

Timomatöz Myasthenia Gravis'te Genişletilmiş Timektomi Sonuçları¹

İsmail BADAĞ*, Ufuk ÇAĞIRICI**, Tanzer ÇALKAVUR*,
Ali TELLİ*, İsa DURMAZ*, Önel BILKAY**

* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir

** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir

Myasthenia Gravis (MG)'li olgularda, erken dönemde ve genişletilmiş olarak yapılan timektominin remisyona büyük etkisi olduğu bilinmektedir. Bu retrospektif çalışmada, 1987-1997 yılları arasında timomanın eşlik ettiği 26 MG'li hastaya uygulanan genişletilmiş timektomi sonuçları bildirilmektedir. Nörolojik muayene ve edrofonyum klorid testi sonuçlarına göre MG tanısı konan olgulardan BT'de timus büyümesi saptananlara timektomi uygulandı, bunlar arasında ameliyat piyesinin histopatolojik inceleme sonucu timoma olarak bildirilenler çalışma kapsamına alındı. Olguların 14'ü kadın, 12'si erkek olup yaş aralığı ve ortalaması sırasıyla 43-67 ve 54.4 idi. Miyastenik belirtilerin süresi 1-6 ay arasında değişmekteydi. Preoperatif olarak antikolinesteraz ajanlar ve gerektiğinde kortikosteroid ile medikal tedavi uygulanan hastaların tümüne median sternotomi yoluyla genişletilmiş timektomi uygulandı. Hiçbir hastada postoperatif mortalite görülmedi ve postoperatif 24 saatten fazla mekanik ventilasyon desteğine gerek duyulmadı. 4 ay-9 yıl arasında takip edilen 26 hastadan 11'inde (%42) tam remisyon, 12'sinde (%46) kısmi remisyon kaydedildi, 3 hastada (%12) ise hiçbir değişiklik olmadığı öğrenildi.

Bu çalışma ile, timomalı MG hastalarında genişletilmiş timektominin remisyona olan etkileri değerlendirilerek, alınan sonuçlar literatür verileri eşliğinde tartışıldı.

Anahtar sözcükler: Timoma, myasthenia gravis, genişletilmiş timektomi

GKDC Dergisi 1999; 7: 52-56

Results of Extended Thymectomy on Myasthenia Gravis

It is well-known that an extended thymectomy, provides a good remission in patients with myasthenia gravis (MG), especially in early stages. In this retrospective study, the results of 26 cases with MG whom treated by extended thymectomy between 1987-1997 were presented. All patients were initially evaluated by a neurologist, and myasthenia gravis was diagnosed on the basis of clinical presentation and edrophonium chloride test results. Before the operation, patients were detected routinely by computerized tomography (CT) of the thorax. Among the cases whom CT examination showed thymic enlargement underwent thymectomy and all of the patients with histopathologically confirmed thymoma were included in the study. There were 14 female and 12 male patients, with a mean age of 54.4 (range 43 to 67). The beginning of clinical symptoms varied from one to six months. Anticholinesteratic agents with or without corticosteroids were administered to all patients preoperatively. Extended thymectomy via median sternotomy was performed. There was no operative mortality and no need for postoperative mechanical ventilation support for more than 24 hours. The follow-up period was 4 months to 9 years. Complete remission rate was 42% (n=11) and partial remission rate was 46% (n=12), whereas three patients (12%) had no surgical benefit.

In the present study, the effects of extended thymectomy on the patients with thymomatous MG were assessed, and the results were discussed in the light of pertinent literature.

Key words: Thymoma, myasthenia gravis, extended thymectomy

(1) Toraks Derneği II. Kongresi'nde sözel bildiri olarak sunulmuştur (6-10 Mayıs 1998, Antalya)

Giriş

MG, nöromusküler bozukluklar arasında yer alan ve ender görülen bir hastalıktır. Görülme sıklığı 75000'de bir kadar olup, istemli kaslarda güçsüzlük ve erken yorulma ile karakterizedir (1,2). Genç kadınlarda erkeklere oranla 4-5 kat daha sık rastlanırken, yaş ilerledikçe kadın-erkek oranı birbirine yaklaşır (3). Semptomların başlangıç yaşı, ortalama olarak 25'dir. Hastaların %90'ında postsinaptik asetil-kolin reseptörlerine karşı otoantikör saptanmıştır (4). Ancak antikör düzeyleri ile semptomların şiddeti arasında korelasyon bulunamamıştır. Timus dokusu ve otoantikörler arasında kuvvetli bir ilişki olduğu, timus bezi içindeki myoid hücrelerin embriyonik kas hücrelerine ileri derecede benzerlik gösterdiği bildirilmiş, bu nedenle oluşan antikörlerin kas hücreleri üzerine etki ederek miyastenik semptomların ortaya çıkmasına yol açtığı gösterilmiştir (3). Bu noktadan hareketle, timus bezi çıkarılarak antikör üretimi durdurulması amaçlanmış ve ilk kez 1912 yılında Sauerbruch timus dokusunu çıkararak iyileşme sağladığını bildirmiştir. Timektomi, 1939 yılında Blalock ve arkadaşları tarafından MG tedavisinde rutin hale getirilmiştir (5).

MG ile mediastinal tümörler arasında ikinci sıklıkla görülen timomanın birlikteliği konusunda yapılan araştırmalar oldukça dikkat çekici sonuçlar vermiştir (6-9). MG'li olgularda %10-15 oranında timomaya rastlanırken, timoma bulunan olguların %30'unda miyastenik semptomlar gözlenmiştir (10). Bu nedenle MG'li hastaların, timomanın bulunup bulunmamasına göre, timomatöz ve non-timomatöz olarak iki grupta incelenmesi yaygın bir gelenek haline gelmiştir. Her iki grupta timus dokusunun çıkarılması tedavide büyük önem taşımaktadır (11-13).

Materyal ve Metod

1987-1997 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar ve Göğüs Cerrahisi

Anabilim Dalları'na 26 timomatöz MG'li hastaya genişletilmiş timektomi uygulandı. Hastaların klinik verileri için dosyalar tarandı, son durumları kontrol muayenesi ya da telefon görüşmeleri ile değerlendirildi.

Nöroloji uzmanları tarafından klinik bulgular ve edrofonyum klorid testi temel alınarak MG tanısı konan hastaların klinik durumlarını belirlemek için modifiye Osserman sınıflaması (Tablo 1) kullanıldı (14).

Tablo 1. Modifiye Osserman sınıflaması.

Evre I	Oküler semptomlar
Evre IIA	Hafif jeneralize semptomlar
Evre IIB	Orta derecede jeneralize semptomlar
Evre III	Fulminan MG
Evre IV	Kas erime bulguları

Tüm hastalar preoperatif olarak piridostigmin bromid ile tedavi edildi. Jeneralize myasteni semptomu bulunanlara ek olarak kortikoid verildi. Bilgisayarlı toraks tomografisi yapılarak timus ve anterior mediasten patolojileri incelenen olgularda, çeşitli derecelerde timus büyümesi saptandı ve öncelikli olarak operatif tedavi öngörüldü.

Standart olarak median sternotomi insizyonu ile toraks açıldı. Büyüme gösteren timus dokusu usulüne uygun olarak tamamen çıkarıldıktan sonra, üstte innominat ven, altta diyafragma ve her iki yanda frenik sinire kadar olan anterior mediastinal yağdokusu diseke edildi. Hastalar yoğun bakıma entübe olarak çıkarıldı ve en geç 24 saat içinde ekstübe edildi. Hiçbir hasta, 24 saati geçen mekanik ventilasyon desteğine gereksinim göstermedi. Oral beslenmeye geçildiği postoperatif birinci günden itibaren, preoperatif verilen antikolinesteraz ajanlar aynı dozda sürdürüldü. Daha sonra, miyastenik semptomlar görülmediği sürece progresif olarak azaltıldı ya da kesildi. Hastalar, postoperatif ikinci ayda klinik durumlarına göre değerlendirildi ve operasyona verdikleri yanıt açısından üç grupta toplandı (Tablo 2).

Tablo 2. Olguların postoperatif miyastenik semptomlara göre gruplandırılması.

Tam remisyon	Semptom yok, ilaç kullanmıyor
Kısmi remisyon	Daha önce kullandığı ilaç dozunun yarısını ya da daha azını kullandığında semptom yok
Değişiklik yok	Preoperatif ilaç dozunun yarısından fazlasını/tamamını kullandığı halde semptom var

Bulgular

Çalışmaya alınan 26 hastanın 14'ü kadın (%54), 12'si erkekti (%46). Yaşları 43-67 arasında olup ortalaması 54.4 idi. Semptomların başlamasından operatif tedaviye dek geçen süre 1-6 (ortalama 3.28) ay arasında değişiyordu. Hastaların modifiye Osserman sınıflamasına göre preoperatif klinik değerlendimelerinde, çoğu Grup I'de yer almaktaydı (Tablo 3). Perve postoperatif mortalite gözlenmedi. Miyastenik semptomlar açısından postoperatif durum incelendiğinde, 26 hastadan 11'inin (%42) tam remisyonda olduğu izlendi (Tablo 4). 12'si (%46) kısmi remisyon ve 3 hastada da (%12) değişiklik olmadığı görüldü. Hastalarımızın takipleri 4 ay ile 9 sene arasındaki süreyi kapsamaktaydı. Değişiklik görülmeyen 3 hastada preoperatif medikasyonlarına devam ettiler. Osserman klasifikasyonu düşük olan gruplarda cerrahiye yanıtın daha iyi olduğunu gözledik.

Tablo 3. Çalışmaya alınan olguların preoperatif Osserman evreleri.

Modifiye Osserman evreleri	Olgu sayısı
Evre I	16 (%62)
Evre IIA	4 (%16)
Evre IIB	3 (%11)
Evre III	3 (%11)
Toplam	26 (%100)

Tablo 4. Çalışmaya alınan olgularda postoperatif yanıtın değerlendirilmesi.

Postoperatif durum	Olgu sayısı
Tam remisyon	11 (%42)
Kısmi remisyon	12 (%46)
Değişiklik yok	3 (%12)
Toplam	26 (%100)

Tartışma

Timus anterior mediastinumda yer alan lenfoepitelial bir dokudur. Embriyolojik olarak 3. faringeal keseciğin epitelial tabakasından ve inferior paratiroid bezlerin uzantısından kaynak alır. Embriyolojik olarak timusun myoid hücreleri, embriyolojik kas hücrelerine ileri derecede benzerlik gösterirler. Bu nedenle oluşan antikolar kas dokusu üzerinde etki ederler (3). MG'li hastalara timektomi uygulanması ile amaçlanan;

1. Antijen kaynağını ortadan kaldırmak,
2. Antikor üretimini yok etmek,
3. Nöromusküler kavşağa sensitize olan "killer-T" hücrelerini yok etmek
4. Periferik lenfositlerde antikor üretimini kolaylaştıran "helper-T" hücrelerini ortadan kaldırmak,
5. Timik faktörün aktive ettiği kompleman reaksiyonunu durdurmak,

olarak sıralanabilir (3).

Günümüze değin timektomi farklı yöntemlerle uygulanmıştır. Sadece timus dokusunun çıkarılmasından ibaret olan basit timektomi ile sağlanan remisyon oranları %27 dolayında kaldığından, bu girişime, anterior mediastinal yağ dokusunun çıkarılması da eklenmiştir (15). Genişletilmiş timektomi olarak tanımlanan bu yöntem ile alınan sonuçların daha iyi olduğu vurgulanmaktadır. Yapılan otopsi çalışmalarında, anterior mediastinal yağ dokusu içinde timus kalıntıları (ektopik timus hücreleri) bulunma oranı %45 \neq %75 arasında civarındadır ve timusun çıkarılmasının bu nedenle yeterli olamayacağı savunulmaktadır (16). Yapılan diğer çalışmalarda, bu bölgede %75 oranında ektopik timus dokusu bulunduğu bildirilmiştir (18). Son yıllarda, adipoz dokunun tamamen çıkarılması amacıyla, median sternotomiye servikal insizyonun eklenerek boyun diseksiyonunun yapıldığı maksimal timektomi yöntemi bildirilmiş ve sonuçları

yayınlanmıştır (17). Bu teknik ile embriyolojik olarak timus kalıntılarının olabileceği boyun bölgesi de diseke edilerek temizlenir. Mediastende ise frenik sinirlere kadar olan anterior mediasten ve hiluslar etrafındaki plevral yağ dokuları da plevra ile birlikte çıkarılır. Genişletilmiş timektomi ile maksimal timektominin karşılaştırmalı sonuçlarını vermek için daha kapsamlı çalışmalara gerek olacağı düşüncesindeyiz.

Bu çalışmada uygulanan yöntemde, median sternotomi ile timus dokusu ve üstte innominat ven, altta diafragma ve her iki yanlarda plevra açılarak frenik sinire kadar olan yağ dokuları tamamen çıkarılmaktadır. Frenik sinir trasesine dikkat edilmek koşuluyla, işlemin morbiditeyi arttırıcı etkisi yoktur.

Osserman sınıflandırmasına göre I.grup hastalar operasyondan daha üst grup hastalara göre klinik açıdan daha az yarar görmektedirler. Yaş ve cinsiyet açısından da farklılık olmasına karşın kendi çalışmamızda I. Grup hastalarda diğer gruplara göre sonuçlarımızı daha iyi bulduk (19-21). Timektomi sonrası yetersiz sonuç alınmasının nedenleri arasında;

1. Timektominin tam yapılmaması,
2. Nöromüsküler kavşak hasarının irreversibl olması,
3. Lenf nodu ve dalak gibi timik etki gösterebilen periferik lenfoid dokuların olması,
4. Uzun ömürlü periferik T hücrelerinin varlığı,
5. Heterojenöz hastalık mekanizması (hastalar arasında farklı timik etkinlik)

sayılabilir (3).

Bu sayılan nedenler arasında cerrahi olarak önlenebilecek olanı, timektominin yeterli yapılmasıdır. Bu yüzden maksimal ve genişletilmiş timektomi, diğer cerrahi yöntemlere üstünlük gösterir. Cerrahi tedavinin erken yapılması, ilerleyen hastalık mekanizmalarının irreversibl hale gelmesini önler ve cerrahiye başarılı kılar. Tam remisyon

gösteren 10 hastadan 8'inde semptomlar başladıktan 2 ay sonra operasyon uygulanmış ve iyi sonuç alınmıştır.

Timik histolojiye dikkat edilmeksizin invaziv timoma timektomiye iyi cevap vermez. Shimizu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada invaziv timomalı hastalar cerrahiye iyi yanıt göstermemişler ve 5 yıllık sağkalım oranları %46.9 olarak bulunmuştur (22). Serimizde invaziv timomalı olgularımız karşılaştırma yapılmayacak kadar azdır. Ancak, preoperatif Osserman sınıflamasına göre Grup I'de yer alan hastalar ile ankapüle timomalı olgularda postoperatif sonuçların daha iyi olduğunu gözledik. Uyguladığımız genişletilmiş timektomi, tam ve kısmi remisyon toplamı olarak %88 başarı sağladığından, bu yöntemin timomatöz MG'li olgularda etkili olduğu söylenebilir.

Kaynaklar

1. Drachman DB. Myasthenia gravis. N Engl J Med 1978; 298:136.
2. Wechsler AS, Olanow CC. Myasthenia gravis. Surg Clin North Am 1980; 60: 946.
3. Olanow CW, Wechsler AS. Surgical Management of Myasthenia Gravis. Sabiston DC, Spencer CF: Surgery of the Chest. Philadelphia, WB Saunders Company. p. 974-992, 1990.
4. Olanow CW, Wechsler AS, Roses AD. A prospective study of thymectomy and serum acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. Ann Surg 1982; 196: 113.
5. Blalock A, Mason MF, Morgan HJ. Myasthenia gravis and tumors of the thymic region: report of a case in which tumor was removed. Surgery 1939; 110: 544-561.
6. Wolfe WG, Sealy WC, Young WG. Surgical management of myasthenia gravis. Ann Thorac Surg 1972; 14: 645.
7. Bergh NJ, Gatzinsky P, Larsson S. Tumors of the thymus and thymic region: I. Clinicopathological studies on thymomas. Ann Thorac Surg 1978; 25: 91.
8. Lewis JE, Wick MR, Scheithauer BW, et al. Thymoma: clinicopathological review. Cancer 1978; 60: 2727-2743.
9. Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, et al. Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: A 20-year review. Ann Thorac Surg 1996; 62(3): 853-859.

10. Ewing H, Pat, Hardy James D. The Mediastinum. Baue AE: Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery. Connecticut, Appleton&Lange. A Publishing Division of Prentice Hall. p.569-594, 1991.
11. Lennon VA, Lambert EH. Myasthenia gravis induced by monoclonal antibodies to acetylcholine receptors. Nature 1980; 285: 238-240.
12. Wekerle H, Muller- Hermelink HK. The thymus in myasthenia gravis. Curr Top Pathol 1986; 75: 179-206.
13. Lennon VA. The immunopathology of myasthenia gravis. BMJ 1949; 611-616.
14. Perlo VP, Poskanzer DC, Schwab RS, et al. Myasthenia gravis: evaluation of treatment in 1,355 patients. Neurology 1965; 16: 431-439.
15. Henze A, Biberfeld P, Christensson B, et al. Failing transcervical thymectomy in myasthenia gravis: an evaluation of transsternal re-exploration. Scand J Thorac Cardiovasc Surg 1984; 18: 235-238.
16. Ashour M. Prevalence of ectopic thymic tissue in myasthenia gravis and its clinical significance. J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 109: 632-635.
17. Jaretzki A, Wolff M. "Maximal" thymectomy for myasthenia gravis: Surgical anatomy and operative technique. J Thorac Cardiovasc Surg 1988; 96: 711-716.
18. Masaoka A, Nagaoka Y, Kotabe Y. Distribution of thymic tissue at the anterior mediastinum: Current procedure in thymectomy. J Thorac Cardiovasc Surg 1975; 70: 747-754.
19. Hassantash SA, Ashbaugh DG, Verrier ED, et al. Surgical treatment of myasthenia gravis in two major Middle East teaching hospitals: Factors influencing outcome. Thorax 1996; 51 (2): 193-196.
20. Blossom GB, Ernstoff RM, Howells GA, et al. Thymectomy for myasthenia gravis. Arch Surg 1993; 128 (8): 855-862.
21. Crucitti F, Doglietto GB, Bellantone R, et al. Effects of surgical treatment in thymoma with myasthenia gravis: Our experience in 103 patients. J Surg Oncol 1992; 50(1): 43-46.
22. Shimizu N, Kurita A, Kunikata E, et al. The results of surgical treatment of thymoma. Rinsho Kyobu Geka 1983; 3: 424-429.

Yazışma adresi: Op.Dr. Ufuk ÇAĞIRICI
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs
Cerrahisi Anabilim Dalı,
Bornova 35100-İzmir
Tel: 0.232.3434343/4326-3555
Fax: 0.232.3390002
E-mail: cagirci@med.ege.edu.tr
