

La chirurgia della miastenia: procedure videoassistite



Ann. Ital. Chir., 2007; 78: 355-358

Adele Tessitore, Maria Letizia Vita, Giacomo Cusumano, Maria Teresa Congedo,
Mariella Filotico, Elisa Meacci, Venanzio Porziella, Stefano Margaritora, Pierluigi Granone

Unità Operativa di Chirurgia Toracica, Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma

Thymectomy in Myasthenia Gravis: Video-assisted procedures

OBJECTIVE: *We describe the technique, the benefits and the drawbacks of an original video-assisted thymectomy (VAT), performed through an inframammary cosmetic incision and median sternotomy in myasthenia gravis (MG) patients. This procedure is clinically valuable and cosmetically satisfactory so as to be very well accepted by patients, especially by young women. Minimal-access thymectomy has become increasingly popular as surgical treatment for patients with non-thymomatous myasthenia gravis because of its comparable efficacy, safety, and lesser degree of tissue trauma with conventional open surgery.*

METHODS: *We report a review/interview of 180 MG patients treated between 1993 and 2005. According to Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA), complete stable remission (CSR) and pharmacologic remission (PR) were calculated at the end of a minimal period of 12 months.*

RESULTS: *A clinical remission was obtained in 41.1% (CR 27.8%, PR 13.3%), who had been followed for at least 12 months from surgery. 95% of these patients judged their cosmetic results to be excellent or good.*

CONCLUSIONS: *Thymectomy in MG video-assisted infra-mammary cosmetic incision has shown to be a useful surgical approach as demonstrated by the good functional and very good aesthetic results, associated with a very low morbidity and no mortality.*

KEY WORDS: Myasthenia gravis, Sternotomy, Video-assisted thymectomy.

La miastenia gravis (MG) è una malattia su base autoimmune, i cui meccanismi eziopatogenetici non sono ancora del tutto chiariti. Questa malattia è frequentemente associata ad alterazioni del timo: nel 15% dei casi è associata a timoma, mentre nel 60-65% dei casi è presente un'iperplasia timica. Il timo iperplastico in particolare è considerato essere il sito di immunizzazione contro i recettori dell'acetilcolina (AChR) e la fonte di produzione di anticorpi anti-AChR mentre rimane ancora da chiarire il ruolo patogenetico del timoma¹.

A tutt'oggi un *gold standard* terapeutico per la MG non esiste, e il trattamento dei pazienti, in una buona parte dei casi, richiede multipli presidi farmacologici associati a metodiche invasive come la plasmateresi o l'intervento chirurgico di timectomia.

Gli effetti positivi sui sintomi clinici della MG da parte della timectomia sono noti fin dai primi del '900 e restano tuttora riconosciuti in gruppi selezionati di pazienti.

L'interesse per la timectomia nel trattamento della MG, è nato in seguito all'esperienza riportata da Schumacher

nel 1912, il quale ottenne un netto miglioramento della sintomatologia clinica asportando la ghiandola timica in un paziente miastenico. Successivamente nel 1939 Blalock riportava il caso di una giovane donna con una prolungata remissione della sintomatologia miastenica, in seguito alla asportazione di un timoma cistico. Nel 1949 Keynes descriveva i benefici della timectomia nel trattamento della MG, riportando i risultati di un trial clinico su una serie consecutiva di pazienti.

Da quel momento in poi sono stati compiuti numerosi sforzi nel tentativo di chiarire le indicazioni alla timectomia nei pazienti miastenici e lo studio condotto in collaborazione tra la Myasthenia Gravis Clinics of Massachusetts General Hospital (Boston) e il Mount Sinai Hospital (New York), su 1355 pazienti, ha ulteriormente dimostrato l'efficacia della timectomia in pazienti selezionati.

Anche in assenza di studi controllati la timectomia è considerata il trattamento di scelta per la MG in tutti i pazienti miastenici, ad esclusione di quelli classificati come stadio I di Ossermann², portando ad un miglioramento clinico nel 70-80% e ad una remissione clinica nel 33-38% dei casi³.

È opinione condivisa che la timectomia nei pazienti miastenici deve essere eseguita rimuovendo tutto il tessuto timi-

Per la corrispondenza: Dr.ssa Adele Tessitore, via Finale Ligure 9, 00168 Roma (e-mail: adeletessi@tiscali.it).

co e il grasso mediastinico e che una timectomia incompleta può determinare un aggravamento o la persistenza della sintomatologia; a tal proposito è stato dimostrato da Jaretzki ⁴ che a livello cervicale e mediastinico sono presenti dei foci timici ectopici in percentuali che vanno dal 39,5% al 98% dei pazienti sottoposti a timectomia.

Il prezzo di un intervento radicale è rappresentato dal danno estetico provocato da una cicatrice mediana che accompagna la sternotomia longitudinale totale, prezzo ancora più caro se si considera che la miastenia gravis colpisce maggiormente le donne in giovane età. Queste considerazioni hanno portato allo sviluppo di diversi accessi mininvasivi che garantissero da un lato la possibilità di eseguire un intervento chirurgico radicale dall'altro un danno estetico accettabile.

Solo alcune di esse, validate da Jaretzki ⁵, permettono di ottenere una timectomia "extended".

Oltre alla ghiandola timica è necessario infatti asportare il grasso peritimico compreso tra i due nervi frenici.

Nella tabella che segue sono riportate alcune delle numerose tecniche di timectomia eseguite con accesso cosmetico e, ove presente, la risposta della MG alla terapia chirurgica.

In seguito verrà descritta la tecnica di timectomia video-assistita con accesso sottomammario utilizzata nella Unità Operativa di Chirurgia Toracica dell'Università Cattolica di Roma.

Esperienza personale

CAMPIONE DI STUDIO

Dal 1993 al 2005 sono stati sottoposti a timectomia video assistita con incisione inframammaria cosmetica e sternotomia mediana 195 pazienti affetti da Miastenia Gravis e iperplasia timica senza timoma.

Lo staging preoperatorio si basa sull' MGFA clinical classification (Miastenia gravis Foundation of America) ⁶. Lo status post-operatorio, valutato in remissione completa stabile (CRS) e remissione farmacologica (PR), è stato cal-

colato dopo 12 mesi come periodo minimo di follow up. La risposta terapeutica al trattamento chirurgico viene valutata confrontando lo status preoperatorio col post operatorio secondo i criteri di classificazione MGFA⁶.

A tutti i pazienti è stato sottoposto un questionario telefonico per la valutazione del risultato estetico con una scala del grado di soddisfazione in: insufficiente; sufficiente; buono; eccellente.

Tecnica: timectomia videoassistita con accesso sottomammario

Il paziente è in posizione supina, con entrambe le braccia lungo il corpo e il collo in iperestensione; l'incisione cutanea 4-5 cm al di sopra del processo xifoideo della lunghezza di 5-6 cm è orizzontale con una leggera concavità verso il basso.

Viene preparato il lembo cutaneo e sottocutaneo verso l'alto fino al giugulo, verso il basso fino alla linea alba e lateralmente in corrispondenza della linea emiclavare. Il periostio sovrastante lo sterno viene inciso, lungo la linea mediana, con l'elettrobisturi dal manubrio al processo xifoideo; la faccia posteriore dello sterno è preparato con manovre digitali e con l'ausilio di tamponi montati. Si esegue quindi una sternotomia mediana totale tramite sternotomo manuale e successivamente con lo scalpello. L'incisione della fascia cervicale e dei muscoli pretiroidei a livello della loro inserzione sternale completa l'esposizione del mediastino anteriore.

La dissezione viene effettuata a partire dal grasso pericardico con l'esposizione dell'angolo pleuro-pericardico. Viene, quindi, asportato tutto il grasso mediastinico fino al nervo frenico di sinistra. Si separa quindi il timo dalla vena brachiocefalica di sinistra assieme al grasso circostante. Dopo aver sezionato su clips la vena di Keynes il polo superiore di sinistra del timo si libera con trazioni seriate tramite clamps e tamponi montati.

Le stesse procedure vengono eseguite a destra. Si asporta quindi il timo "en bloc" assieme al grasso mediastinico. Normalmente la pleura rimane integra.

TABELLA I - Vie di accesso chirurgiche mini-invasive

Autore	Chirurgia	N°	CSR %	PR%
Kido (Ann Thorac Surg 1999)	Infrasternal trans-cervica app + Laparolift	3	-	-
Uchyma (Ann Thorac Surg 2001)	Infrasternal Mediastinoscopic	21	13.3	86.7
Hsu (Surg Endoscop 2004)	Subxiphoid Video-assisted bilateral approaches	15	37	-
Watanabe (J Thorac Cardiovasc Surg 2005)	Video assisted Horizontal Ministernotomy	4	25	75
Icard (J Thorac Cardiovasc Surg 2003)	VA Vertical ministernotomy	10	-	-
Shigemura (Surg Endosc. 2006)	Transcervical VATET	20	-	-
Zielinski (Ann Thorac Surg 2004)	Trans cervical-subxiphoid-Videothoracoscopy, (maximal Thimectomy)	100	19	-

Il toracoscopio è utile per la magnificazione dell'immagine durante la preparazione dei nervi frenici, la legatura delle vene e la dissezione dei poli timici.

Viene sempre posizionato un drenaggio mediastinico in aspirazione riservando l'utilizzo dei drenaggi pleurici in caso di lesione pleurica.

Lo sterno viene suturato con punti a lento riassorbimento (polidiossane); il sottocute viene accostato in punti staccati per ridurre la formazione di sieromi. La cute viene suturata con fili riassorbibili ⁷.

I pazienti vengono monitorizzati in Terapia Intensiva post-operatoria nelle 24 ore successive all'intervento; dopo la stabilizzazione vengono trasferiti nel reparto di degenza dove rimangono fino alla rimozione del drenaggio.

Risultati

Il campione in esame è costituito da 156 donne (86%) e 24 maschi (14%) con età media di 29.15 ± 10.89 (range 9-66 aa).

In accordo con i criteri MGFA lo status della malattia nel pre-operatorio era: 4 pazienti (2.2%) erano classificati come classe I; 57 (31.7%) come classe IIa; 32 (17.7%) come classe IIb; 42 (43.3%) come classe IIIa; 42 (43.3%) come classe IIIb; 2 (1.1%) come classe IVa; e 2 (1.1%) come classe V.

La durata media della sintomatologia era di 22.94 ± 24.70 mesi.

Il trattamento medico preoperatorio in 87 pazienti è stato rappresentato da un unico farmaco: in 74 casi piridostigmina e in 13 casi corticosteroidi.

In 43 pazienti la terapia consisteva di due farmaci o di un trattamento multimodali (farmaco+plasmaferesi): piridostigmina + corticosteroidi o piridostigmina + plasmaferesi o piridostigmina + azatioprina. In 20 pazienti la terapia consisteva di tre farmaci o di un trattamento multimodali (2 farmaci+plasmaferesi): piridostigmina + corticosteroidi + plasmaferesi o piridostigmina + corticosteroidi + azatioprina.

In 8 pazienti la terapia prevedeva multimodale con 3 farmaci e la plasmaferesi.

Infine 2 pazienti non eseguivano alcuna terapia farmacologica.

Il tempo medio dell'intervento chirurgico è stato di 110 minuti (range 70-130). L'ospedalizzazione postoperatoria è stata di 4 giorni (range 3-10). Il drenaggio mediastinico è stato rimosso in III giornata postoperatoria (range II-V). non si sono verificati decessi postoperatori. La morbidità postoperatoria è stata del 3.8% (7 pazienti): 1 caso di emotorace trattato con drenaggio pleurico, 2 pneumotoraci dopo rimozione del drenaggio mediastinico trattati in maniera conservativa. 2 infezioni della ferita chirurgica, 2 ematomi sottocutanei.

Il peso medio del pezzo operatorio è stato di 73.5 gr (range 25-100 gr). La diagnosi istologica è stata: iperplasia timica in 146 pazienti (81.1%); timo involuto in

28 pazienti (15.6%). Timo normale in 6 pazienti (3.3%). In 122 pazienti è stata riscontrata la presenza di tessuto timico ectopico prevalentemente nel grasso peritimico. Il tasso globale di CSR è stato di 41.1% (74 pazienti): CR in 50 pazienti (27.8%), PR in 24 pazienti (13.3%). Il tasso di MI è stato di 54.4% (98 pazienti). In 8 pazienti non si è assistito ad un miglioramento della sintomatologia (NC 4.4%).

Il 95% dei pazienti ha giudicato il risultato cosmetico come buono o eccellente.

Conclusioni

Una timectomia realizzata tramite sternotomia mediana totale con incisione cutanea classica è esteticamente inaccettabile, soprattutto nelle giovani donne.

La tecnica di timectomia videoassistita con accesso sottomammario, validata da A. Jaretzki III⁵, consente di eseguire una timectomia completa, con tassi di remissione della MG sovrapponibili a quelli ottenuti con gli approcci transternali classici.

Un'asportazione totale del timo e del grasso mediastinico è garantita da una visione diretta del campo operatorio grazie alla costituzione di due lembi cutanei/sottocutanei e coadiuvata da un video-toracoscopio.

La procedura è sicura perchè si può estendere l'incisione cutanea per ottenere immediatamente il campo operatorio di una sternotomia totale.

I risultati cosmetici sono ottimi.

Il ruolo della timectomia come approccio combinato al trattamento della Miastenia Gravis è ancora, però, controverso, nonostante i buoni risultati fino ad ora ottenuti.

A tal proposito è stato avviato uno studio multicentrico randomizzato che si propone di validare il ruolo della timectomia nella terapia della miastenia gravis, a confronto con l'utilizzo della sola terapia con corticosteroidi.

Riassunto

OBIETTIVI: In questo studio descriviamo la tecnica e i benefici della timectomia video-assistita con incisione cosmetica inframammaria in pazienti affetti da Miastenia Gravis (MG). Questa procedura risulta essere efficace nel trattamento della malattia ed è ben accettata dai pazienti rappresentati soprattutto da giovani donne. La tecnica suddetta è messa a confronto con altri tipi di timectomia eseguite con accessi mini invasivi.

METODI: Il campione in esame è costituito da 156 donne (86%) e 24 maschi (14%) con età media di 29.15 ± 10.89 (range 9-66 aa) sottoposti ad intervento chirurgico di timectomia radicale con accesso cosmetico dal 1993 al 2005. In accordo con la "Miastenia Gravis Foundation of America" (MGFA) abbiamo calcolato le remissioni cliniche stabili (CSR) e la remissione farmacologica (PR).

RISULTATI: Una remissione clinica (CRS) è stata ottenuta nel 41% dei pazienti (CR 27.8%, PR 13.3%) valutati in un follow-up di almeno 12 mesi. Il 95% dei pazienti ha giudicato eccellente o buono il risultato estetico.

CONCLUSIONI: La timectomia video assistita, eseguita tramite incisione inframammaria è risultata valida sia per gli ottimi risultati funzionali nel trattamento della MG sia per i risultati estetici, associata ad un basso tasso di complicanze e nessuna mortalità.

Bibliografia

- 1) Vincent A, Willcox N, Hill M, Curnow j, MacLennan C, Beeson D: *Determinant spreading and immune responses to acetylcholine receptors in myasthenia gravis*. Immunol Rev, 1998; 164:157-168.
- 2) Osserman, *Myasthenia gravis*. New York: Grune & Stratton, 1958; 79-80.
- 3) Weinberg DA, Lesser RL, Vollmer TL: *Ocular myasthenia: a protean disorder*. Surv Ophtalmol, 1994; 39:169-210.
- 4) Jaretzki A. III, Wolff M. "Maximal" thymectomy for myasthenia gravis. *Surgical anatomy and operative technique*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1988; 96:711-16.
- 5) Jaretzki A. III, *Thymectomy for myasthenia gravis: analysis of controversies-patient management*. Neurologist, 2003; 9(2):77-92.
- 6) Jaretzki A. III, Barohn RJ, Ernstoff RM. *Myasthenia gravis: recommendation for clinical research standards task force of the medical scientific advisory board of the myasthenia gravis foundation of America*. Ann Thorac Surg, 2000; 70:327-34.
- 7) Granone P, Margaritora S, Cesario A, Galetta D: *Thymectomy in myasthenia gravis via video-assisted infra-mammary cosmetic incision*. Eur J Cardiothorac Surg, 1999; 15(6):861-63.
- 8) *A Multi-Center, Single-Blind, Randomized Study Comparing Thymectomy to No Thymectomy in Non-Thymomatous Myasthenia Gravis Patients Receiving Prednisone MGTX Study-Jaretzki, 2006.*