	AAC antimusculatură striată 9 din 18 (50%)	-
Ito M, 1992 [13]	18 din 394 (4,6%)	0 – 11 ani	-	5 recurențe/11 cu debut > 6 luni (45,4%)
Evoli A, 2002 [10]	13 din 207 (6,28%)*	6 luni – 10 ani	-	3 recurențe (23%)
Li J, 2004 [14]	15 din 127 (11,8%)	0 – 137 luni	-	-
Kondo K, 2005 [3]	8 din 827 (1%)	6 zile – 45 luni	1 din 4 (25%)	-
Nakajima J, 2008 [9]	5 din 55 (9%)	3 – 46 luni	ARAch 3 din 13 (23%)	1 recurență (20%)
Sun X, 2011[12]	6 din 125 (4,8%)	1săpt. – 31 luni	ARAch 4 din 22 (18,1%)	0

* Numărul pacienților cu miastenie postoperatorie raportat la numărul timoamelor non-miastenice; ** Raportul dintre numărul pacienților miastenici cu titru crescut și cel al pacienților care prezintă titru crescut preoperator; *** Numărul pacienților cu miastenie postoperatorie raportat la numărul timoamelor cu miastenie; Δ t intervalul de timp între rezecție și apariția miasteniei gravis

Această formă particulară de miastenie succede mai des forme invazive ale timoamelor. Evoli și colab. [10] constată că 11 din cele 13 miastenii postoperatorii (84,61%) au fost precedate de rezecția unor tumori invazive [10]. De remarcat este faptul că timoamele cu miastenie concomitentă au reprezentat 53,61% din leziunile invazive. O remarcă similară este făcută și Li și colab. [14]: 8 din 15 cazuri de miastenii postoperatorie (53,33%) au apărut după rezecția unor timoame în stadiul II și III. Kondo numără 6 din 8 miastenii postoperatorii ca fiind consecutive unor timoame în stadiile II-IV [3].

Intervalul de timp scurs între apariția miasteniei și momentul rezecției timomului este variabil (Tabelul I): de la perioada postoperatorie imediată [13,14] până la câteva luni sau câțiva ani [6,9,10]. Intervalul cel mai mare de timp în care au apărut fenomenele bolii autoimune este de 18 ani de la rezecția timomului. Sunt citate două astfel de cazuri unul cu [15] și altul fără recidivă tumorală [7].

Din punctul de vedere al latenței fenomenelor autoimune, luând ca reper 6 luni scurse de la intervenție, Ito împarte miasteniile post-timectomie în miastenii precoce și tardive [13].

Similar celorlalte forme de miastenii (miastenia cu s-au fără timom), mecanismul apariției bolii la acești pacienți nu este cunoscut. Kuwata identifică trei ipoteze diferite: 1) recidiva sau metastazarea timomului, 2) exereza unor timoame cu forme infraclinice de miastenii și 3) activarea postoperatorie a limfocitelor periferice [16].

Miastenia gravis a fost citată ca factor ce a evidențiat recurența sau metastazarea unor timoame non miastenice rezecate [9,13,17]. Ito și colab. [13] remarcă faptul că multe din miasteniile așa zis tardive au fost legate de recurența tumorală: 5 din 11 miastenii tardive au avut recăderi tumorale fapt neîntâlnit la cele 7 miastenii precoce. Evoli, studiind 207 timoame cu miastenii găsește 13 cazuri de miastenii postoperatorii apărute [10]. Dintre acestea doar 3 (23%) au

fost asociate cu recurența tumorală [10]. Valori similare (20%) sunt raportate și în studiul lui Nakajima și colab. [9]. Nici exereza unei recurențe a timomului nu exclude apariția miasteniei postoperatorii. Astfel, Tseng prezintă un pacient care la 35 de luni după rezecția unui timom B1 și stadiul II Masaoka, este operat pentru o metastază pleurală dreaptă [18]. După alte 30 de luni dezvoltă fenomenele miasteniei gravis acesta fiind controlată prin tratament cu cortizon și anticolinesterazice [18].

Ito și colab. [13] consideră că miasteniile dezvoltate în primele 6 luni sunt expresia unor forme infraclinice de boală, nedepistate la momentul rezecției tumorale. Din cele 15 miastenii prezentate de Li, 4 s-au manifestat imediat după terminarea intervenției chirurgicale, autorul atrăgând atenția asupra rolului favorizant al medicației curarizante folosite intraoperator [14]. Frecvența asocierii acestei evoluții postoperatorii imediate: 4 din cele 127 de timoame fără miastenii (3,14%), nu are valori suficient de mari pentru a contraindica de principiu utilizarea curarizantelor în timpul rezecției timoamelor. Un alt factor incriminat în activarea acestor miastenii infraclinice ar fi aminoglicozidele folosite deseori în perioada postoperatorie [12].

În sprijinul mecanismului extra timic de producție a autoanticorpilor, majoritatea autorilor invocă două studii. A fost demonstrat faptul că celulele T existente în timoame trec în sângele periferic, unde pot persista pentru mulți ani [19]. Prin persistența acestor celule s-ar crea condițiile secreției extra timice a autoanticorpilor. Acest mecanism este susținut și de evidențierea eliberării de către timoame în torrentul sangvin de „*mature auto-antigen-specific T-cells*” [20]. Triggerul declanșării acestor fenomene autoimune rămâne totuși necunoscut.

A fost observată o corespondență între nivele crescute ale autoanticorpilor antireceptor de acetilcolină și riscul apariției miasteniei postoperatorii. Sun și colab. [12] remarcă faptul că 4 din cei 22 de pacienți care au prezentat acești anticorpi

preoperator, au dezvoltat mai târziu MG (18,1%). Valori similare raportează și Nakajima (23%) și Kondo (25%).

O importanță predictivă mai mare se pare că o au autoanticorpii antifibră musculară striată. În studiul lui Ohta și colab. [11], din 46 de timoame fără miastenie 18 au avut titruri crescute ale acestor autoanticorpi preoperator și, din aceștia, 9 (50%) au dezvoltat miastenie. Mai mult, din cei care au fost negativi la acest test, niciunul nu a prezentat boala postoperator [11].

Este cunoscut, dar totuși controversat încă, rolul timectomiei în tratamentul miasteniei gravis. În cazul timoamelor, Masaoka afirmă că rezecția timusului și a grăsimii mediastinale asociate extirpării unui timom micșorează rata recidivelor și scade riscul apariției miasteniei postoperatorii [21]. Din păcate nu sunt prezentate și argumente clinice cu privire la riscul miasteniei. Mai mult, sunt numeroase studii care infirmă existența unei legături dintre asocierea rezecției timusului și a grăsimii mediastinului anterior și riscul de apariție a miasteniei postoperatorii. Observând 18 miastenii postoperatorii din 394 de timoame non-miastenice operate, Ito a calculat o rată de apariție a miasteniei de 2,8% după timectomie și de 3,9% după timo-timectomie [13]. O observație similară face și Nakajima care constată că în 4 din cele 5 miastenii postoperatorii s-a practicat timectomia extinsă [9]. Mai mult din cele 8 cazuri prezentate de Kondo, 2 au urmat după o timectomie extinsă și 6 după timectomie [3]. Din cele 137 de cazuri în care s-a practicat doar exereza tumorii niciunul nu s-a complicat cu miastenie postoperatorie [3]. Dintr-un număr de 6 miastenii postoperatorii studiate de Sun, 3 au apărut după o timectomie extinsă și 3 au succedat o timo-timectomie.

De observat că în niciun caz în care s-a efectuat doar rezecția timomului nu s-a constatat apariția miasteniei postoperatorii [12].

CONCLUZII

Remarcăm faptul că, deși este o entitate rar întâlnită în practică, miastenia după timectomie trebuie luată în considerare în evoluția postoperatorie a pacienților cu timom. Dintre factorii predictivi ai acestei boli sunt: invazivitatea tumorii, titrul autoanticorpilor antifibră musculară striată și cel al autoanticorpilor antireceptor de acetilcolină. Asocierea timectomiei sau a rezecției grăsimii mediastinale nu influențează riscul producerii acestei boli.

CONFLICT DE INTERESE

Autorii nu declară nici un conflict de interese.

BIBLIOGRAFIE

1. Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. *Lancet*. 2001; 357: 2122-2128.
2. Engels EA. Epidemiology of thymoma and associated malignancies. *Thorac Oncol*. 2010; 5(10 Suppl 4): S260-S265.
3. Kondo K, Monden Y. Myasthenia gravis appearing after thymectomy for thymoma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005; 28(1): 22-25.
4. Fershtand JB, Shaw RR. Malignant tumor of the thymus gland, myasthenia gravis developing after removal. *Ann Intern Med*. 1951; 34: 1025-1035.
5. Green RA, Booth CB. The development of myasthenia gravis after removal of thymoma. *Am J Med*. 1958; 25(2): 293-302.
6. Kang SY, Lee JS, Choi JC, Kang JH. Myasthenia gravis appearing after thymectomy: a case report and review of the literature. *J Clin Neurol*. 2007; 3(3): 158-160.
7. Shaulov A, Rottenstreich M, Peleg H, Spiegel M, Shichman B, Argov Z. Myasthenia gravis appearing 18 years after resection of benign thymoma with subsequent limbic encephalitis. *J Neurol Sci*. 2012; 317(1-2): 146-147.
8. Namba T, Grunner NG, Grob D. Myasthenia gravis in patients with thymoma, with particular reference to onset after thymectomy. *Medicine*. 1978; 57: 411-433.
9. Nakajima J, Murakawa T, Fukami T, Sano A, Takamoto S, Ohtsu H. Postthymectomy myasthenia gravis: relationship with thymoma and antiacetylcholine receptor antibody. *Ann Thorac Surg*. 2008; 86(3): 941-945.

10. Evoli A, Minisci C, Di Schino C, et al. Thymoma in patients with MG: characteristics and long-term outcome. *Neurology*. 2002; 59(12): 1844-1850.
11. Ohta M, Itoh M, Hara H, et al. Anti-skeletal muscle and anti-acetylcholine receptor antibodies in patients with thymoma without myasthenia gravis: relation to the onset of myasthenia gravis. *Clin Chim Acta*. 1991; 201(3): 201-205.
12. Sun XG, Wang YL, Liu YH, et al. Myasthenia gravis appearing after thymectomy. *J Clin Neurosci*. 2011; 18(1): 57-60.
13. Ito M, Fujimura S, Monden Y, et al. A retrospective group study on post-thymectomy myasthenia gravis. *Nihon Kyobu Geka Gakkai Zasshi*. 1992; 40(2): 189-193.
14. Li J, Zhang DC, Wang LJ, Zhang DW, Zhang RG. Myasthenia gravis occurring after resection of thymoma. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2004; 42: 540-542.
15. Shinkai T, Saijo N, Yoshioka S, et al. Recurrence of thymoma with appearance of myasthenia gravis 18 years after surgery. *Jpn J Clin Oncol*. 1985; 15: 567-575.
16. Kuwata T, Iwata T, Iwanami T. Post-thymectomy myasthenia gravis with an episode of Osserman stage III. *JSCR*. 2012; 5: 3.
17. Denayer MA, Rao KR, Wirz D, McNally D. Hepatic metastatic thymoma and myasthenia gravis twenty-two years after the apparent cure of an invasive thymoma. A case report and review of the literature. *J Neurol Sci*. 1986; 76: 23-30.
18. Tseng YL, Chang JM, Shu IL, Wu MH. Myasthenia gravis developed 30 months after resection of recurrent thymoma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006; 29(2): 268-269.
19. Buckley C, Douek D, Newsom-Davis J, Vincent A, Willcox N. Mature, long-lived CD4+ and CD8+ T cells are generated by the thymoma in myasthenia gravis. *Ann Neurol*. 2000; 50: 64-72.
20. Hoffacker V, Schultz A, Tiesinga JJ, et al. Thymomas after the T-cell subset composition in the blood: a potential mechanism for thymoma associated autoimmune disease. *Blood*. 2000; 96: 3872-3879.
21. Masaoka A. Staging system of thymoma. *J Thorac Oncol*. 2010; 5(10 Suppl 4): S304-S312.