

TOMASZ MARJAŃSKI¹, WITOLD RZYMAN¹, MAŁGORZATA BILIŃSKA²,
WOJCIECH ŻUREK¹, BARBARA KWIECIŃSKA³, JAN SKOKOWSKI¹

ROZSZERZONA TYMEKTOMIA W LECZENIU OCZNEJ POSTACI MIASTENII

EXTENDED THYMECTOMY IN THE TREATMENT OF OCULAR MYASTHENIA GRAVIS

¹ Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej AM w Gdańsku.

kierownik: prof. dr Jan Skokowski.

² Katedra i Klinika Neurologii AM w Gdańsku.

kierownik: dr hab. Walenty Nyka

³ Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii

Katedry Anestezjologii i Intensywnej Terapii AM w Gdańsku

kierownik: dr hab. Maria Wujtewicz

Celem pracy była ocena wyników leczenia ocznej postaci miastenii (ocular myasthenia gravis OMG). W latach 1995 – 2002 z powodu OMG operowano 7 chorych. U wszystkich chorych wykonano rozszerzoną tymektomię przez całkowite podłużne przecięcie mostka. Obserwacją objęto wszystkich chorych. W okresie obserwacji nie było zgonów. Jedna pacjentka była reoperowana z powodu krwawienia. We wczesnym okresie pooperacyjnym u żadnego z chorych nie wystąpiła niewydolność oddechowa. W dniu wypisu 4 chorych odczuwało poprawę stanu klinicznego. W obserwacji odległej 2 chorych pozostawało bez objawów klinicznych miastenii i nie przyjmowało żadnego leczenia. Dwóch chorych nie odczuło poprawy. U żadnego chorego nie obserwowano pogorszenia.

Myasthenia gravis (MG) jest chorobą autoimmunologiczną, której patomechanizm polega na produkcji w tkance grasicy autoprzeciwciał skierowanych przeciwko receptorom acetylcholine w błonie postsynaptycznej złącza nerwowo-mięśniowego (AChRAB – *antiacetylcholine receptor antibody*). Dominującym objawem MG jest postępująca nużliwość mięśni szkieletowych. Często jednym z pierwszych objawów jest jedno- lub obustronne opadanie powiek oraz podwójne widzenie wynikające z osłabienia siły mięśni poruszających gałką oczną. Diagnostyka MG opiera się na badaniu klinicznym, które ujawnia zjawisko tzw. apokamnozy mięśni (nużliwość mięśni podczas powtarzanego wysiłku fizycznego), teście farmakologicznym

(uzyskanie szybkiej poprawy klinicznej po podaniu edrofonium), badaniach biochemicznych (oznaczanie poziomu AChRAB w surowicy) oraz elektrofizjologicznych (elektrostymulacyjna próba męczliwości mięśni).

Zgodnie z klasyfikacją Ossermana, przyjęto wyróżniać dwa główne typy choroby: oczny (typ I) i uogólniony (typ II). Kryterium kwalifikującym chorych do poszczególnych typów miastennii są wyłącznie objawy kliniczne. Męczliwość mięśni gałek ocznych jest najczęściej spotykanym objawem klinicznym w MG i u znacznej liczby pacjentów są to pierwsze objawy choroby. U części chorych, pomimo leczenia farmakologicznego (leki cholinergiczne i immunosupresyjne) choroba postępuje, doprowadzając do osłabienia innych mięśni, w tym mięśni opuszkowych, a w zaawansowanych stadiach także oddechowych.

Szanse uzyskania poprawy lub nawet długotrwałej, pełnej remisji objawów MG daje tymektomia – wycięcie całej grasicy. Zalecane jest uzupełnienie jej o wycięcie tłuszczu z śródpiersia przedniego, zawierającego niejednokrotnie ektopowe ogniska utkania grasicy [3]. Pełny wgląd w śródpiersie uzyskuje się z dostępu przez całkowite podłużne przecięcie mostka [6].

Chirurgiczne leczenie ocznej postaci miastennii (*ocular myasthenia gravis* – OMG) budzi liczne kontrowersje wynikające z relatywnie nieznacznie nasilonych, nie zagrażających życiu objawów klinicznych w stosunku do obciążonego ryzykiem, rozległego zabiegu operacyjnego mogącego doprowadzić do niewydolności oddechowej. Ryzyko niewydolności oddechowej zwiększają stosowane w czasie znieczulenia leki anestetyczne. W wielu przypadkach w okresie pooperacyjnym pojawia się konieczność zapewnienia skutecznej wentylacji i skutecznego odkrzyszczania wydzieliny. Niejednokrotnie, niezbędne jest prowadzenie oddechu zastępczego w oddziale intensywnej terapii. Z drugiej strony, radykalny zabieg operacyjny daje szansę przerwania postępu choroby, a leczenie chirurgiczne w jej początkowym stadium, a takim jest OMG, zwiększa szansę uzyskania całkowitej remisji [16].

Celem pracy była ocena wyników leczenia siedmiu pacjentów operowanych z powodu OMG i porównanie wyników ośrodka gdańskiego z innymi doniesieniami.

MATERIAŁ I METODY

W latach 1995 i 2002 operowano 7 pacjentów z oczną postacią MG objawiającą się jedynie opadaniem powiek (*ptosis*) i podwójnym widzeniem (*diplopia*) (I stopień wg klasyfikacji Ossermana). Nie analizowano wyników leczenia chorych z objawami nużliwości innych mięśni, poza mięśniami gałki ocznej, zakwalifikowanymi w bardziej zaawansowanych stadiach choroby. Dokumentację medyczną operowanych chorych przeanalizowano retrospektywnie. Wszyscy chorzy zostali wezwani na badanie kontrolne, w którym ponownie oceniono dane z wywiadu uzyskanego przed zabiegiem oraz stan chorego po operacji. Wszyscy chorzy przed zabiegiem byli diagnozowani i konsultowani w Poradni Miastennicznej AM w Gdańsku. Rutynowa diagnostyka przed zabiegiem obejmowała oznaczanie poziomu przeciwciał przeciw receptorom cholinergicznym, próbę elektromiograficzną, tomografię komputerową klatki piersiowej oraz szczegółowe badanie kliniczne. Wskazaniem do zabiegu był wieloletni przebieg choroby z koniecznością zwiększania dawek leków, a w 2 przypadkach: pacjent P.R. lat 16 i pacjentka S.M. lat 22, gwałtowny przebieg choroby z bardzo nasiloną apokamnozą mięśni okoruchowych. Wszyscy chorzy byli poddani rozszerzonej tymektomii z dostępu przez podłużne, całkowite przecięcie mostka, polegającej na wycięciu gruczołu grasicy wraz z otaczającym tłuszczem śródpiersia przedniego.

WYNIKI

Ocenę wyników leczenia przeprowadzano dwukrotnie. W dniu wypisu stosując następujące kryteria oceny stanu chorego: pogorszenie, bez zmian i poprawa oraz podczas kontroli w Poradni Miastenicznej, według klasyfikacji Simpsona (tabela I).

Tab. I

Klasyfikacja Simpsona

Simpson's classification

Klasa / Class	Objawy kliniczne / Clinical symptoms
Całkowita remisja Complete remission	Bez objawów i bez leków No symptoms, no medicaments
Remisja objawowa Symptomatic remission	Bez objawów, przyjmowanie leków cholinergiczných No symptoms with admission of cholinergic drugs
Znaczna poprawa Significant improvement	Remisja objawów przy zmniejszeniu dawek leków Remission of symptoms with reduced doses of medicaments
Nieznaczna poprawa Slight improvement	Remisja objawów przy utrzymaniu dawek leków Remission of symptoms with the same doses of medicaments
Bez zmian No changes	Bez zmian w stanie klinicznym. No changes in clinical state
Pogorszenie Deterioration	Pogorszenie stanu i/lub zwiększenie dawek leków. Deterioration and/or increased doses of medicaments

Obserwacją w okresie pooperacyjnym zostali objęci wszyscy chorzy. Średni czas obserwacji wyniósł 42 miesiące (mediana 36 miesięcy, 14 – 78 miesięcy).

Wszyscy pacjenci w okresie objawowym przyjmowali leki cholinergiczne, a 2 chorych z powodu szybko narastających objawów – pacjent P.R. lat 16 lub z powodu oporności na leczenie – pacjentka K.E. 46 lat przyjmowali steroidy. Szczegółowa charakterystyka chorych zamieszczona jest w tabeli II.

Bezpośrednio po zabiegu tymektomii wszyscy chorzy przebywali przez 24 godziny w Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii celem obserwacji w kierunku niewydolności oddechowej. W okresie pooperacyjnym u żadnego chorego nie zaszła konieczność przedłużenia intubacji poza okres śródoperacyjny, wdrożenia wentylacji mechanicznej czy wykonania tracheostomii.

W okresie obserwacji nie było zgonów. Jedna pacjentka – K.E. lat 46 w okresie pooperacyjnym była reoperowana z powodu krwiaka śródpiersia i jamy opłucnej.

Tab. II

Chorzy operowani z powodu ocznej postaci miastonii

Patients operated due to ocular myasthenia gravis

Lp. Patient number	Pacjent, wiek, płeć Patient, age, gender	Czas trwania objawów (miesiące) Duration of symptoms	Rozpoznanie histopatologiczne Histopathological diagnosis	Odpowiedź na leczenie w dniu wypisu Results at discharge	Odpowiedź na leczenie w ob- serwacji odległej (klasyfikacja Simpsona) Long-term results (Simpson's classification)	Okres obserwacji (miesiące) Time of observation (months)
1	KM, 21, K	24	Przerost grasicy Hyperplasia thymi	Bez zmian No changes	Bez zmian No changes	36
2	PR, 16, M	6	Przetrwała grasica Thymus per- sistens	Bez zmian No changes	Bez zmian No changes	28
3	SM, 22, K	5	Przerost grasicy Hyperplasia thymi	Poprawa Improvement	Remisja całkowita Complete remis- sion	27
4	WE, 40, K	60	Przetrwała grasica Thymus per- sistens	Poprawa Improvement	Remisja objawowa Symptomatic remission	50
5	WD, 32, M	204	Przetrwała grasica Thymus per- sistens	Poprawa Improvement	Nieznaczna poprawa Slight improvement	61
6	BJ, 26, K	16	Przetrwała grasica Thymus per- sistens	Poprawa Improvement	Remisja całkowita Complete remission	14
7	KE, 46, K	72	Przetrwała grasica Thymus persistens	Bez zmian No changes	Znaczna poprawa Significant im- provement	78

DYSKUSJA

Rozszerzona tymektomia z dostępu przez całkowite podłużne przecięcie mostka jest skutecznym, choć wciąż kontrowersyjnym sposobem leczenia OMG. Szczególne wątpliwości

budzi znalezienie wskazań do sternotomii w chorobie, której objawy kliniczne są stosunkowo nieznacznie nasilone i nie stanowią, w momencie kwalifikowania do zabiegu, zagrożenia dla życia. Niemniej jednak, ze względu na postępujący charakter choroby ważne jest określenie ryzyka uogólnienia i przerwanie jej poprzez radykalny zabieg. Wydaje się, że nie ma obecnie pewnej metody diagnostycznej pozwalającej wyodrębnić pacjentów, u których dojdzie do zajęcia innych mięśni poza mięśniami gałki ocznej [22]. Przyjmuje się, że OMG połączona z nieprawidłowym obrazem śródpiersia w badaniu tomokomputerowym, mogący sugerować podejrzenie procesu rozrostowego jest bezwzględny wskazaniem do zabiegu [9, 22, 23]. Niektórzy autorzy ograniczają wskazania do zabiegu jedynie u chorych, u których w wyniku wykonanych prób klinicznych wykazano mniejsze prawdopodobieństwo uogólnienia choroby [9]. Bardziej zasadne wydaje się kwalifikowanie do zabiegu pacjentów, u których dolegliwości związane z OMG nie ustępują, pomimo terapii immunosupresyjnej, a nasilenie dolegliwości utrudnia codzienne funkcjonowanie [23].

Niektórzy autorzy, z założenia dyskwalifikują z leczenia operacyjnego chorych na OMG [1, 7, 8]. Wielu autorów podkreśla jednak, że zabieg daje wysoki odsetek remisji całkowitych wahający się od 17 do 75% [4, 10, 12, 15, 20]. Wyniki innych badań potwierdzają, że chociaż w wyniku leczenia operacyjnego miastennii nie było remisji całkowitych, to jednak zdecydowana większość chorych odczuwała poprawę, a u nikogo nie doszło do progresji choroby [19, 24]. Radykalne operacyjne leczenie MG daje szansę poprawy w wieloletnim okresie obserwacji [10, 11]. U naszych chorych leczonych z powodu OMG (2 z 7) uzyskano około 30% całkowitych remisji co koresponduje z wynikami innych badaczy [6, 11, 15]. Według Masaoki wydłużenie okresu obserwacji spowoduje prawdopodobnie, że jeszcze więcej chorych odniesie korzyść z leczenia operacyjnego [10]. Fakt, że u żadnego operowanego chorego nie doszło do pogorszenia stanu neurologicznego, przemawia za wczesnym kwalifikowaniem pacjentów do leczenia operacyjnego.

Bardzo dobre wyniki leczenia MG poprzez rozszerzoną tymektomię [6, 7, 10, 12, 13, 14, 17] są możliwe dzięki doskonałemu wglądowi w śródpiersie uzyskiwanemu dzięki podłużnemu przecięciu mostka, co pozwala na szerokie usunięcie tłuszczu śródpiersia przedniego, który nawet w 91% przypadków zawiera ektopowe ogniska utkania grasicy [30]. Niektórzy chirurdzy ze względu na nieznaczne nasilenie objawów w OMG decydują się na mniej rozległe metody leczenia operacyjnego, takie jak na przykład rozszerzona przeziębna tymektomia czy techniki endoskopowe. Wartość obu tych technik jest dyskutowana, lecz oceniana przez wielu autorów jako równorzędna w stosunku do wycięcia grasicy przez sternotomię [18, 21].

Argumentem przemawiającym za wczesnym kwalifikowaniem do zabiegu operacyjnego chorych na OMG (I stadium zaawansowania choroby według klasyfikacji Ossermana) jest niewielki odsetek niewydolności oddechowej, we wczesnym okresie pooperacyjnym. Natomiast autorzy przedstawiający wyniki leczenia, drogą rozszerzonej tymektomii, u pacjentów w zaawansowanych stadiach choroby, obserwowali konieczność stosowania przedłużonej intubacji, wentylacji mechanicznej czy tracheostomii [4, 5, 7, 14]. Nie wystąpienie niewydolności oddechowej w badanej, niewielkiej grupie chorych, wskazuje, że wczesny stopień zaawansowania choroby może sprzyjać bezpiecznemu przeprowadzeniu chorych przez bezpośredni okres pooperacyjny.

Pomimo, że niektórzy autorzy rolę chirurgii w leczeniu ocznej postaci miastennii ograniczają jedynie do zabiegów plastycznych, redukujących opadanie powiek [2], naszym zdaniem, pomimo rozległości operacji, rozszerzona tymektomia powinna być rutynowym zabiegiem stosowanym we wszystkich postaciach miastennii.

WNIOSKI

1. Rozszerzona tymektomia jest bezpieczną i skuteczną metodą leczenia ocznej postaci miastonii.
2. U chorych operowanych z powodu ocznej postaci miastonii istnieje małe ryzyko wystąpienia niewydolności oddechowej w okresie pooperacyjnym.

PIŚMIENNICTWO

1. Beekman R., Kuks J. B., Oosterhuis H. J.: Myasthenia gravis: diagnosis and follow-up of 100 consecutive patients. *J Neurol.* 1997, 244, 112. – 2. Evoli A., Tonali P., Bartoccioni E., Lo Monaco M.: Ocular myasthenia: diagnostic and therapeutic problems. *Acta Neurol Scand.* 1988, 77, 31. – 3. Fukai I., Funato Y., Mizuno T., Hashimoto T., Masaoka A.: Distribution of thymic tissue in the mediastinal adipose tissue. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991, 101, 1099. – 4. Gedliczka O., Drózd W., Otto T., Hausmanowa-Petrusewicz I.: Wpływ usunięcia grasicy na przebieg myasthenia gravis. *Pol. Prz. Chir.* 1994, 66, 317. – 5. Gracey D. R., Divertie M. B., Howard F. M. Jr, Payne W. S.: Postoperative respiratory care after transsternal thymectomy in myasthenia gravis. A 3-year experience in 53 patients. *Chest.* 1984, 86, 67. – 6. Jaretzki A. 3rd, Penn A. S., Younger D. S., Wolff M., Olatte M. R., Lovelace R. E., Rowland L. P.: „Maximal” thymectomy for myasthenia gravis. Results. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1988, 95, 747. – 7. Kas J., Kiss D., Simon V., Svastics E., Major L., Szobor A.: Decade-long experience with surgical therapy of myasthenia gravis: early complications of 324 transsternal thymectomies. *Ann. Thorac. Surg.* 2001, 72, 1691. – 8. Listewnik M. J. Odległe wyniki operacyjnego leczenia miastonii. *Wiad. Lek.*, 1982, 35, 947. – 9. Lucchi M., Mussi A., Ricciardi R., Angeletti C. A.: Thymectomy in ocular myasthenia gravis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003, 125, 740. – 10. Masaoka A., Yamakawa Y., Niwa H., Fukai I., Kondo S., Kobayashi M., Fujii Y., Monden Y.: Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: a 20-year review. *Ann. Thorac. Surg.* 1996, 62, 853.
11. Nakamura H., Taniguchi Y., Suzuki Y., Tanaka Y., Ishiguro K., Fukuda M., Hara H., Mori T.: Delayed remission after thymectomy for myasthenia gravis of the purely ocular type. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1996, 112, 371. – 12. Nussbaum M. S., Rosenthal G. J., Samaha F. J., Grinvalsky H. T., Quinlan J. G., Schmerler M., Fischer J. E.: Management of myasthenia gravis by extended thymectomy with anterior mediastinal dissection. *Surgery.* 1992, 112, 681. – 13. Nyka W. M., Skokowski J., Banecka-Majkutewicz Z.: *Pol. Tyg. Lek.* 1995, 50, 24. – 14. O’Riordan J. I., Miller D. H., Mottershead J. P., Pattison C., Hirsch N. P., Howard R. S.: Thymectomy: its role in the management of myasthenia gravis. *Eur. J. Neurol.* 1998, 5, 203. – 15. Roberts P. F., Venuta F., Rendina E., De Giacomo T., Coloni G. F., Follette D. M., Richman D. P., Benfield J. R.: Thymectomy in the treatment of ocular myasthenia gravis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2001, 122, 562. – 16. Rzyman W., Skokowski J., Marjański T., Walczak A., Szymanowska A., Bilińska M.: Znaczenie usunięcia grasicy u chorych na myasthenia gravis. *Pol. Merk. Lek.* 2005, 18, 41. – 17. Rzyman W., Skokowski J., Szymanowska A., Bilińska M.: Znaczenie usunięcia grasicy u chorych na miastenia gravis. *Ann. Acad. Med. Gedan.* 1999, 29, 75. – 18. Savchenko M., Wendt G. K., Prince S. L., Mack M. J.: Video-assisted thymectomy for myasthenia gravis: an update of a single institution experience. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002, 22, 978. – 19. Schulze W., Laczkovics A., Richter J., Sindern E.: Thymektomie bei Myasthenia gravis – eine Standortanalyse. *Chirurg.* 1998, 69, 1345. – 20. Schumm F., Wietholter H., Fateh-Moghadam A., Dichgans J.: Thymectomy in myasthenia with pure ocular symptoms. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1985, 48, 332.
21. Shrager J. B., Deeb M. E., Mick R., Brinster C. J., Childers H. E., Marshall M. B., Kucharczuk J. C., Galetta S. L., Bird S. J., Kaiser L. R.: Transcervical thymectomy for myasthenia gravis achieves results comparable to thymectomy by sternotomy. *Ann. Thorac. Surg.* 2002, 74, 320. – 22. Sommer N., Sigg B., Melms A., Weller M., Schepelmann K., Herzau V., Dichgans J.: Ocular myasthenia gravis: response to long-term immunosuppressive treatment. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1997, 62, 156.

– 23. Strugalska H. Postępy w diagnostyce i leczeniu miastonii. *Ter. i Leki* 1992, 42, 205. – 24. Tutaj A., Tomczykiewicz K., Domżał T., Plachta H., Kott M., Obara A., Twarkowski P., Kadłubowski A.: Wczesne wyniki tymektomii w miastonii (doniesienie wstępne). *Lek. Wojsk.* 1997, 9, 488.

T. Marjański, W. Rzyman, M. Bilińska, W. Żurek, B. Kwiecińska, J. Skokowski

EXTENDED THYMECTOMY IN THE TREATMENT OF OCULAR MYASTHENIA GRAVIS

Summary

Myasthenia gravis is an autoimmune disease. Isolated symptoms of ocular myasthenia gravis (OMG) are ptosis and diplopia. Indications for surgical treatment of OMG remain controversial.

The aim of the study was to evaluate results of surgical treatment of OMG.

Between 1995 and 2002 in the Department of Thoracic Surgery Medical University's of Gdansk 7 patients were operated for OMG. All patients underwent extended thymectomy through median sternotomy. There were no deaths in the postoperative period. One patient was reoperated due to bleeding. In the early postoperative period none of the patients developed respiratory insufficiency. On the day of discharge 4 patients improved. In long term follow up 2 patients had complete remission and 2 patients had no changes in neurological state but nobody deteriorated.

Extended thymectomy is safe and sufficient treatment of OMG. The risk of respiratory insufficiency in early postoperative period is low.

Adres: lek. Tomasz Marjański
Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej AMG
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk