

TRABAJOS CIENTÍFICOS

Resultados de la timectomía transesternal en miastenia gravis

Drs. ENRIQUE SEGUEL S, MARIO FUENTEALBA S, RENÉ SALDÍAS F, EMILIO ALARCÓN C, ALBERTO GYHRA S, ROBERTO GONZÁLEZ L, AI. MARCO RODRÍGUEZ B

Servicio de Cirugía y Neurología, Hospital Regional de Concepción, Departamento de Cirugía, Universidad de Concepción

RESUMEN

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad autoinmune que afecta a los músculos voluntarios. Su patogenia está relacionada con el timo. Junto a los anticolinesterásicos, la timectomía es una importante herramienta en su tratamiento. Esta cirugía puede realizarse por vía transesternal, cervical o por video toracoscopia. La vía transesternal permite resear todo el tejido tímico y grasa del mediastino anterior, visualizando adecuadamente las estructuras vasculares. *Objetivo:* Estudiar la morbimortalidad de la timectomía transesternal (TTE) por MG, los cambios en la etapa clínica y necesidad de medicamentos. *Método:* Estudio retrospectivo de los pacientes sometidos a TTE por MG en el HCRC entre 1990 y 2002. Se estudiaron las características clínicas y resultados de la tomografía axial computada, morbimortalidad quirúrgica, resultado del estudio histológico y los cambios en la etapa clínica y necesidad de medicamentos al mes, 6 meses y 1 año. *Resultados:* Correspondieron a 22 pacientes, 16 eran mujeres. Edad promedio 27,6 años; 14 pacientes estaban en etapa IIB, 5 en etapa II A y 3 en etapa I. Recibían en promedio 72,1 mg de neostigmina al día. TAC informó 9 timomas y 4 hiperplasias tímicas y 7 timos normales. Todas las timectomías se realizaron por esternotomía. No hubo fallecidos. Dos pacientes presentaron timoma maligno, 18 hiperplasia tímica. Hubo una disminución significativa en las dosis de medicamentos a los 6 meses y al año. No se encontró disminución significativa de la etapa clínica. *Conclusiones:* La timectomía transesternal tiene una baja morbilidad operatoria. Se asocia a una disminución significativa del requerimiento de medicamentos en el postoperatorio.

PALABRAS CLAVES: *Timo, miastemia gravis, timoma, timectomía transesternal*

SUMMARY

Introduction: Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disease that involves skeletal muscle. Its pathogenesis is related to the thymus. Together with anticholinesterasic drugs, thymectomy is an important part of the treatment. Surgery may be performed transesternally, by a cervical approach or by videothoracoscopy. The transesternal approach allows for complete resection of the thymus and anterior mediastinal fat with adequate visualization of the vessels. *Objective:* To study the morbimortality of transesternal thymectomy (TST) for MG, changes in clinical stage and medication needs. *Method:* A retrospective study of MG patients submitted to TST between 1990 and 2002 at the Hospital de Concepcion. The clinical characteristics, CT scans, surgical morbimortality, biopsy results, changes in clinical stage and medication needs were studied at 1 month, 6 months and 1 year. *Results:* There were 22 patients, 16 of them were females. The average age was 27.6 years; 14 patients were in stage IIB, 5 patients in stage IIA

and 3 patients in stage I. The average daily dose of neostigmine was 72.1 mg. The CT scan reported 9 thymomas, 4 thymic hyperplasias and 7 patients with normal thymus. There was no mortality. Two patients had a malignant thymoma and 18 patients had thymic hyperplasia. There was a significant decrease in drug dosages at 6 months and 1 year. No significant down-staging occurred. *Conclusions:* TST has a low operative morbidity. A significant decrease in drug requirements is found after surgery.

KEY WORDS: *Thymus, myasthenia gravis, thymoma, transesternal thymectomy*

INTRODUCCIÓN

La Miastenia Gravis (MG) es una enfermedad que se caracteriza por debilidad y fatiga de los músculos voluntarios. Su etiología no está bien definida, pero está demostrado que existen anticuerpos contra el receptor de acetil-colina de la placa motora de estos músculos.¹

El timo está relacionado con esta enfermedad, pues aproximadamente el 85% de los pacientes con MG presentan alteraciones tímicas (timoma, hiperplasia), y sólo un 15% presenta un timo normal para su edad.¹

Estudios histológicos han demostrado que el tejido tímico puede ser encontrado tanto en la grasa contenida en la cápsula tímica como en la grasa mediastínica fuera de esa cápsula. Esta grasa se distribuye desde la parte inferior de la glándula tiroides hasta los hilios pulmonares y el diafragma, y es indistinguible macroscópicamente de la grasa tímica.^{2,3}

La primera timectomía fue realizada por vía cervical por Sauerbruch en 1911. En 1936, Blalock realizó la primera timectomía transesternal en una paciente portadora de MG y un tumor quístico del timo, con buenos resultados. Posteriormente, inició una serie de timectomías en pacientes con MG, pero sin timoma. Esto dio inicio a la era moderna de la cirugía del timo en MG.⁴

Actualmente, la timectomía es una herramienta importante en el tratamiento de la MG, pudiendo lograr mejoría de los síntomas en el 80% de los pacientes y un 30% de remisión de la enfermedad a los 5 años de la intervención.⁴

Esta cirugía se realiza por abordaje transesternal, cervical, o video toracoscópico.⁴⁻⁶

La timectomía transesternal permite una adecuada exposición del timo, identificación y ligadura de vasos venosos y, por sobre todo, una extirpación completa de todo el tejido tímico del mediastino.^{3,4,7} En el Hospital Regional de Concepción (HCRC) se realiza por esta vía.

El objetivo de este estudio es estudiar la morbimortalidad de la cirugía de la MG en nuestro Centro, y los resultados alejados en cuanto a cambios en la etapa clínica y necesidad de medicamentos.

MATERIAL Y MÉTODO

Se revisan retrospectivamente las fichas clínicas de los pacientes operados por MG en el Hospital Regional de Concepción (HCRC) en el período 1990 - junio 2002 (n= 22).

Se tabularon las características clínicas de los pacientes y el resultado de la Tomografía Axial Computada (TAC).

Los pacientes se clasificaron de acuerdo a la clasificación de Osserman modificada.⁸ Todos estaban con tratamiento anticolinesterásico con dosis equivalentes de neostigmina. Se tabuló la dosis diaria en (mg) que recibían previo a la cirugía.

Todos los pacientes fueron intervenidos por esternotomía media. Se reseco en bloque todo el tejido tímico y la grasa mediastínica comprendida entre la glándula tiroides, el diafragma y ambos frénicos, con apertura de ambas pleuras.

Se estudió la necesidad de ventilación mecánica en el postoperatorio, las complicaciones médicas y quirúrgicas, los días de alta y estudio histológico.

Se consignó la etapa clínica y dosis diaria de neostigmina al 1^{er} mes, 6 meses, 1 año postcirugía.

Se comparó la etapa clínica preoperatoria con el seguimiento posterior. Los cambios fueron estudiados con prueba de independencia de variables con bases en la distribución Chi-cuadrado. Se consideró significativo un $p < 0,05$.

Las dosis promedio de medicamento preoperatorias se compararon con el seguimiento posterior. Las diferencias se estudiaron con prueba de T de Student para muestras relacionadas. Se consideró significativa un $p < 0,05$.

Se evaluó el grado de remisión al año. Consideramos en remisión completa al paciente asintomático y sin necesidad de medicamentos; remisión parcial a una mejoría en la etapa clínica o una disminución de las dosis de medicamento; sin mejoría al paciente que mantiene su etapa o dosis de medicamentos; y agravamiento a un aumento de la etapa o necesidad de medicamentos.

El grado de remisión se correlacionó con el sexo, etapa preoperatoria y la histología. Las asociaciones se determinaron con prueba de Independencia de Variables en la Distribución Chi-cuadrado.

do. Además, se correlacionó el grado de remisión con la edad, duración de los síntomas y dosis promedio de neostigmina preoperatoria utilizando análisis de Varianza de una vía.

RESULTADOS

Se encontraron 22 pacientes: 16 eran de sexo femenino y 6 de sexo masculino. La edad promedio fue de 27,6 años (rango 14-65 años). Los antecedentes clínicos se muestran en la Tabla 1.

Catorce pacientes se encontraban en etapa II B, 5 en etapa II A y 3 en etapa I. Recibían en promedio $71 \pm 27,1$ mg de neostigmina al día (rango 45-165 mg) (Tabla 2).

Se realizó TAC a 20 pacientes. Mostró imagen sugerente de timoma en 9, hiperplasia tímica en 4 fue normal en 7.

Todos los procedimientos se realizaron por vía transternal.

Nueve pacientes requirieron de ventilación mecánica en el postoperatorio. En 4 de ellos ésta se prolongó por más de 24 horas. Las complicaciones operatorias se detallan en la Tabla 3.

No hubo fallecidos en el postoperatorio inmediato.

El alta promedio fue a los 10,5 días (rango 3-30 días).

El estudio histológico mostró timoma maligno en 2 pacientes, hiperplasia folicular en 14, hiperplasia linfoide en 4, infiltración grasa en 1 y tejido tímico normal en 1 (Tabla 4).

Veintidós pacientes fueron controlados al 1^{er} mes, 12 al 6^o mes, 11 al año.

Una paciente falleció al 2^o mes de la cirugía por un paro respiratorio. Otro paciente presentó insuficiencia respiratoria al mes de la intervención y requirió dosis crecientes de neostigmina, corticoides y ciclofosfamida para estabilizar su condición.

Tabla 1
PACIENTES

Femenino	16
Masculino	6
Edad	27,6 años (14-65 años)
Patología asociada	1 enfermedad de Basedow Graves 1 artritis reumatoidea
Complicaciones MG	2 neumonías ATS IV 2 insuficiencia respiratoria 1 paro respiratorio recuperado
Duración MG	29,9 meses (4-100 meses)

Tabla 2
CONDICIÓN PREOPERATORIA

Etapa	
I	3
IIA	5
IIB	14
Dosis neostigmina	$71 \pm 27,1$ mg

Tabla 3
COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

Infección herida operatoria	2
Neumonía	1
Lesión nervio frénico	2
Ventilación mecánica > 24 horas	4

Tabla 4
ESTUDIO HISTOLÓGICO

Timoma maligno	2
Hiperplasia folicular	14
Hiperplasia linfoide	4
Infiltración grasa (no se reconoce tejido tímico)	1
Tejido tímico normal	1

En el resto de los pacientes observamos una disminución de la etapa durante el seguimiento, pero los cambios postoperatorios no son estadísticamente significativos. La etapas clínicas se muestran en la Figura 1.

Observamos una disminución de la dosis promedio de neostigmina entre la dosis preoperatoria y el seguimiento posterior.

Existen diferencias significativas entre las dosis promedio preoperatoria y las dosis al mes, 6 meses y un año. Además, existe una correlación lineal entre la dosis a los 6 meses y al año (Tabla 5).

En los 11 pacientes controlados al primer año observamos remisión completa en 4, remisión par-

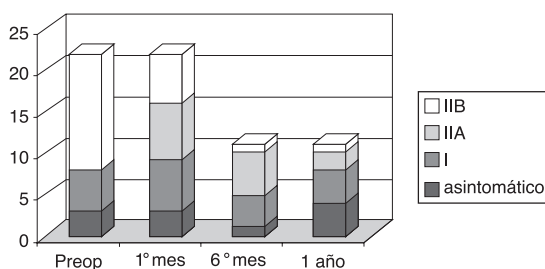


Figura 1. Etapa postoperatoria.

Tabla 5
DOSIS DE NEOSTIGMINA POSTOPERATORIA

	1 mes	6 ^o mes	1 año
Promedio \pm DS	55,8 \pm 23,4	37,8 \pm 25,5	34,7 \pm 26,9
Rango	15-90	0-67,5	0-75

cial en 5 y no hubo cambios en 2. Se consideró agravamiento la paciente fallecida. No se encontraron asociaciones significativas entre el grado de remisión y los factores estudiados (Figura 2).

DISCUSIÓN

La miastenia gravis es una patología poco frecuente, y sólo se han intervenido 22 pacientes por esta causa en el Hospital Regional de Concepción en los últimos 12 años. Correspondieron principalmente a mujeres en la 3^a y 4^a décadas de la vida. La duración de los síntomas antes de la cirugía y la etapa clínica fueron similares a otras series.^{7,9,10}

Se realizó tomografía axial computada a todos los pacientes desde que se cuenta con este examen en nuestro Hospital. Sin embargo, los hallazgos del TAC se correlacionaron poco con lo encontrado en la cirugía y el estudio anatomopatológico posterior. Esto es similar a lo descrito en otras series, en que se atribuye al TAC un valor predictivo positivo de un 57%, y un 43% de falsos positivos.¹⁰ El examen tiene principalmente el rol de descartar la presencia de timoma, pero no es muy exacto en determinar anomalías del timo.

Realizamos timectomía transesternal para remover el máximo de tejido tímico y grasa del mediastino anterosuperior, con una correcta visualización de las estructuras vasculares de la zona. La presencia de restos de tejido tímico por fuera de la cápsula podría estar relacionada con una evolución menos satisfactoria de los pacientes y tasas menores de remisión.^{2-4,7,10} Concordamos con los autores que opinan que éste debe ser el abordaje de elección para el tratamiento de esta enfermedad.

La morbilidad quirúrgica fue baja, predominando los problemas ventilatorios (necesidad de ventilación mecánica prolongada, atelectasias secundarias a lesión de un nervio frénico y neumonía). Uno de los pacientes con lesión del nervio frénico se recuperó posteriormente con kinesiterapia, correspondiendo probablemente a una lesión por tracción. El otro paciente evolucionó con una parálisis frénica permanente. No hubo mortalidad operatoria. Esto es similar a otras series.^{7,9}

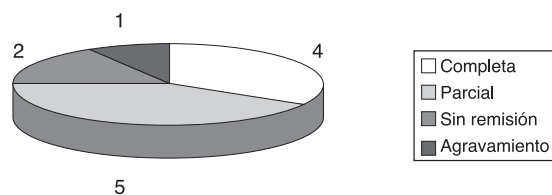


Figura 2. Remisión al año.

El estudio histológico demostró timoma maligno en 2 pacientes y distintos grados de hiperplasia tímica en el resto lo que concuerda con lo publicado sobre las alteraciones tímicas en estos pacientes.^{1,10,11}

Los pacientes con timoma maligno fueron tratados con radioterapia y estaban vivos al año de seguimiento. Uno de ellos presentó fibrosis actínica.

Durante el seguimiento postoperatorio observamos una disminución significativa en la necesidad de medicamentos. Esta se observa desde el primer mes postoperado y continúa en forma progresiva hasta el año.

No observamos una disminución significativa en la etapa clínica en los pacientes. Encontramos tanto pacientes asintomáticos al mes de la intervención como también pacientes con agravamiento de la enfermedad. Sin embargo, estudios mayores han confirmado el efecto beneficioso de la timectomía en esta enfermedad, tanto en una mejoría de la etapa clínica como en una disminución del riesgo de morir.¹⁰⁻¹²

Al primer año de seguimiento observamos una remisión completa en 4 pacientes y remisión parcial en 5. Una paciente falleció por insuficiencia respiratoria en su ciudad de origen al 2^o mes de la intervención y no fue posible obtener datos claros acerca de las circunstancias de su fallecimiento.

Debido a lo pequeño de la muestra, no se encontró relación entre los factores estudiados y el grado de remisión. Estudios con mayor número de pacientes han relacionado el grado de remisión con la duración de los síntomas antes de la intervención, siendo de mejor pronóstico los pacientes intervenidos con menos de 6 meses de enfermedad. También se han obtenido mejores resultados en los pacientes que no presentan timoma. Sin embargo, el factor más importante sería un menor estadio clínico antes de la intervención.^{7,10,11}

CONCLUSIONES

En nuestro centro la timectomía transesternal es un procedimiento con una baja morbilidad

operatoria. Se asocia a una disminución significativa del requerimiento de medicamentos que se evidencia al mes, 6 meses y al año de la intervención.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ragheb S, Lisak R: The thymus and miasthenia gravis. *Chest Surg Clin North Am* 2001; 11: 311-22.
2. Masaoka A, Nagaoka Y, Kotake Y: Distribution of thymic tissue at the anterior mediastinum. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1975; 70: 747-54.
3. Jaretzki A, Wolff M: Maximal thymectomy for myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96: 711-6.
4. Masaoka A: Extended transesternal thymectomy for myasthenia gravis. *Chest Surg Clin North Am* 2001; 11: 369-87.
5. Meyers B, Cooper J: Transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Chest Surg Clin North Am* 2001; 11: 363-8.
6. Cardemil G: Timectomía por videotoracoscopia. *Rev Chil Cir* 2001; 53: 312-5.
7. Mussi A, Lucchi M, Muri L *et al*: Extended thymectomy in myasthenia gravis: a team -work of neurologist, thoracic surgeon and anaesthetist may improve the outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19: 570-5.
8. Olanow CW, Wechsler AS: Surgical management of myasthenia gravis. In: Sabiston DC, Spencer FC: *Surgery of the Chest*, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders & Co 1990.
9. Benavides F: Timectomía transesternal en miasthenia gravis. *Rev Chil Cir* 2000; 52: 135-42.
10. Blossom G, Ernstoff R, Howells G, Bendick P, Clover J: Thymectomy for myasthenia gravis. *Arch Surg* 1993; 128: 855-62.
11. Evoli A, Batocchi AP, Provenzano C, Ricci E, Tonali P: Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis: report of 247 patients. *J Neurol* 1988; 235: 272-6.
12. Papatostas A, Jenkins G, Kornfeld P *et al*: Effects of thymectomy in myasthenia gravis. *Ann Surg* 1987; 206: 79-89.