

Resultado da timectomia em doentes com miastenia gravis*

ROBERTO SAAD JR.¹, CRISTINA CORDEIRO ARRANZ²,
VICENTE DORGAN NETO³, JAQUELINE ARANTES GIANNINI⁴, MÁRCIO BOTTER⁵

O objetivo deste trabalho foi o de mostrar os resultados do tratamento operatório, realizado em 17 doentes portadores de miastenia gravis, no Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo no período de 1985 a 1994. Nove doentes (52,9%) eram do sexo feminino e a média de idade foi de 30,3 anos. Ptose, astenia e diplopia foram os sintomas mais comuns. Outros sintomas incluíram: dispnéia, disfonia, disfagia, dor torácica e emagrecimento. O tempo de evolução médio da doença foi de 17,5 meses (variando de 3 a 96 meses). Os métodos diagnósticos utilizados foram: radiografia de tórax, teste do *Tensilon*, eletroneuromiografia e tomografia computadorizada do tórax. Todos os doentes foram submetidos a timectomia; a via de acesso escolhida foi a esternotomia mediana. O acompanhamento ambulatorial pós-operatório variou de um mês a dez anos. Apenas um doente não retornou ao ambulatório. Remissão ou notável melhora da sintomatologia foi obtida em 12 doentes (75%). Os quatro doentes restantes apresentaram pouca ou nenhuma resposta à timectomia.

(*J Pneumol* 1997;23(4):189-192)

Response to thymectomy in patients with myasthenia gravis

The aim of this study was to analyze the results of 17 patients with myasthenia gravis who, from 1985 to 1994, were submitted to thymectomy at the Medical School of Santa Casa de São Paulo. Nine patients (52.9%) were female and the mean age was approximately 30.3 years. The most usual symptoms were ptoses, weakness, and diplopia. Other symptoms included: dyspnea, dysphonia, thoracic pain and loss of weight. The average development period of the disease was 17.5 months (between 3 and 96 months). The diagnostic methods use were chest X-ray, response to edrophonium chloride (Tensilon), electrophysiologic study and thoracic CT. All patients were submitted to thymectomy through medium sternotomy. Patients were followed up from one month to ten years. Only one patient did not return to the clinic. Twelve patients (75%) achieved good results. The others four patients presented little or no response after thymectomy.

Descritores – Timectomia. Miastenia gravis.

Key words – Thymectomy. Myasthenia gravis.

* Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

1. Professor Livre-Docente, Titular da Disciplina de Cirurgia Torácica.
2. Residente do 3º ano do Departamento de Cirurgia.
3. Professor Mestre, Assistente da Disciplina de Cirurgia Torácica.
4. Mestre da Disciplina de Cirurgia Torácica.
5. Pós-Graduando da Disciplina de Cirurgia Torácica.

Endereço para correspondência – Roberto Saad Jr., Rua dos Ingleses, 524, aptº 5 – Morro dos Ingleses – 01329-000 – São Paulo, SP. Tel. (011) 251-2268.

Recebido para publicação em 6/2/97. Aprovado, após revisão, em 16/6/97.

INTRODUÇÃO

A miastenia gravis é constituída por um distúrbio da função neuromuscular caracterizado por fraqueza e fadiga progressivas, no curso da atividade normal do músculo ou dos músculos comprometidos. É uma doença auto-imune, em que ocorre alteração na junção neuromuscular pela presença de anti-receptor de acetilcolina, impedindo, portanto, a ação normal e fisiológica deste mediador químico⁽¹⁾. Ela só atinge os músculos esqueléticos e voluntários e, entre estes, mais freqüentemente os que apresentam atividade muscular mais contínua: músculos palpebrais e oculomotores, músculos respiratórios (diafragmático), músculos que tomam parte nas expressões fisionômicas, músculos da mastigação e da deglutição.

A miastenia gravis é um processo crônico, de início insidioso ou relativamente agudo. Pode apresentar períodos de

remissão ou crises graves, quando acomete os músculos respiratórios.

Os músculos afetados perdem progressivamente a força contrátil e em prazo relativamente curto ficam exauridos e não mais se contraem, mesmo após repouso prolongado.

Em que pese à importância do tratamento clínico da miastenia gravis, neste trabalho analisaremos apenas os resultados do tratamento operatório. Não existe dúvida de que o tratamento operatório influencia o curso clínico desta doença⁽²⁾. Devido à boa resposta com a cirurgia, a timectomia precoce tem sido reconhecida como procedimento terapêutico de escolha^(3,4). Tradicionalmente, a timectomia tem sido advogada para os doentes com miastenia gravis em sua forma generalizada, com ou sem timoma, e ocasionalmente para doentes com a forma ocular⁽³⁾.

Para alguns autores a via de acesso à timectomia é a trans-cervical^(5,6). Para a maioria, no entanto, a esternotomia parcial ou total é preferida, pois se acredita que o risco da excisão incompleta da glândula seja menor^(1,7).

O objetivo deste trabalho foi o de mostrar os resultados da timectomia, realizada em 17 doentes portadores de miastenia gravis, em sua forma ocular ou generalizada, com ou sem timoma. A via de acesso sempre foi a esternotomia total.

CASUÍSTICA E MÉTODO

Foram 17 doentes acompanhados pelo Grupo de Cirurgia Torácica, admitidos no Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo no período de 1985 a 1994.

Nove eram mulheres (52,9%) e 8, homens (48,1%).

A média de idade foi de 30,3 anos, variando de 15 a 61 anos.

O diagnóstico da miastenia gravis foi baseado na anamnese e no exame físico. Os exames pré-operatórios realizados foram: radiografia de tórax (frente e perfil), teste do *Tensilon* (resposta positiva a injeção endovenosa do cloreto de endrofônio), eletroneuromiografia e tomografia computadorizada de tórax.

O quadro clínico no momento do atendimento variou de 3 a 96 meses. O sintoma mais comum foi ptose palpebral (76,5%), seguido de astenia, diplopia, disfonia, disfagia, dor torácica e emagrecimento.

A radiografia de tórax evidenciou tumor no mediastino anterior em dois doentes (11,7%). O teste de *Tensilon* realizado em quatro doentes foi positivo em todos. A eletroneuromiografia realizada em três doentes evidenciou alteração em apenas um. A tomografia de tórax realizada em todos os doentes revelou alteração em apenas oito deles (47,0%).

Todos os doentes receberam tratamento pré-operatório com drogas anticolinesterásicas: brometo de piridostigmina na dose de 180mg/dia (60mg a cada 8h). Em sete doentes,

além do aumento da dose do anticolinesterásico para 240 mg/dia, foi associado corticóide.

Utilizando a classificação clínica de acordo com Osserman e Genkins⁽⁸⁾, os doentes foram divididos em cinco grupos (tabela 1). Os grupos I, IIA, IIB são classificados como miastenia gravis, forma leve, e os grupos III e IV, miastenia gravis, forma grave. A maioria dos doentes deste estudo estava incluída no grupo IIB. Apenas um doente foi classificado como portador de miastenia gravis grave, correspondendo a 5,9% (tabela 2).

A timectomia foi realizada em todos os doentes e a via de acesso foi a esternotomia mediana, com o objetivo de reti-

TABELA 1
Classificação clínica proposta por Osserman e Genkis

Grupo	
I	Forma ocular, doença limitada ao envolvimento ocular.
IIA	Sintomas leves: fraqueza muscular generalizada sem envolvimento da musculatura respiratória.
IIB	Sintomas moderados: fraqueza muscular significativa com intolerância ao exercício. Pouco ou nenhum envolvimento da musculatura respiratória.
III	Aguda e fulminante: desenvolvimento rápido com envolvimento da musculatura respiratória. Associação com timoma.
IV	Tardia e grave: desenvolvimento de sintomas graves, após dois anos do início da forma ocular.

TABELA 2
Classificação clínica - 17 doentes

Grupo	Número de doentes	%
I	2	11,7
IIA	6	35,2
IIB	8	47,0
III	1	5,9
IV	0	0
Total	17	100

TABELA 3
Resposta à timectomia de acordo com Keynes

Grupo	
A	Remissão de sintomas (assintomático e sem medicação).
B	Boa resposta: redução significativa dos sintomas ou redução de mais de 50% da medicação.
C	Resposta pobre: permanência de alguns sintomas ou redução de menos de 50% da medicação.
D	Sem mudança do quadro clínico.
E	Piora clínica ou morte.

rar totalmente a glândula, o tecido gorduroso que a acompanha e, ainda, a retirada regional da pleura de modo bilateral.

Os doentes foram regularmente acompanhados no Departamento de Cirurgia Torácica da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. A resposta à timectomia foi graduada de acordo com Keynes⁽⁹⁾, segundo a tabela 3.

RESULTADOS

O tempo médio de acompanhamento pós-operatório foi de 45,9 meses (variando de 1 a 120 meses). Apenas um doente desta série não retornou ao ambulatório. O resultado do tratamento, utilizando-se da classificação de Keynes, está na tabela 4.

Doze doentes (75%) obtiveram bom resultado com a timectomia (remissão, redução significativa dos sintomas ou redução de mais de 50% da medicação). Destes, 50% apresentaram remissão total dos sintomas. Os quatro doentes restantes apresentaram pouca resposta à timectomia, correspondendo aos grupos C, D, E de Keynes.

O estudo histológico do timo retirado apresenta-se na tabela 5.

A média etária do grupo de doentes com timoma foi de 48,5 anos e no grupo de doentes sem timomas, de 24 anos. A presença de timoma foi associada à maior gravidade dos sintomas: três doentes (75%) eram do grupo IIB e um, do grupo III.

Nesta série não constatamos complicações e a mortalidade foi de 0%.

TABELA 4
Resposta à timectomia – 16 doentes

Grupo	Número de doentes	%
A	6	37,5
B	6	37,5
C	2	12,5
D	2	12,5
E	0	0
Total	16	100

TABELA 5
Resultado anatomopatológico do timo – 17 doentes

Timo	Número de doentes	%
Normal	1	5,8
Atrofia tímica	2	11,7
Timoma (benigno)	4	23,5
Timite auto-imune	10	58,8
Total	17	100

DISCUSSÃO

Até o momento não existe definida uma estratégia terapêutica ideal para o controle da miastenia gravis, isto é, a combinação ótima do tratamento clínico (drogas anticolinesterásicas, drogas imunossupressoras) e o tratamento operatório. Esse fato justifica-se em função das várias formas de manifestação dessa doença e da dificuldade de realizar estudos controlados. De qualquer modo, os doentes desta série foram inicialmente examinados por neurologistas que, após tratamento clínico adequado, não conseguiram através das drogas já citadas controlar a doença e então indicaram timectomia.

A timectomia como ato operatório vem sendo realizada desde 1936 por Blalock⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Nesse estudo a miastenia gravis acometeu com maior frequência mulheres e a faixa etária foi semelhante em ambos os sexos. Estes dados são idênticos aos da literatura^(4,9). A proporção de doentes com sintomas graves, bem como a associação de timoma com as formas mais graves da doença, é também semelhante ao descrito por outros autores⁽¹³⁻¹⁵⁾. No entanto, a incidência de timomas foi mais elevada. Goldman *et al.*⁽¹⁶⁾ apresentaram incidência de timomas de 4% e Slater *et al.*⁽¹⁷⁾, de 3%, em contraste com esse estudo, cuja incidência de timomas foi de 23,5%.

Embora se reconheça que a timectomia é um procedimento útil para grande número de doentes portadores de miastenia gravis, seu exato papel e qual o momento ideal para indicá-la são ainda controversos, mesmo porque o mecanismo pelo qual a timectomia exerce um efeito benéfico nesses doentes é desconhecido. Muitos autores consideram que a timectomia só está indicada quando falhou o tratamento clínico. Outros a indicam de forma precoce em todos os doentes com a forma generalizada da doença^(1,18,19). Quando se apresenta somente sob a forma ocular, muitos autores postulam que não há lugar para tratamento operatório, porque as manifestações clínicas na maioria das vezes não são incapacitantes o suficiente para justificar um procedimento invasivo e que eventualmente poderá não trazer benefícios para os doentes⁽²⁰⁻²³⁾. De qualquer modo, quando estudamos grandes séries publicadas⁽²⁴⁾, comparando o tratamento clínico exclusivo *versus* o tratamento operatório, verificamos existir vantagem quando se opta pelo tratamento operatório, não só quanto à remissão dos sintomas, mas também quanto ao prognóstico.

Nesta série de doentes operados, 75% deles se beneficiaram, isto é, o resultado operatório permitiu incluí-los nos grupos A e B de Keynes⁽⁹⁾. Dentre estes, dois doentes manifestavam a forma ocular pura, um apresentou remissão total dos sintomas e o outro, redução destes e de 50% da medicação.

Nos quatro doentes restantes que tiveram pouca resposta à timectomia e, portanto, incluídos nos grupos C, D ou E de

Keynes⁽⁹⁾, três deles eram portadores de timomas. Este resultado confirma a experiência da literatura, isto é, a presença de timoma na miastenia gravis é um fator de mau prognóstico da timectomia⁽²⁵⁾.

Estes resultados permitiram-nos concluir que a timectomia está indicada no momento mais precoce possível da miastenia gravis (em comum acordo com os neurologistas) e inclusive nas formas oculares, como aliás já advogam outros autores^(2,26).

REFERÊNCIAS

1. Jaretski A, Penn AS, Youger DS. Maximal thymectomy for myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95:747-757.
2. Papatestas AE, Genkins G, Kornfeld P. Effects of thymectomy in myasthenia gravis. *Ann Surg* 1987;206:79-88.
3. Genkins G. Studies in myasthenia gravis: early thymectomy, electrophysiologic and pathologic conditions. *Am J Med* 1975;58:517-524.
4. Lamartine JA, Marchiori PE, Zambon AA, Scaff M. Thymectomy for myasthenia gravis: evaluation of results in 282 patients. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo* 1992;47:117-119.
5. Donnelly RS, Laquaglia MP, Fabhri B, Hayward M, Florence AM. Cervical thymectomy in the treatment of myasthenia gravis. *Ann R Coll Surg Engl* 1984;66:305-308.
6. Kark AE, Kirschner PA. Total thymectomy by the transcervical approach. *Br J Surg* 1971;58:23-26.
7. Jaretski A, Bethea M, Wolff EA. A rational approach to total thymectomy in the treatment of myasthenia gravis. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1977;120-130.
8. Osserman KE, Genkins G. Studies in myasthenia gravis: review of twenty year experience in over 1200 patients. *Mt Sinai J Med* 1971;38:497-508.
9. Keynes G. Surgery of thymus gland: second thoughts. *Lancet* 1954;1:1197-1202.
10. Blalock A, Mason MF, Morgan FJ, Riven SS. Myasthenia gravis and tumours of the thymic region. Report of a case in which the tumour was removed. *Ann Surg* 1939;110:544-561.
11. Beghi E, Antozzi C, Battochi AP, Cornelio F, Cosi V, Evoli A, Lombardi M, Mantegazza R, Monticelli ML, Piccolo G, Tonali P. Prognosis of myasthenia gravis: a multicenter follow-up study of 844 patients. *J Neurol Sci* 1991;106:213-220.
12. Frist WH, Thirumalai S, Doehring CB. Thymectomy for the myasthenia gravis patient: factors influencing outcome. *Ann Thorac Surg* 1994;57:334-338.
13. Richards K, Simon L, Wong KS. Response to thymectomy in Chinese patients with myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 1994;126:84-87.
14. Nabuo W, Fugioka T. Myasthenia gravis and invasive thymoma. *Eur Neurol* 1993;33:115-120.
15. Oosterhuis HJ. Observations of the natural history of myasthenia gravis and the effect of thymectomy. *Ann N Y Acad Sci* 1981;377:679-690.
16. Goldman AJ, Herman CJR, Klesey JC. Myasthenia gravis and invasive thymoma: a 20 year experience. *Neurology* 1975;1021-1025.
17. Slater G, Papatestas AE, Genkins G. Thymomas in patients with myasthenia gravis. *Ann Surg* 1978;188:171-174.
18. Mathew P, Cuschieri RJ, Jankel HJ. Outcome after thymectomy for myasthenia gravis: a retrospective review. *Scot Med J* 1992;37:103-106.
19. Cooper JD, Al-Jilaihawa AN, Pearson FG. An improved technique to facilitate transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1988;42:242-246.
20. Evoli A, Bathochi AP, Provenzano C, Ricci E, Tonali P. Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis: report of 247 patients. *J Neurol* 1982;235:272-276.
21. Evoli A, Tonali P, Bartoccioni E, LoMonaco M. Ocular myasthenia diagnostic and therapeutic problems. *Acta Neurol Scand* 1988;77:31-35.
22. Hatton PD, Diehl JT, Daly BDT, Rheinlander HF, Johnson H, Scharader JB, Bloom M, Cleveland JR. Trans sternal radical thymectomy for myasthenia gravis: a 15 years review. *Ann Thorac Surg* 1989;838-840.
23. Lanska DJ. Indications for thymectomy in myasthenia gravis. *Neurology* 1990;40:1828-1829.
24. Buckingham JM, Howard FM, Bernatz PE. The value of thymectomy in myasthenia gravis: a computer assisted matched study. *Ann Surg* 1976;184:453-462.
25. Hagen JA, Patterson GA. Surgery of myasthenia gravis. In: Pearson FG, Deslauries J, Ginsberg RJ, Hiebert CA, Martin FM, Urschel HC. *Thoracic Surgery*, 1st ed. Toronto: Churchill Livingstone, 1995;1511-1521.
26. Schumm JF, Wietholter H, Fateh-Moghadam A, Dichgans J. Thymectomy in myasthenia gravis with pure ocular symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:332-339.