

PUBBLICAZIONE

27

TIMOMA E MIASTENIA

Ruggieri M., Lepore M., Caminiti A.,
Capriotti I., Pastore P., Sodani G.,
Batori M., Paolini A.

Timoma e miastenia.
Aspetti clinici e terapeutici

CASISTICA CLINICA

Estratto da

IL POLICLINICO - Sez. Pratica

Vol. 100 - Numero 18 - 30 Settembre 1993

EDIZIONI LUIGI POZZI - ROMA

Ruggieri M., Lepore M., Caminiti A.,
Capriotti I., Pastore P., Sodani G.,
Batori M., Paolini A.

Timoma e miastenia.
Aspetti clinici e terapeutici

CASISTICA CLINICA

KEY WORDS: Myasthenia, Thymoma.

Per timoma o, più precisamente, per neoplasia timica si intendono tutti quei tumori che originano dalla componente epiteliale del timo^{8,22}.

È possibile suddividere tutte le neoplasie timiche in timomi benigni (con abbondante o scarsa infiltrazione linfocitaria ed atipia scarsa o assente), in timomi maligni, che si differenziano dai precedenti solo per l'invasione ed estensione oltre la capsula fibrosa e/o per la diffusione a distanza, ed in carcinomi timici, caratterizzati da evidenti atipie citologiche²¹.

La definizione permette di escludere, tramite precisi criteri istogenetici e anatomo-clinici, tutte quelle neoplasie del timo, quali le malattie linfoproliferative e i tumori della linea germinale, classificate in passato come varianti istologiche del timoma stesso^{3,17}.

Università degli Studi di Roma "La Sapienza" Istituto di IV Clinica Chirurgica (Dir. Prof. V. Martinelli), Cattedra di Semeiotica Chirurgica (Prof., A. Paolini).

Il peculiare polimorfismo istologico del tumore rimane un sicuro indice di riconoscimento, in considerazione soprattutto della notevole variabilità macroscopica della lesione (forma capsulare, forma localmente invasiva e forma con metastasi)¹⁰.

La più semplice classificazione istologica è quella proposta da Castelman nel 1955 che distingue i tumori timici in base all'elemento cellulare dominante⁴. In base al rapporto delle cellule epiteliali e linfoidi vengono definite forme a predominanza epiteliale, forme a predominanza linfocitaria e forme miste linfopitelliali^{3,17,22}.

Si è concordi oggi nel considerare non neoplastiche le cellule linfoidi del tumore; ciò ha permesso di formulare una nuova classificazione istologica in tre nuovi gruppi definiti *midollare*, *corticale* e *misto* caratterizzati ciascuno da omogenei aspetti citologici ed istologici a cui corrispondono specifiche differenze prognostiche^{13,19}.

Il grado di invasività delle strutture circostanti il tumore, permette inoltre una stadiazione preoperatoria (Tab. I).

TABELLA I
STADIAZIONE CLINICA PREOPERATORIA

Stadio I:	tumore capsulato non invasivo
Stadio II:	invasione della capsula o del connettivo mediastinico
Stadio III:	invasione degli organi mediastinici
Stadio IV:	metastasi intratoraciche e/o extratoraciche

(da Masaoka et al¹⁴).

Scopo del presente lavoro è quello di valutare alla luce delle nuove conoscenze il complesso rapporto timoma — miastenia soprattutto in relazione alla prognosi dopo intervento chirurgico.

Pazienti e metodi

Nella presente nota vengono riportati i dati relativi ad un gruppo di 10 pazienti affetti da timoma, sottoposti ad intervento chirurgico nel periodo 1981-1991 presso l'Istituto di IV Clinica Chirurgica dell'Università degli Studi di Roma "La Sapienza".

Dei nostri pazienti 8 erano di sesso maschile con età compresa tra i 38 e gli 82 anni con una media di 64 anni; nelle 2 pazienti di sesso femminile l'età era di 42 e 67 anni.

I timomi rappresentavano il 45,6% dei tumori mediastinici con sede nel compartimento anteriore da noi osservati. I sintomi più frequentemente riscontrati erano: astenia, dispnea, tosse e dolore toracico; febbre e calo ponderale, non erano di scarso riscontro.

L'associazione di gran lunga più frequente era la miastenia presente nella metà dei pazienti. I pazienti colpiti da questa associazione presentavano tutti o alcuni dei seguenti segni: ptosi palpebrale, strabismo, diplopia, disturbi della deglutizione, della masticazione e della parola ed astenia degli arti superiori ed inferiori.

La diagnosi preoperatoria del timoma è stata effettuata utilizzando oltre alla radiologia convenzionale (Rx torace in due pr.), la tomografia computerizzata e l'ecografia, mentre la diagnosi di miastenia è stata formulata, oltre che sul rilievo clinico, sulla elettromiografia, sul test farmacologico con Cloruro di Edrofonio, sul dosaggio nel siero degli anticorpi anti recettore colinergico e sulla risposta positiva alla terapia con farmaci anticolinesterasici.

Per quanto riguarda la stadiazione prechirurgica: 2 pazienti appartenevano allo Stadio I, 2 allo Stadio II, 1 allo Stadio III e nessuno allo Stadio IV.

L'esame istologico valutato secondo i nuovi criteri dimostrava trattarsi in 3 casi del tipo corticale, in 1 caso del tipo misto e in 1 caso del tipo midollare.

Tutti questi pazienti sono stati sottoposti a intervento chirurgico di timectomia.

L'accesso chirurgico al mediastino è stato effettuato in 2 casi con toracotomia posterolaterale dx, in 1 caso con toracotomia postero laterale sin e in 2 casi mediante sternotomia longitudinale.

La remissione completa della sintomatologia miastenica dopo terapia chirurgica da sola, o associata ad una terapia medica comunque di minore impegno rispetto a quella preoperatoria, si è verificata in tutti i casi al primo e al secondo stadio; nel terzo stadio invece non vi è stata remissione, neppure con l'associazione di ulteriore terapia medica.

Dei due pazienti affetti da forma non invasiva (I stadio) uno è sopravvissuto ai 5 anni; con i tre pazienti con forme invasive (II e III stadio) abbiamo avuto una sola sopravvivenza a 5 anni.

In relazione al tipo istologico, con i tre pazienti affetti da timoma di tipo corticale abbiamo avuto un solo sopravvissuto a 5 anni, viceversa il paziente con timoma di tipo midollare era vivente a 5 anni, mentre non è stata valutabile la sopravvivenza nel tipo misto perché il paziente non è risultato reperibile al follow-up.

Discussione

La miastenia è una malattia autoimmune acquisita legata alla produzione di autoanticorpi diretti contro il recettore per l'acetilcolina (Ab-anti Ach R) sito sulla membrana postsinaptica delle placche motrici².

La sindrome clinica è rappresentata dalla ipostenia associata all'esauribilità muscolare che colpisce, in modo più o meno diffuso, la muscolatura volontaria¹².

Ciò che va sottolineato non è tanto l'ipostenia, sintomo comune ad altre affezioni morbose, quanto l'esauribilità muscolare e soprattutto la grande variabilità di questo sintomo nell'arco della giornata^{12,16}.

La malattia colpisce entrambi i sessi, con un picco di incidenza nelle donne nel terzo decennio e negli uomini nel sesto-settimo decennio di vita; nessuna età appare comunque indenne^{12,16}.

In genere l'esordio della malattia interessa il distretto oculare e si manifesta con una ptosi palpebrale mono o bilaterale associata a diplopia. Vengono poi interessati i gruppi muscolari degli arti, soprattutto quelli prossimali; in tale evenienza il paziente riferisce inizialmente difficoltà a compiere comuni atti quotidiani quali pettinarsi o radersi⁵.

Particolarmente frequente è l'ipostenia sia della muscolatura facciale con ipomimia e "snarl smile", che dei muscoli del collo con ptosi del capo².

Un quadro più ingravescente consegue all'interessamento della muscolatura dipendente da alcuni nervi cranici con comparsa di rinolalia, difficoltà alla deglutizione e ipostenia della lingua e della muscolatura masticatoria che evolve invariabilmente verso una grave dispnea¹². La crisi miastenica è fortunatamente infrequente e rende necessaria la ventilazione assistita per insufficienza ventilatoria acuta^{2,16}.

In riferimento ai distretti muscolari colpiti è possibile suddividere la sindrome miastenica in quattro quadri clinici principali: una forma oculare, una gene-

ralizzata, una bulbare ed una respiratoria. Tale classificazione non è rigida contemplando possibili sovrapposizioni⁵.

L'associazione miastenia-timoma rappresenta certamente il binomio più interessante dell'intero quadro patologico¹⁵. La dimostrazione di un timoma è incentrata sull'esame della regione mediastinica tramite radiografie convenzionali, T.C. ed eventualmente R.M.^{2,7,12,15}.

Per la diagnosi di miastenia occorre invece un esame neurologico corredato da elettromiografia, positività del test al Cloruro di Edrofonio e positività degli anticorpi anti Ach-R^{2,12}.

Il trattamento ideale della miastenia deve tendere ad eliminare in modo definitivo il fenomeno autoimmune, lasciando nello stesso tempo al sistema immunitario la capacità di rispondere normalmente ad altri antigeni. Una immunoterapia così altamente specifica ancora non è stata realizzata².

Un valido aiuto è rappresentato dai farmaci anticolinesterasici anche se la loro efficacia è riservata al controllo dei sintomi⁶.

I corticosteroidi rappresentano i farmaci di seconda scelta ma la loro utilizzazione si deve effettuare in regime di ospedalizzazione per il possibile peggioramento del quadro clinico soprattutto nelle forme bulbari⁶.

L'uso di immunosoppressori necessita di ulteriori studi per le alterazioni della crasi ematica e della funzione epatica¹¹.

La plasmaferesi rappresenta invece il trattamento di scelta della crisi miastenica e trova specifica indicazione nella preparazione alla timectomia in pazienti che presentino una importante compromissione clinica¹. Va ricordato che tale metodica è invasiva e come tale non sce-

vra da effetti collaterali; pertanto la plasmaferesi è considerata una procedura di emergenza che si applica in casi selezionati per un breve periodo di tempo ¹.

Nell'ambito della sindrome miastenica, la presenza di una neoformazione timica o di una semplice iperplasia, impone il trattamento chirurgico, in considerazione anche della difficoltà di porre diagnosi di benignità preoperatoriamente. Nei timomi il trattamento di scelta è rappresentato dalla timectomia anche se è discussa l'opportunità di asportazione del solo tumore nel I stadio.

Nelle forme a tendenza invasiva è indicata la timectomia radicale, associata sempre alla radioterapia soprattutto in caso di intervento palliativo-citoriduttivo. In caso di ulteriore progressione della malattia sarebbe inoltre indicata la chemioterapia. Inoltre il trattamento chirurgico è proposto sia per le recidive mediastiniche, sia per le metastasi pleuriche e pericardiche ^{15,24,23}. È inoltre indicata la timectomia nella miastenia senza tumore timico in caso di insuccesso della terapia medica con crisi muscolare generalizzata associata o meno ad insorgenza di crisi respiratorie ²; fondamentale risulta la valutazione respiratoria preoperatoria ¹⁵.

Le principali controindicazioni all'intervento chirurgico sono il riscontro di una invasione neoplastica cervicale, l'interessamento tracheale e il riscontro di metastasi a distanza ¹⁵.

La via d'accesso maggiormente utilizzata è quella trans-sternale anche se spesso è praticata la toracotomia posterolaterale ¹².

Le recenti acquisizioni in tema di torascopia operativa hanno indotto alcuni autori ad impiegare questa tecnica nella patologia timica. Tuttavia le tecniche to-

racoscopiche, pur essendo caratterizzate dalla assenza delle complicanze della sternotomia, troverebbero indicazione solo nella resezione di timomi capsulari allo stadio I, e non offrirebbero quelle garanzie che allo stato attuale sarebbero proprie solo dell'approccio chirurgico; perciò l'utilizzazione di queste tecniche potrà rivestire un ruolo terapeutico alternativo solo quando saranno chiare le indicazioni ad una eventuale resezione limitata ²⁰.

La timectomia non va mai intesa come intervento di emergenza; è infatti fondamentale preparare il paziente con adeguata terapia farmacologica di supporto al fine di evitare l'aggravamento del quadro miastenico nell'immediato periodo post-operatorio ^{2,12}. In un raffronto tra pazienti timectomizzati e pazienti trattati con terapia medica, considerati globalmente senza riferimento allo stadio clinico della malattia, si è visto che il tasso di remissione della miastenia è più elevato dopo trattamento chirurgico: 37,5% contro il 24,1% della terapia medica ¹⁵.

La remissione della sintomatologia miastenica dipende dalle dimensioni del timoma, dalla presenza di centri germinativi timici, dalla durata della malattia (minore di 5 anni), dall'età (inferiore ai 30 anni), dal sesso (più probabile nel sesso maschile) e dallo stadio della malattia ^{15,16,25}. La remissione miastenica si verifica nell'85% dei casi al I stadio, nel 35% al II, nel 20% al III e nel 10% al IV ¹⁵.

Nel nostro studio tali valori sono confermati: nel I e II stadio la remissione, dopo terapia chirurgica con o senza associazione di terapia medica, si è verificata in tutti i casi, mentre non si è ottenuta nel III stadio.

È importante puntualizzare che siamo in presenza di una patologia neoplastica

per cui è necessario occuparsi di quei fattori volti a stabilire la prognosi quoad vitam del paziente: nella nostra esperienza la sopravvivenza a 5 anni nelle forme non invasive è stata del 50%, in quelle invasive del 33%; i dati riportati da altri autori sono simili evidenziando sopravvivenze a 5 anni del 75% nelle forme invasive e del 50% nelle forme non invasive⁹.

Il tipo istologico del timoma rappresenta un ulteriore indice prognostico¹⁸. Il tipo midollare non ha caratteristiche di invasività e si associa ad una prognosi eccellente; nella nostra esperienza il caso operato era vivo a 5 anni. Il timoma corticale presenta un elevato grado di invasività ed ha una prognosi significativamente peggiore; nella nostra casistica solo uno dei pazienti era vivo a 5 anni. Il tipo misto presenta una sopravvivenza a 10 anni del 72%¹⁸.

La miastenia è una malattia autoimmune complessa ad eziologia poco conosciuta. Una valutazione obiettiva dei risultati delle timectomie in caso di miastenia è tutt'altro che semplice soprattutto per la non disponibilità in letteratura di gruppi omogenei. La remissione della miastenia e la sopravvivenza a distanza dopo exeresi chirurgica del timo in caso di timoma è comunque influenzata in modo significativo dallo stadio preoperatorio della neoplasia. Inoltre secondo Pescarmona, come pure nella nostra esperienza, è possibile correlare in modo statisticamente significativo il tipo istologico dei timomi, secondo la recente classificazione, con la prognosi a distanza.

BIBLIOGRAFIA

1. ANTOZZI C. et al.: A short plasmaexchange protocol is effective in severe myasthenia gravis. *Journal of Neurology* 191; **238**: 339.
2. ANTOZZI C., CONFALONIERI P.: *La miastenia clinica*. Doctor 1991; **13**: 27.
3. BASSI N. et al.: *Thymoma: anatomico-clinical and therapeutic aspects. Analysis of our 26 cases*. *Minerva Chir* 1991; **30**: 355.
4. CASTELMAN B.: *Tumors of the thymus gland*. Armed Forces Institute of Pathology. Section V, Fascicle 19, Washington DC: National Research Council, 1955.
5. ENGEL A.G.: *Acquired autoimmune myasthenia gravis*. *Myology* 1986; **2**: 1925.
6. FIACCHINO F., CORNELIO F.: *Myasthenia gravis: prolonged treatment with steroids*. *Neurology* 1984; **34**: 170.
7. GOLOVACH G.G. et al.: *Image processing of thymus gland tumors*. *Vestn Rentgenol Radiol* 1991; **3**: 61.
8. LEVINE G.D., ROSAI J.: *Thymic hyperplasia and neoplasia: a review of current concepts*. *Hum Pathol* 1978; **9**: 495.
9. LEWIS J.E., et al.: *Thymoma. A clinico-pathologic review*. *Cancer* 1987; **60**: 2727.
10. MAGGI G., et al.: *Thymomas. A review of 169 cases with particular reference to results of surgical treatment*. *Cancer* 1986; **58**: 765.
11. MANTEGAZZA R., et al.: *Azathiopirina as a single drug or in combination with steroids in the treatment of myasthenia gravis*. *Journal of Neurology* 1988; **235**: 449.
12. MANTEGAZZA R., et al.: *A multicentre follow-up study of 1152 myasthenia gravis patients in Italy*. *Journal of Neurology* 1990; **237**: 339.
13. MARINO M., MULLER-HEMELINK H.K.: *Thymoma and thymic carcinoma: relation of thymoma epithelial cells to the cortical and medullary differentiation of thymus*. *Wirschows Arch* 1985; **407**: 119.
14. MASAOKA A., et al.: *Follow-up of thymomas with reference to their clinical stages*. *Cancer* 1981; **48**: 2485.
15. OLITA M., et al.: *La patologia timica di interesse chirurgico*. *Atti Congresso Reg. A.C.O.I. Umbria* 1989: 193.
16. PATTERSON G.A.: *Thymomas*. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1992; **4**: 39.
17. PESCARMONA E., BARONI C.D.: *Timoma: attuali aspetti anatomico-clinici*. *Chir Thor* 1990; **3**: 111.
18. PESCARMONA E., et al.: *The prognostic implication of thymoma histologic subtyping. A study of 80 consecutive cases*. *Am J Clin Pathol* 1990; **93**: 190.
19. PESCARMONA E., et al.: *Microscopic thymoma: histological evidence of multifocal cortical and medullary origin*. *Histopatologia* 1992; **20**: 263.

20. RODNEY J., et al.: *Thoracoscopic resection of an anterior mediastinal tumor*. Ann Thorac Surg 1992; **54**: 142.
21. ROSAI J.: *Classification of thymic tumors, with emphasis on malignant thymoma*. In *Ackerman's surgical pathology*. 7th ed. St. Louis: CV Mosby, 1989; 350.
22. ROSAI J., LEVINE G.D.: *Tumor of the thymus*. In: *Atlas of tumor pathology*. 2nd series. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1976; 34.
23. SUSTER S., et al.: *Thymic carcinoma. A clinico-pathologic study of 60 cases*. Cancer 1991; **15**: 1025.
24. WANG L.S., et al.: *Malignant thymoma*. Cancer 1992; **70**: 443.
25. WILKINS E.W. et al.: *J. Maxwell: Chamberlain Memorial Paper. Role of staging in prognosis and management of thymoma*. Ann Thorac Surg 1991; **51**: 888.