

## TIMECTOMÍA Y MIASTENIA GRAVIS

En 1987, Grob et al<sup>1</sup> realizan una extensa revisión del tratamiento de Miastenia Gravis (MG) en una publicación hoy clásica. Se destacan allí los datos de mortalidad a través del tiempo, que demuestran un desarrollo sostenido en el conocimiento y control de esta enfermedad. En efecto, hasta 1957 la mortalidad era del 31%; desde 1958 a 1965, cae a un 14% y entre 1985 y 1987 a una cifra inferior al 7%.

Los fármacos colinérgicos anticolinesterásicos se utilizan desde 1934, cuando Walker propone el uso de la fisostigmina: a partir de allí se inicia el desarrollo de la terapéutica en base a los anticolinesterásicos que siguen siendo hoy pilares del tratamiento sintomático de la MG. La indicación de la timectomía como tratamiento de la MG data de 1939. Sin embargo, el uso es restringido a la posibilidad del diagnóstico de timoma y a la evolución progresiva de la enfermedad, siendo un severo condicionante el compromiso respiratorio. La mejoría en la evolución y la disminución de la mortalidad, se deben en cambio a otros factores relevantes. El gran desarrollo de las técnicas de cuidado intensivo y asistencia respiratoria mecánica que se produce especialmente en la década del 60 permite a los pacientes miasténicos superar interurrencias productoras o agravantes de su incapacidad ventilatoria (en especial infecciones) otrora capaces de causarles la muerte.

Pero es el descubrimiento de los anticuerpos anti-neurorreceptor colinérgico, y por ende del carácter inmunológico de la MG el que abrió paso a los más recientes avances en el tratamiento médico a través de la inmunosupresión especialmente con corticosteroides, y en menor proporción, con la azatioprina y la ciclosporina. En los episodios agudos, la remoción de anticuerpos mediante plasmaféresis y la inmunoglobulina ofrecen una alternativa terapéutica de corto plazo, que permite superar las crisis miasténicas con un tratamiento de efecto rápido y bajo riesgo.

Sin embargo, estos avances no parecen en modo alguno desplazar la timectomía (T) de las indicaciones terapéuticas de la MG; antes bien parecen haber extendido su aplicación. En efecto, los pacientes con síntomas controlados adecuadamente por el tratamiento médico, toleran sensiblemente mejor la resección del timo, beneficiándose con ella a mediano y largo plazo, como se menciona en el artículo de Rabinstein et al. en el número anterior de Medicina<sup>2</sup>. Estos autores refieren una remisión completa persistente en el 60% de los pacientes operados no timomatosos. Para Bachman,<sup>3</sup> es necesario distinguir en esta evolución el posible efecto del tratamiento inmunodepresor, frecuentemente asociado a la cirugía en algún momento de la evolución del paciente. Por ello rescata los datos de la Clínica Mayo en una extensa revisión de 1976, época que podríamos llamar preinmunológica: allí, la remisión completa alcanza a un 35%, pero se asocia a otro 50% de pacientes con mejoría evidente y menor consumo de fármacos. La plasmaféresis, por otra parte, también contribuye en el corto plazo para mejorar la aptitud quirúrgica de los pacientes sometidos a T. Este concepto es muy relevante para algunos autores, que prefieren no utilizar inmunodepresión en los pacientes que se someten a T por considerar que contribuye al desarrollo de infecciones perioperatorias<sup>3</sup>.

Además, también en el terreno de la técnica quirúrgica se han producido avances significativos, como veremos más adelante, al punto tal que para las últimas series publicadas, entre las que se incluye el artículo antes mencionado, la mortalidad de la timectomía *per se* llega al 0%<sup>2, 4, 5, 6</sup>.

Los mecanismos por los cuales la T produce mejoría en los pacientes con MG no se encuentran aún totalmente esclarecidos. Si bien hay por lo general una caída detectable en el nivel de anticuerpos, también puede observarse mejoría antes que esto se detecte, presuponiendo otros mecanismos inmunológicos. Bachman<sup>2</sup> propone en una interesante revisión publicada en 1994 tres posibles mecanismos: 1) dado que algunos trabajos proponen la participación de las células mioides del timo en el estímulo antigénico desencadenante del proceso de autoagresión, parece lógico deducir que la eliminación de una prioritaria fuente antigénica determine la caída del nivel de anticuerpos (Ac); 2) los linfocitos B del timo producen en los pacientes miasténicos Ac anti-receptor de acetilcolina. Si

bien la producción se opera también en otras áreas, la timectomía reduciría el pool de linfocitos productores de Ac; 3) la timectomía podría corregir, en cierto modo, un defecto preexistente en la inmunorregulación.

Parece haber amplia coincidencia en que los mejores resultados clínicos de la timectomía se obtienen al extirpar timos hiperplásicos, siendo significativamente menor la efectividad terapéutica cuando se extirpan timomas<sup>2, 6, 7</sup>. Los trabajos más recientes, que con mejores chances y seguridad quirúrgica incluyen pacientes con formas menos graves de MG, parecen coincidir con los autores argentinos en que el menor tiempo de evolución antes de la T es factor predictor de mejor evolución a largo plazo. El beneficio de la timectomía llega a configurar una remisión clínica completa en entre un 35 y un 60% de los pacientes con formas generalizadas e hiperplasia tímica. La proporción de remisiones es menor en los timomas, pero el tratamiento quirúrgico de los mismos es mandatorio ante la posibilidad de su potencial malignidad. En otro grupo de pacientes, la mejoría es incompleta pero significativa, reduciendo sensiblemente el uso de fármacos. Si bien la timectomía es especialmente útil en pacientes menores de 60 años con formas generalizadas de la enfermedad, existen publicaciones de éxito en pacientes ancianos<sup>8</sup> y numerosos centros han operado con resultado satisfactorio pacientes con formas oculares<sup>5</sup>. Pero la baja mortalidad de la T y los beneficios comentados no siempre se ven reflejados en sus indicaciones: si bien pareciera lógico realizarla por lo menos toda vez que pacientes con MG presentan agrandamiento difuso o localizado de la glándula, sea para intentar el tratamiento curativo de la MG como para eliminar un tumor potencialmente maligno, en numerosas publicaciones se propone la realización de la timectomía sólo en las formas generalizadas de la enfermedad o frente a la existencia de timomas.

El diagnóstico previo de la existencia de timoma como condición para la cirugía es otro problema a considerar, ya que aún no se ha establecido con exactitud un método de certeza. En efecto, por un lado encontramos series en que la TAC no detectó el 13,8% de los timomas<sup>9</sup>; para Nicolau y cols<sup>6</sup> 10 sobre 26 timos considerados normales por TAC presentaron hiperplasia linfoidea en la cirugía o la biopsia; y 5 de 12 pacientes con diagnóstico de timoma en la TAC presentaban en realidad hiperplasia (los otros 7 eran realmente timomas). Rey et al<sup>10</sup> en 1995 encuentran una concordancia entre la TAC y la anatomía patológica sólo en el 60% de los pacientes miasténicos, sobre un total de 51 casos, incluyendo algunos "falsos negativos". Estos autores proponen como método de elección la neumomediastinografía con tomografía lineal, a la que atribuyen una concordancia de 95% sobre 60 pacientes, sin falsos negativos que hubieren significado descartar el tratamiento quirúrgico. La resonancia magnética ha sido postulada también con resultados satisfactorios<sup>11</sup>.

Otro interesante avance en el desarrollo del tratamiento quirúrgico es el advenimiento de la videotoracoscopia<sup>4, 12</sup>. Esta técnica no sólo se presenta como ampliamente satisfactoria en cuanto a los resultados quirúrgicos a corto y mediano plazo (su "juventud" requiere aún seguimientos a largo plazo), sino que permite internaciones más breves, mejores posoperatorios y menor efecto deletéreo sobre la capacidad ventilatoria. Recientemente, Mineo<sup>13</sup> introduce una variante que parece acortar aún más el tiempo quirúrgico y facilitar la técnica al realizar un neumomediastino en el pre-operatorio inmediato. De todos modos, es necesario tener en cuenta que la posibilidad de recidivas a largo plazo se relaciona con presencia de tejido tímico remanente en el acto quirúrgico, lo que condiciona cierta desconfianza en algunos cirujanos con experiencia en el tema<sup>14</sup>.

En fin, si se piensa que se cuenta con un tratamiento quirúrgico que puede producir hasta un 60% de remisiones completas, asociado o no a los tratamientos inmunológicos o hasta un 90% de mejoría; que en manos experimentadas tiene una mortalidad perioperatoria cero; que el desarrollo de las técnicas videotoracoscópicas puede reducir los padecimientos y tiempos de recuperación postquirúrgica, y aunque las técnicas de diagnóstico por imágenes no parecen ofrecer una seguridad total de la no-existencia de hiperplasia tímica o timomas, parece lógico esperar que en el futuro la decisión se invierta, debiendo decidir qué pacientes miasténicos NO deberán ser operados.

Finalizo con la recomendación de Bachman<sup>3</sup> que la timectomía en los miasténicos debe ser realizada en centros con experiencia en el manejo clínico e intensivo de estos pacientes.

Daniel A. Manigot

Clínica Modelo Morón,  
R. O. Uruguay 232, 1708 Morón

1. Grob D, Arsura EL, Brunner NG, Namba T. The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome. *Ann NY Acad Sci*, 1987; 505: 472-99.
2. Rabinstein A, Caeiro E(h), Navarro R, Babini D, Caeiro P, Combes A, Palacio S, Caeiro T. Supervivencia en pacientes con miastenia gravis después de la timectomía *Medicina (Buenos Aires)* 1997; 57: 131-8.
3. Bachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1797-1810.
4. Mack MJ, Landreneau RJ, Yim A, Hazelrigg SR, Cstrugg GR. Results of video-assisted thymectomy in patients with Myasthenia Gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 1352-9.
5. Nakamura H, Taniguchi Y, Yoshimasha S, Yoshiyuki T, Kiyosuke Y, Mikihisa F, et al. Delayed remission after thymectomy for Myasthenia Gravis of the purely ocular type. *Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 371-5.
6. Nicolau S, Muller NL, Li D K, Oger JJ. Thymus in Myasthenia Gravis: Comparison of CT and pathologic findings and clinical outcome after thymectomy. *Radiology* 1996; 201: 471-4.
7. Regnard JF, Magdeleinat P, Dromer C, Dulmet E, De Montpreville V, Levi JF. Prognostic factors and long-term results after thymoma resection: a series of 307 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 379-4.
8. Mukaida T, Aoe M, Date H, Moriyama S, Ando A, Shimizu N. A case of thymoma in an elderly patient associated with Myasthenia Gravis. *Kyobu Geka* 1996; 49: 274-7.
9. Adamek S, Schutzner J, Seidl Z, Smat V, Pit'ha J. Correlation of computed tomography findings with surgical findings in patients with myasthenia gravis. *Rozhl Chir* 1996; 75: 237-9.
10. Rey RD, Buzzi A, Astudillo MA, Díaz G, Losavio A, Muchnik S, et al. Diagnóstico y tratamiento de la Myasthenia Gravis. *Medicina (Buenos Aires)* 1995; 55: 11-20.
11. Tregnaghi A, De Candia A, Calderone M, Talenti E, Sartori V, Bonifatti DM, et al. Imaging of the thymus gland in Myasthenia Gravis (computerized tomography and magnetic resonance) *Radiol Med Torino* 1995; 90: 404-9.
12. Yim AP, Kay RL, Ho JK. Video assisted thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis. *Chest* 1995; 108: 1440-3.
13. Mineo TC, Pompeo E, Ambrogi V, Sabato AF, Bernardi G, Casciani CU. Adjuvant pneumomediastinum in thoracoscopic thymectomy for Myasthenia Gravis. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1210-2.
14. D'Andrea V, Biancari F, De Antoni E. Video assisted thoracoscopic thymectomy vs "maximal" thymectomy for myasthenia gravis. *Chest* 1996; 110: 864-5.

---

*So much of the diagnostic process is now done through technological procedures that the doctor has lost some of his apparent omniscience, prestige and mystique.*

Actualmente el proceso diagnóstico es efectuado en tal medida por procedimientos tecnológicos que el médico ha perdido parte de su aparente omniscencia, prestigio y mística.

James Howard Means (1885-1967)