

EVALUAREA REZULTATELOR POSTOPERATORII ALE TIMECTOMIEI TORACOSCOPICE ÎN MIASTENIA GRAVIS

Igor Maxim

Secția chirurgie toracică, IMSP „Spitalul Clinic Republican”

Summary

Evaluation of postoperative outcome after thoracoscopic thymectomy in myasthenia gravis

Background. Myasthenia gravis is an autoimmune disease. Thymectomy is a therapeutic option with benefits proved in many clinical studies. Improvement of symptoms appears progressively during the 10-years period postoperatively.

Material and methods. Postoperative outcome in 94 patients treated in our center between 2003 and 2009 was analyzed accordingly to the Clinical Research Standards proposed by the Myasthenia Gravis Foundation of America. All patients were operated using minimally-invasive thoracoscopic approach. Results of the treatment were compared to those presented in other studies using different surgical techniques.

Results. The left thoracoscopic approach was used in 85 patients, the right-side approach – in 9 patients. Postoperative lethality was zero. Complete remission was obtained in 33,5 % patients at 3 years of follow-up and in 48,3 % - at 5 years. The positive prognostic factors were age under 40 years and the short period from the onset of the disease (less than 12 months).

Conclusions. Thoracoscopic thymectomy in myasthenia gravis can be performed with safety and efficacy comparable to those of open procedures. Minimally-invasive technique permits to widen the indications for thymectomy in myasthenia gravis. The optimal postoperative results can be achieved through the scrupulous selection of patients.

Rezumat

Introducere. Miastenia gravis este o boala autoimună. Timecotomia reprezintă o opțiune terapeutică cu eficacitatea confirmată în multe studii clinice. Starea pacienților se ameliorează progresiv pe parcurs la 10 ani postoperator.

Material și metode. Au fost înregistrate rezultatele postoperatorii la 94 pacienți operați pe parcursul perioadei 2003-2009. Toate intervențiile au fost efectuate aplicând tehnica mini-invazivă toracoscopică. Datele obținute au fost analizate conform standardelor de cercetare clinică recomandate de Myasthenia Gravis Foundation of America. Criteriul principal a fost obținerea remisiei complete și stabile. Rezultatele tratamentului au fost comparate cu cele obținute în alte centre utilizând alte tehnici de timectomie.

Rezultate. Din totalul pacienților 85 au fost operați prin abord toracoscopic stâng și 9 - prin abord toracoscopic drept. Au fost înregistrate 3 cazuri de conversie la toracotomie. Mortalitatea postoperatorie a fost nulă. Remisia completă a fost obținută la 33,5 % dintre pacienți la 3 ani de supraveghere și 48,3 % la 5 ani. Factorii de pronostic favorabil pentru evoluție postoperatorie este vârstă tânără a pacienților (sub 40 ani) și durata de mai puțin de 12 luni după debutul simptomelor miasteniei.

Concluzii. Timecotomia toracoscopică este o metoda efectivă și sigură de tratament al miasteniei gravis comparabilă după rezultate cu procedeele deschise. Tehnica mini-invazivă de timectomie permite lărgirea indicațiilor pentru tratamentul chirurgical în miastenia gravis. Pentru obținerea rezultatelor postoperatorii optime este necesară selecția scrupuloasă a pacienților.

Introducere

Substratul patogenetic al miasteniei gravis (MG) este afectarea sinapsei neuromusculare. MG este o patologie autoimună în care dereglările neuromusculare sunt induse de anticorpii circulanți contra receptorilor acetilcolinici (nAChR) localizați la nivelul postsinaptic al joncțiunii neuromusculare [1]. Aproximativ 80-90% din pacienți cu MG au titruri detectabile de anticorpi contra nAChR [2]. Recent a fost descoperit alt mecanism patogenetic: autoanticorpii contra

proteinei MuSK (kinaza musculară specifică), care de asemenea este un receptor la nivelul joncțiunii neuromusculare [3]. Acest receptor este activat de agrin produs în axonul neuronal. Acest grup de pacienți cu MG nu au timome sau hiperplazii timice.

Clinic MG se manifestă printr-o fatigabilitate excesivă și deficit al musculaturii striate ce apare la efort și se recuperează total sau parțial în repaos sau sub acțiunea substanțelor anticolinesterazice. Boala de obicei nu are caracter progresiv, tipică este o evoluție ondulantă cu exacerbări și ameliorarea simptomelor peste 3-5 ani. A fost descrise atât remisii spontane, cât și exacerbări severe cu paralizia musculaturii respiratorii care poate duce la deces.

Tratamentul medical include utilizarea preparatelor anticolinesterazice, imunosupresoarelor, plasmaferezei și gammaglobulinelor care blochează anticorpii circulanți. Rata de remisie clinică completă stabilă (RCS) la utilizarea tratamentului medicamentos nu este mai mare de 15% [4].

Relația între glanda timică și MG pentru prima dată a fost demonstrată în 1901, dar numai în 1939 Alfred Blalock efectuat prima timentomie în MG cu rezultatul benefic [5]. Din acest moment timentomia a devenit o procedura acceptată pentru tratamentul MG cu posibilitatea obținerii RCS în aproximativ 80 % conform majorității studiilor publicate [6-8]. O metaanaliză publicată de Gronseth și Baronh în 2000 care a inclus 8490 cazuri de MG tratată prin timentomie arată că pacienții timentomizați au o șansă mai mare să obțină o RCS, să devină asimptomatici sau cel puțin să prezinte o ameliorare clinică în comparație cu cei tratați medicamentos [9]. Rezultatele timentomei se observă la un timp de la intervenția chirurgicală. RCS este observată la 5-22% dintre pacienți în primul an și ajunge până la 80% numai la 7-10 ani [10]. În prezent rămân discutabile selecția pacienților și indicațiile pentru intervenția, abordul chirurgical și gradul necesar de disecția mediastinală.

Scopul acestei lucrări este analiza rezultatelor obținute într-un grup de 94 pacienți supuși timentomiei videotoroscopice utilizând recomandările pentru studii clinice propuse de Fundația Americană pentru Miastenia Gravis (MGFA) [11]. Cuantificarea gradului de îmbunătățire clinică după timentomie în termenii elaborați de MGFA permite compararea tehnicii operatorii folosite cu datele altor autori, care preferă abordul deschis sau exerează mai amplă a țesutului timic.

Material și metode

În perioada 2003-2009 în secția Chirurgie Toracică, clinicii Facultății de Perfecționare a Medicilor a USMF „Nicolae Testemițanu” au fost efectuate 94 timentomii videotoroscopice la pacienții cu MG. De la pacienții incluși în studiu a fost obținut acordul informat privind natura inovatorie a procedurii, alternativele existente, riscurile și complicațiile posibile. Toți pacienții cu MG au fost investigați și tratați în prealabil la Institutul de Neurologie și Neurochirurgie. Diagnosticul de MG a fost bazat pe examenul clinic neurologic, răspunsul pozitiv la test cu prozerina sau tensilon, rezultatele tipice electromiografice și în unele cazuri prin demonstrarea prezenței anticorpilor contra aAChR. În comun cu medicul neurolog am stabilit indicațiile pentru tratamentul chirurgical: MG generalizată persistentă pe fondul tratamentului medicamentos și MG oculară persistentă pe fondul tratament medicamentos asociată cu timom diagnosticat la computer tomografie. Tratamentul chirurgical a fost aplicat doar pacienților cu MG cu o vârstă cuprinsă între 18 și 70 ani. Evoluarea preoperatorie a constat în radiografie toracică frontală și laterală, computer tomografie toracică, precum și probele funcționale respiratorii (capacitatea vitală și forța maximă expiratorie înainte și după administrarea de inhibitor de acetilcolinesterază).

Tehnica operatorie. În toate cazurile a fost utilizată tehnica de timentomie videotoroscopică „clasică” care presupune abordul transtoracic unilateral cu înlăturarea țesutului timic vizualizat (lobii cervico-mediastinali) și a cantității variabile de țesut adipos din mediastinul anterior. Inițial a fost folosit abordul pe partea dreaptă. După primele 8 operații am trecut la abordul toracosopic stâng, care este mai comod și a fost folosit în continuare, dar în general, în alegerea abordului ne orientăm după aspectul timusului pe imagine computer

tomografică.

Din grupul inițial de 94 pacienți la care a fost practică timectomia toracoscopică pentru acest studiu am exclus:

- pacienții la care rezultatul histopatologic a fost de timom (16 pacienți);
- pacienții a căror supraveghere nu a fost posibilă (10 pacienți);
- pacienții operați recent cu urmărirea postoperatorie sub 12 luni (5 pacienți).

Astfel din lotul total de 94 pacienți am putut analiza rezultatele postoperatorii numai pentru 63 pacienți cu MG fără timom observați postoperator mai mult de 12 luni. Pacienții cu timom au fost excluși din acest studiu deoarece în aceste cazuri rezultatele la distanță sunt influențate și de alți factori în afara de cel chirurgical cum ar fi histologia tumorii, gradul de invazie, tratamentele complementare (radio- sau chimioterapia). Pacienții operați recent sub 12 luni, au fost excluși datorită modalității de evaluare impusă de MGFA, în care factorul cel mai important de evaluare clinică – RCS se calculează la 12 luni de la momentul intervenției chirurgicale.

Pacienții au fost repartizați conform clasificării clinice MGFA în funcție de stadiul clinic al puseului de intensitate maximă. Severitatea patologiei pentru fiecare pacient a fost determinată preoperator utilizând scorul cantitativ QMG (după recomandările MGFA). Acest scor a fost recalculat la 12 luni după intervenție cu reevaluare la fiecare 6 luni în timpul perioadei de observație. Rezultatele tratamentului au fost apreciate utilizând clasificarea statului postintervenție (MGFA): RCS, remisia farmacologică și manifestări minimale (MM-0 până la MM-3). Ameliorarea stării (AS) postintervenție a fost constatată la persistența simptomelor cu scăderea scorului QMG cu 4 puncte și mai mult, starea fără schimbări clinice (FS) – la persistența simptomelor cu scăderea scorului QMG cu < 4 puncte, agravare (Ag) – creșterea scorului QMG cu 3 puncte și mai mult după intervenție. De asemenea a fost studiată influența unor variabile asupra rezultatelor tratamentului: vârsta, sexul pacientului, durata patologiei și boli concomitente.

Toți pacienții au ajuns la intervenție chirurgicală cu un scor mai mic decât inițial sub acțiunea tratamentului medicamentos. Tratamentul perioperator a constat în medicație anticolinesterazică, corticoterapie și medicație imunomodulatoare. Pacienții cu simptomatologie severă, cu risc crescut de insuficiență respiratorie postoperatorie au fost supuși plasmaferezei (3 pacienți). Momentul intervenției chirurgicale a fost ales împreună cu medicul neurolog, timectomia fiind doar o verigă în tratamentul multimodal al MG.

După externare pacienții au fost examinați la intervale diferite; durata medie de observație fiind 3,2 ani.

Analiza statistică a datelor obținute a fost efectuată utilizând testul exact Fisher și ANOVA uni- și multivariată. O valoare a p-ului mai mică de 0,05 a fost considerată ca fiind semnificativă.

Rezultate

Lotul analizat a fost alcătuit din 11 bărbați (17,7 %) și 52 femei (82,5 %), cu vârsta între 18 și 62 ani. Media de vârstă la momentul operației a fost 29,06 cu diferență fără semnificație statistică între ($p=0,2$) între bărbați și femei. Durata medie a afecțiunii a fost de 21,20 luni, variind mult în cadrul grupului dar fără diferență semnificativă legată de sex.

Conform clasificării clinice MGFA din cei 63 pacienți:

- 4 (6,3 %) pacienți se aflau în stadiul I,
- 12 (19,04 %) pacienți se aflau în stadiul IIa,
- 17 (26,98 %) pacienți se aflau în stadiul IIb,
- 13 (20,63 %) pacienți se aflau în stadiul IIIa,
- 12 (19,04 %) pacienți se aflau în stadiul IIIb,
- 5 (7,94%) pacienți se aflau în stadiul IV.

Toți 63 pacienții incluși în studiu a fost operați prin abord toracoscopic stâng fără conversie la toracotomie. Mortalitatea a fost nulă, iar morbiditatea 6,35% (4 pacienți): 3 cazuri

de criza miastenică postoperatorie cu nesar de suport ventilator prelungit 3-10 zile; 1 caz de hemotorace, care a necesitat reintervenția de urgență și a dus la la necesitatea de hemotransfuzii și creșterea duratei de spitalizare (10 zile) și aflării în secția terapie intensivă (4 zile).

Durata medie a intervenției chirurgicale a fost de 90 ± 40 minute. Durata medie de spitalizare a fost 5,3 zile. Examenul histologic al pieselor de exereză a arătat timus hiperplastic în 77,35% dintre cazuri, timus involuat sau degenerat lipomatos în 15,62 % și timus normal în 7,03 % dintre pacienții operați.

La finele studiului RCS a fost obținută la în total la 18 (28,57 %) pacienți: 2 bărbați și 16 femei. Dinamica stabilirii RCS este prezentată în Figura 1. Procentul de RCS la sfârșitul primului an după intervenția chirurgicală a fost de 7 %, dar a crescut la 18,1 % la sfârșitul celui de al doilea an. Procentul de RCS crește apoi brusc la sfârșitul celui de al treilea an la 33,5 % și continuă să crească până la 48.3 % la 5 ani de supraveghere.

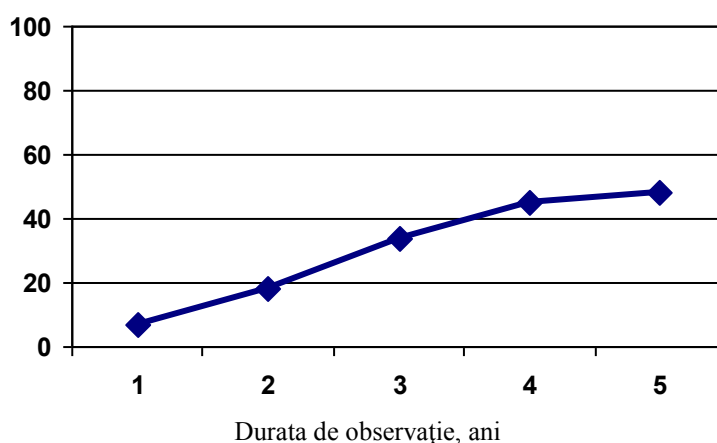


Figura 1. Rata RCS la pacienții din grupul de studiu pe parcursul perioadei de observație (5ani)

Ameliorarea stării a fost înregistrată la 42 (66,67 %) pacienți. La 2 pacienți (3,17 %) conform criteriilor noastre (micșorarea scorului QMG ≥ 4 puncte) starea nu s-a modificat după timectomie și la un pacient (1,59 %) a fost constatată agravarea simptomelor MG în perioada postintervenție. Ameliorarea generală a stării pacienților (RCS + AS) a fost demonstrată la 95,23 % pacienți.

Analiza rezultatelor tratamentului chirurgical în dependența de stadiul clinic al MG a demonstrat că majoritatea pacienților care au realizat RCS până la finalul studiului se aflau în stadiile I, IIa și IIb a bolii (Tabelul 1). Analiza statistica a datelor a demonstrat scăderea ratei de succes terapeutic cu creșterea stadiului MGFA ($p < 0,05$).

Tabelul 1. Statutul postintervenție la finele studiului în dependență de stadiul clinic MGFA până la timectomie.

| Stadiul clinic MGFA | RCS | Remisia farmacologică | Manifestări minimale (MM) | | | | AS | FS | Ag |
|---------------------|-----------|-----------------------|---------------------------|--------|--------|--------|-----------|----------|----------|
| | | | MM-0 | MM - 1 | MM - 2 | MM - 3 | | | |
| I | 3 | | | 1 | | | 1 | | |
| IIa | 7 | 3 | 1 | 1 | | | 4 | | |
| IIb | 4 | 5 | 1 | | | 1 | 12 | 1 | |
| IIIa | 3 | 6 | | | 3 | | 10 | | |
| IIIb | 1 | 5 | | | 1 | | 9 | 1 | 1 |
| IV | | | | | | | 5 | | |
| Total | 18 | | | | | | 42 | 2 | 1 |

Corelația semnificativă a fost înregistrată între evoluția postoperatorie (media scorurilor QMG și media dozelor de corticosteroizi pe durata primilor 2 ani postoperator, luând în considerare valorile estimate la fiecare 6 luni. Am obținut o corelație puternic semnificativă între cele 2 variabile ($p = 0,001$).

Conform datelor noastre sexul pacienților nu are un impact semnificativ asupra ratei de remisie. Debutul afecțiunii la o vârstă mai tânără a fost semnificativ statistic asociat cu RCS, precum și cu AS după timentomie ($p = 0,04$), dacă pragul de vârstă este considerat la 40 de ani.

Durata mai mică decât 12 luni a simptomelor se asociază semnificativ cu remisia și sunt aproape de 2 ori mai multe șanse pentru ca pacienții care se prezintă pentru tratament operator devreme în istoria bolii să atingă RCS sau remisia farmacologică ($p < 0,05$). Tratamentul preoperator nu s-a dovedit a avea un impact ratei de RCS.

Discuții

Experiența generală în abordul videoasistat al timentomiei este destul de redusă, iar loturile prezentate sunt urmărite pe intervale destul de mici de timp. Cel mai lung interval de timp de observație este cel al echipei din Dallas prezentat de M. Savcenko, ce analizează rezultatele a 10 ani de timentomie toracoscopică – 38 de pacienți operați într-un singur centru generală de 83% și o rată de RCS de 14% [12]. Rezultatele noastre cu 28,57 % RCS și cu o rată de ameliorare (RCS + AS) de 95,23 % la 5 ani sunt cel puțin comparabile cu aceste date. De asemenea rezultatele înregistrate în acest studiu se pot compara cu cele obținute de alți autori utilizând tehnica convențională de timentomie [13, 14].

MG în stadiul I numai cu afectarea oculară rămâne o indicație discutabilă pentru timentomie. În cazuri netratate 2/3 din acești pacienți dezvoltă forma generalizată de MG. Masaoka A. și colegii insistă la necesitatea timentomiei în MG oculară [15]. Pentru astfel de pacienți tehnica videotoracoscopică datorită caracterului său mini-invaziv și ratei joase de morbiditate postoperatorie este preferabilă. În același timp în studiul prezent a fost demonstrat că rezultatele tratamentului chirurgical sunt mai bune în stadiile inițiale a patologiei și rata de RCS este în relație strânsă cu timpul de la debutul patologiei până la intervenție chirurgicală. Asocierea vârstei tinere a pacienților cu evoluția postoperatorie favorabilă a fost raportată și în alte studii [16]. Acest factor independent dictează indicațiile pentru timentomie în stadiile inițiale ale MG. Selectarea preoperatorie a pacienților în comun cu specialistul neurolog, pregătirea preoperatorie adecvată și alegerea momentului oportun pentru intervenție scad numărul complicațiilor postoperatorii și cresc rata succesului terapeutic postintervenție.

Aspectul cosmetic al timentomiei toracoscopice crește procentul femeilor tinere care acceptă intervenție pentru MG în stadiile I-II.

În încheiere putem afirma că timentomia toracoscopică este o metoda efectivă și sigură de tratament al MG netumorale comparabilă după rezultate cu procedeele deschise. Tehnica mini-invazivă de timentomie permite lărgirea indicațiilor pentru tratamentul chirurgical în MG. Pentru obținerea rezultatelor postoperatorii optimale este necesară selecția scrupuloasă a pacienților.

Bibliografie

1. Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA et al. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology*. 1976; 26(11): 1054-9.
2. Lindstrom JM. Acetylcholine receptors and myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2000; 23: 453-77.
3. Hoch W, McConville J, Helms S, et al. Autoantibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 2001;7:365-8.
4. Nieto IP, Robledo JPP, Pauelo MC, et al. Prognostic factor for myasthenia gravis treated by thymectomy; Review of 61 cases. *Ann Thorac Surg*. 1999; 67: 1568-71.

5. Blalock A, Mason MF, Morgan HJ, Riven SS. Myasthenia gravis and tumors of thymic region: report of a case in which the tumor was removed. *Ann Surg.* 1939; 110: 544–61.
6. Rubin JW, Ellison RG, Moore HV, Pai GP. Factors affecting response to thymectomy for myasthenia gravis. *J ThoracCardiovasc Surg* 1981; 82: 720–28.
7. Faulkner SL, Ehyai A, Fisher RD, Fenichel GM, Bender HW Jr. Contemporary management of myasthenia gravis. The clinical role of thymectomy. *Ann Thorac Surg.* 1977; 23: 348–52.
8. Venuta F, Rendina EA, De Giacomo T, et al. Thymectomy for myasthenia gravis a 27-year experience. *Euro J Cardiothorac Surg.* 1999; 15: 621–25.
9. Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune miastenia gravis (an evidence-based review): report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2000; 55 (1): 7-15.
10. Jaretzki A, III. Video-assisted thoracoscopic extended thymectomy and extended transsternal thymectomy in myasthenia gravis patients. *J.Neurol.Sci.* 2004; 217: 233-4.
11. Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology.* 2000; 55 (1): 16–23.
12. Savcenko M., Wendt GK, 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(6):978-83.
13. Waitande SS, Thankachen R., Philip MA et al. Surgical outcome of thymectomy for myasthenia gravis. *IJTCVS.* 2007; 23: 171–175.
14. Jaretzki, A., III. Thymectomy for myasthenia gravis: analysis of controversies—patient management. *Neurologist.* 2003;9(2):77-92.
15. Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, et al . Extended thymectomy for myasthenia gravis patient; a 20 year review. *Ann Thorac Surg.* 1996; 62: 853–59.
16. Huang, C. S., Hsu, H. S., Huang, B. S. Factors influencing the outcome of transsternal thymectomy for myasthenia gravis. *Acta Neurol.Scand.* 2005; 112(2):108-14.

PLANTA DIABETICĂ ÎN CHIRURGIA PURULENTĂ

Valeriu Hîțu

(Conducător științific - Curca Victor, Dr, conf. univ.)

Catedra Chirurgie Generală și Semiologie

Summary

Diabetic foot in suppurative surgery

Diabetic foot is a severe complication of diabetes, and necrotic-purulent infections are a consequence of worsening diabetic foot. This module shows the results of surgical treatment of diabetic foot complications in the form of comparative statistical tables. It also presents some solutions that should be taken into consideration for solving purulent-necrotic complications in patients with diabetic foot syndrome.

Sumar

Piciorul diabetic este o complicație severă a diabetului zaharat, iar infecțiile necrotico-purulente sînt o consecință a agravării piciorului diabetic. Astfel se prezintă rezultate privind modul de tratament chirurgical al complicațiilor piciorului diabetic prezentate în date statistice comparative sub formă de tabele. De asemenea sunt prezentate unele soluții care ar trebui luate în considerație pentru soluționarea complicațiilor necrotico-purulente ale pacienților cu sindrom de picior diabetic.