

## Análise comparativa de doentes com Miastenia Gravis: Tímectomia versus Não Tímectomia

Santos G<sup>1</sup>

1. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

e-mail: gustavogsantos11@gmail.com

### Resumo

Introdução: A Miastenia Gravis (MG) é uma doença autoimune mediada por anticorpos anti-recetor de acetilcolina (anti-AChR). Secundariamente, há uma alteração da estrutura e/ou função dos recetores de acetilcolina localizados na membrana pós-sináptica da junção neuromuscular causada pelo anticorpo e/ou mediada por fracções do complemento activado. Uma percentagem significativa de doentes (75-90%) apresenta anticorpos anti-recetor de acetilcolina positivos (seropositivos) e no grupo seronegativo, 40% estão associados a anticorpos anti-MuSK. A doença manifesta-se caracteristicamente por fraqueza da musculatura esquelética com fatigabilidade e carácter flutuante de gravidade variável, podendo iniciar-se em áreas corporais limitadas ou apresentar-se desde o início de forma generalizada. O tratamento da doença utiliza medicação sintomática, imunossupressora e imunomoduladora, isoladamente ou em associação. O timo tem sido objeto de vários estudos no sentido de esclarecer a sua responsabilidade na etiopatogenia da doença e argumentos clínicos, patológicos e imunológicos têm sido recolhidos nas últimas décadas que suportam fortemente a sua responsabilidade na etiologia da doença. O papel da tímectomia na ausência de tumor tímico ainda não foi demonstrado de forma definitiva, decorrendo atualmente estudos prospetivos para avaliação da sua eficácia e definição dos critérios para tímectomia.

**Objetivos:** Este estudo propõe-se avaliar os doentes com MG, divididos em dois grandes grupos: timectomizados (timoma, hiperplasia tímica e involutivo) e não timectomizados e analisar a informação recolhida segundo dois *itens* principais: medicação atual necessária para controlo sintomático da doença e estadió clínico da doença.

**Métodos:** A seleção dos doentes baseou-se na base de dados da Consulta de Neuromusculares do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Os processos clínicos individuais foram analisados e registados os seguintes dados: idade, sexo, raça, data de início dos sintomas, títulos de anti-AChR, estadió clínico inicial e atual (Classificação da MGFA), tempo decorrido desde o diagnóstico até à timectomia, tipo de patologia tímica (estudo anatomo-patológico), e terapêutica atual. Os dados foram analisados através do programa SPSS.

**Resultados:** Foram analisados 84 doentes, 38 timectomizados (1º grupo) e 46 não timectomizados (2º grupo). Não se verificou uma diferença estatisticamente significativa no estado clínico ou na medicação atual entre os dois grupos. Encontram-se assintomáticos 23 (60,5%) doentes submetidos a timectomia e 34 (73,9%) doentes do segundo grupo. Verificou-se uma tendência geral de agravamento ligeiro até a timectomia ( $0,24 \pm 0,79$ ), convertida numa tendência para a melhoria clínica no período pós-timectomia ( $-1,52 \pm 1,23$ ). A idade na data da timectomia, sexo, título de anti-AChR, duração pré-operatória dos sintomas ou presença de timoma não apresentaram associação com a evolução clínica.

**Conclusão:** A timectomia é uma opção terapêutica que não se revelou superior à terapêutica farmacológica exclusiva, quer na melhoria clínica quer na redução da carga medicamentosa. A idade na data da timectomia, o sexo, o título de anti-AChR, a duração pré-operatória dos sintomas ou a presença de timoma não foram identificados como factores prognósticos.

**Palavras-chave:** timectomia, miastenia gravis, autoimunidade, doenças neuromusculares

Introduction: Myasthenia Gravis (MG) is an autoimmune disease triggered by anti-acetylcholine receptor antibodies (anti-AChR). Secondly, there is a change in the structure and/or function of acetylcholine receptors on the post-synaptic membrane of the neuromuscular junction caused by the antibody and/or mediated by activated complement fractions. A significant percentage of patients (75-90 %) are positive for anti-acetylcholine receptor (seropositive) antibody and in the seronegative group, 40% are associated with anti-MuSK antibodies. The disease typically manifests itself by weakness of skeletal muscles with fatigability and fluctuating nature of variable severity, and may start on limited body areas or present from the beginning in a generalized form. The disease's treatment uses symptomatic, immunosuppressive and immunomodulating medication, isolated or in combination. The thymus has been the subject of several studies in order to clarify its role in the pathogenesis of the disease and clinical, pathological and immunological arguments have been collected in recent decades that strongly support its responsibility in the etiology of the disease. The role of thymectomy in the absence of thymic tumors has not been demonstrated definitively. Prospective studies are being taken currently to evaluate the efficacy and defining criteria for thymectomy.

Objectives: This study aims to evaluate patients with MG, divided into two major groups: thymectomized (thymoma, involuted thymus and hyperplasia) and not thymectomized and analyze the information collected along two main items: current symptomatic medication needed to control the disease and disease stage.

Methods: The selection of patients was based on database queries from the Neuromuscular Diseases Consult from Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Individual medical records were analyzed and the following data was registered: age, sex, race, date of onset of symptoms, titers of anti-AChR, initial and current clinical stage (MGFA classification),

elapsed time from diagnosis to thymectomy, type of thymic pathology, and current treatments. Data was analyzed using SPSS.

Results: 84 patients, 38 thymectomized (group 1) and 46 non-thymectomized (group 2) were analyzed. There wasn't a statistically significant difference in clinical condition or current medication between the two groups. 23 (60.5 %) patients undergoing thymectomy and 34 (73.9 %) patients in the second group were asymptomatic. There was a general trend of slight worsening until thymectomy was performed ( $0.24 \pm 0.79$ ), converted to a trend towards clinical improvement in post-thymectomy period ( $-1.52 \pm 1.23$ ). The age at the time of thymectomy, sex, anti-AChR titer, preoperative duration of symptoms or the presence of thymoma were not associated with clinical outcome.

Conclusion: Thymectomy is a therapeutic option that has not proved to be superior to exclusive pharmacological therapy, neither in clinical outcome nor in reducing drug load. Age at the time of thymectomy, sex, titer of anti-AChR, preoperative duration of symptoms or presence of thymoma were not identified as prognostic factors.

Keywords: thymectomy, myasthenia gravis, autoimmunity, neuromuscular diseases

## Introdução

A Miastenia Gravis (MG) é uma doença de natureza auto-imune com uma prevalência de 77,67 indivíduos por milhão e uma incidência estimada em 5,3 casos por milhão<sup>1</sup> e é a doença mais comum da junção neuromuscular<sup>2</sup>.

Traduz-se clinicamente por fraqueza muscular esquelética de carácter flutuante, exacerbada pela actividade muscular repetitiva e aliviada com o repouso. Este quadro clínico pode manifestar-se de forma generalizada ou focal, e envolver a musculatura oculo-palpebral, bulbar, cervical, cintura escapular e pélvica, e em casos mais graves os músculos

respiratórios<sup>3</sup>. A gravidade da sintomatologia pode variar desde ligeira, sem grande repercussão no quotidiano dos doentes, a severa, impondo graves restrições a nível da visão, deglutição, respiração e outras actividades da vida diária.

As manifestações clínicas devem-se a uma alteração da transmissão do impulso ao nível da junção neuromuscular (JNM). Nestes doentes a geração de um potencial de acção eficaz é impedida pela presença de anticorpos que afetam a função dos receptores nicotínicos de acetilcolina da membrana pós-sináptica (AChR).<sup>4</sup> Estes anticorpos estão presentes em cerca de 80-90% dos doentes com MG generalizada e são responsáveis pelo bloqueio direto e degradação acelerada dos AChR e ligação e activação do complemento na JNM.<sup>4</sup> Em aproximadamente 40% dos restantes doentes são doseáveis anticorpos anti-tirosina cinase específica do músculo (anti-MuSK).<sup>3</sup>

Atualmente, a MG está dividida em 6 subtipos, que requerem diferentes abordagens terapêuticas e acarretam diferentes prognósticos<sup>5</sup>:

- MG ocular
  - Com sintomas limitados aos músculos extra-oculares
- MG de início precoce (antes dos 50 anos)
  - Associado a hiperplasia tímica
- MG de início tardio (depois dos 50 anos)
  - Associado a atrofia tímica
- MG associada a timoma (10-15%)
- MG com anticorpos anti-MuSK
- MG sem anticorpos anti-AChR ou anti-MuSK detectáveis

O arsenal terapêutico atualmente disponível consiste em medicação sintomática, imunomoduladora e imunossupressora, isolada ou em associação<sup>6</sup>, e timectomia.

Os inibidores da acetilcolinesterase orais, como a piridostigmina, são o tratamento de primeira linha na MG, actuando de forma sintomática, sem interferir com os processos imunológicos que causam e mantêm a doença<sup>7</sup>.

Contudo, dado o carácter flutuante e recorrente da MG e as limitações resultantes nas atividades diárias, a instituição de terapêutica dirigida à etiologia da doença é fundamental para induzir e manter a sua remissão<sup>8</sup>. Para esse efeito são utilizadas várias classes de fármacos<sup>7</sup>:

- Corticosteróides
- Imunossuppressores
- Medicação imunomoduladora
- Terapias biológicas e celulares

Os corticosteróides são considerados o fármaco de primeira escolha quando é necessária terapia imunossupressora<sup>8</sup>. A prednisona e a prednisolona têm um efeito positivo demonstrado por décadas de utilização clínica<sup>5</sup>, mas os seus efeitos adversos limitam a sua prescrição em doses elevadas e/ou a longo prazo.

Outras drogas imunossupressoras são utilizadas em substituição, ou mais frequentemente em associação com os corticosteróides como “*steroid-sparing agents*”<sup>7,8</sup>, dado o maior intervalo temporal necessário para atingir um benefício terapêutico e o seu período de acção mais longo. Exemplos deste grupo farmacológico são a azatioprina, a ciclosporina, a ciclofosfamida, o micofenolato de mofetil e o metotrexato.

Na opção terapêutica imunomoduladora, a plasmaferese e a infusão endovenosa de imunoglobulina humana (IgEV) são duas opções terapêuticas utilizadas quando se pretende uma melhoria rápida da sintomatologia miasténica. Porém, os benefícios obtidos são temporários (durando 4 a 5 semanas)<sup>7</sup> e a sua realização implica geralmente a hospitalização do doente.

A remoção cirúrgica do timo (tímectomia) é também uma opção terapêutica válida, justificando-se pela responsabilidade do timo na etiopatogénese da doença<sup>9</sup>. Contudo, a presença de timoma (verificada em 10-15% dos doentes com MG) é a única situação com indicação clara para a realização de tímectomia<sup>8</sup>. Por outro lado, o papel da tímectomia no

tratamento da MG não associada a tumor tímico carece ainda de validação científica definitiva, devido à ausência de ensaios clínicos controlados que demonstrem inequivocamente a sua eficácia e definam as suas indicações precisas.

O propósito deste artigo é analisar o efeito da timectomia na evolução clínica da MG e avaliar o seu valor como método de tratamento na MG, comparando a evolução clínica dos doentes submetidos a esta intervenção cirúrgica com os que receberam apenas o melhor tratamento farmacológico.

### Material e Métodos

Para a realização deste artigo foram seleccionados doentes registados na base de dados da Consulta de Doenças Neuromusculares do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), acompanhados entre Janeiro de 2003 e Dezembro de 2012.

Os processos clínicos foram analisados individualmente, tendo-se registado os seguintes dados: idade, sexo, data de início dos sintomas, títulos de anticorpos anti-AChR, anti-músculo estriado e anti-MusK, estadió clínico inicial, atual e pré-timectomia, data de realização da timectomia, tipo de patologia tímica (estudo anatómo-patológico), resultados dos exames imagiológicos, terapêutica prévia à realização da timectomia e terapêutica atual. A data da última avaliação clínica ou a duração do acompanhamento clínico não foram registados.

Os doentes incluídos no estudo apresentavam quadro clínico sugestivo de MG e deveriam ter resultados dos doseamentos de anticorpos anti-AChR e MuSK, da electromiografia com estudo de estimulação nervosa repetitiva e tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) do mediastino e resultado histopatológico das peças operatórias da timectomia. Os doentes com doseamento de anticorpos negativo, testes neurofisiológicos normais e estudos imagiológicos do timo sem alterações foram incluídos no estudo quando a sintomatologia clínica era sugestiva de MG e não havia um diagnóstico alternativo credível.

Para o presente estudo foram considerados os registos dos estadiamentos clínicos em três tempos da evolução da doença: na altura do diagnóstico clínico, na pré-timectomia e na observação atual, segundo a escala da Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)<sup>10</sup> (Quadro 1).

A evolução clínica dos doentes foi quantificada através do cálculo individualizado da diferença entre o estágio clínico atual e o estágio clínico inicial. Um valor positivo corresponde a um agravamento clínico, e um valor negativo a remissão clínica.

O escalonamento da terapêutica farmacológica seguiu a lógica hierárquica da *MGFA MG Therapy Status*<sup>10</sup>; no entanto, por escassez de informação, não foi possível utilizar o *MGFA Postintervention Status*.

Os doentes propostos a timectomia no CHUC são encaminhados para o Serviço de Cirurgia Cardio-Torácica, onde a técnica cirúrgica correntemente utilizada consiste na timectomia alargada por esternotomia mediana. Os restantes doentes foram sujeitos às técnicas cirúrgicas vigentes nos diferentes hospitais onde foram operados.

Os doentes timectomizados foram divididos segundo o resultado histológico da peça operatória em dois grupos: com timoma e sem timoma<sup>10</sup>. Posteriormente, foram subdivididos em 4 subgrupos: Timo normal, involuído ou Timolipoma; Hiperplasia Tímica; Timoma Benigno; e Timoma Maligno, em função dos relatórios anátomo-patológicos da peça cirúrgica.

Considerou-se o título de anticorpos anti-AChR positivo quando superior a 0,5 mmol/L.

Os dados clínicos foram analisados através do SPSS Statistics 22 (IBM). As variáveis foram testadas quanto ao seu tipo de distribuição. As que tinham distribuição normal foram analisadas com testes paramétricos, tendo-se recorrido a testes não paramétricos para estudar as restantes. Um valor de p igual ou inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

**Quadro 1.** Classificação da MGFA

Classe I	Fraqueza oculopalpebral
Classe II	Fraqueza ligeira afectando músculos além da musculatura oculopalpebral
a	Fraqueza predominante nos membros e músculos axiais, podendo haver envolvimento, menor, dos músculos orofaríngeos
b	Fraqueza que afecta predominantemente os músculos orofaríngeos e/ou respiratórios em grau maior ou igual ao envolvimento dos membros ou musculatura axial
Classe III	Fraqueza moderada afectando músculos além da musculatura oculopalpebral
a	Fraqueza predominante nos membros e músculos axiais, podendo haver envolvimento, menor, dos músculos orofaríngeos
b	Fraqueza que afecta predominantemente os músculos orofaríngeos e/ou respiratórios em grau maior ou igual ao envolvimento dos membros ou musculatura axial
Classe IV	Fraqueza grave afectando músculos além da musculatura oculopalpebral
a	Fraqueza predominante nos membros e músculos axiais, podendo haver envolvimento, menor, dos músculos orofaríngeos
b	Fraqueza que afecta predominantemente os músculos orofaríngeos e/ou respiratórios em grau maior ou igual ao envolvimento dos membros ou musculatura axial
Classe V	Necessidade de entubação, com ou sem ventilação mecânica (a necessidade de sonda nasogástrica sem entubação coloca o doente na classe IVb)

## Resultados

A amostra analisada foi composta por 84 pacientes, posteriormente divididos em 2 grupos: 1º grupo (doentes submetidos a timectomia) e 2º grupo (doentes tratados com a melhor terapia farmacológica disponível). O perfil da amostra estudada encontra-se descrito no Quadro 2.

**Quadro 2.** Sexo, idade e auto-imunidade

	Timectomizados	Não timectomizados	Total
Nº pacientes	38	46	84
Idade	25-86 (55,21 ± 17,42)	15-99 (59,46 ± 22,12)	15-99 (57,54 ± 20,13)
10 – 19	0 (0%)	2 (4,3%)	2 (2,4%)
20 – 29	2 (5,3%)	5 (10,9%)	7 (8,3%)
30 – 39	6 (15,8%)	2 (4,3%)	8 (9,5%)
40 – 49	8 (21,1%)	5 (10,9%)	13 (15,5%)
50 – 59	7 (18,4%)	9 (19,6%)	16 (19,0%)
60 – 69	7 (18,4%)	4 (8,7%)	11 (13,1%)
70 – 79	4 (10,5%)	9 (19,6%)	13 (15,5%)
80 – 89	4 (10,5%)	8 (17,4%)	12 (14,3%)
90 – 99	0 (0%)	2 (4,3%)	2 (2,4%)
Sexo			
Masculino	11 (28,9%)	25 (54,3%)	36 (42,9%)
Feminino	27 (71,1%)	21 (45,7%)	48 (57,1%)
Anticorpos			
Anti-AChR	18 (47,4%)	24 (52,2%)	42 (50,0%)
Anti-MuSK	1 (2,6%)	0 (0%)	1 (1,2%)

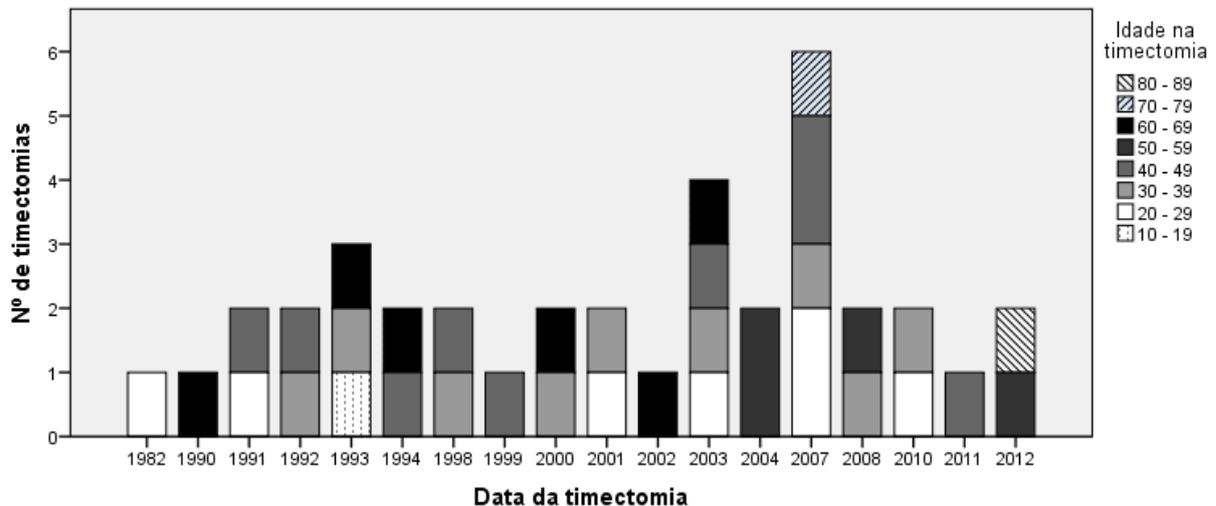
O primeiro grupo contou com 38 pacientes, 11 homens (28,9%) e 27 mulheres (71,1%) com idades compreendidas entre os 25 e os 86 anos (55,21 ± 17,42). Detetaram-se títulos elevados de anticorpos anti-AChR em 18 doentes (47,4%) e de anticorpos anti-MuSK num único doente (2,6%). Atualmente, 2 destes doentes não necessitam de medicação (5,3%), 5 tomam piridostigmina (13,2%), 8 associam piridostigmina a corticoterapia (21,1%), 12 associam

outro imunossupressor (31,6%) (desses, 8 tomam piridostigmina, corticoterapia e outro imunossupressor e 4 tomam piridostigmina e imunossupressor sem corticoterapia) e 11 recorrem a IgEV ou plasmaferese periódicas (28,9%), (dos quais 10 fazem imunossupressão concomitante e apenas 1 faz terapia imunomoduladora exclusiva). As datas das timentomias, assim como as idades dos doentes aquando das mesmas estão evidenciadas na Figura 1.

**Quadro 3.** Estadio clínico inicial e atual

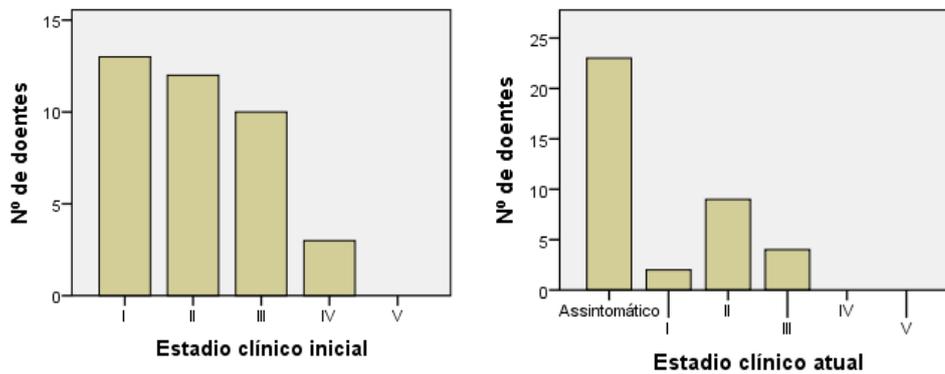
	Estadio clínico inicial	Estadio clínico atual
<b>Timectomizados</b>		
0	0 (0%)	23 (60,5%)
I	13 (34,2%)	2 (5,3%)
II a/b	12 (31,6%)	9 (23,7%)
III a/b	10 (26,3%)	4 (10,5%)
IV a/b	3 (7,9%)	0 (0%)
V	0 (0%)	0 (0%)
<b>Não Timectomizados</b>		
0	0 (0%)	34 (73,9%)
I	23 (50%)	3 (6,5%)
II a/b	10 (21,7%)	8 (17,4%)
III a/b	10 (21,7%)	1 (2,2%)
IV a/b	3 (6,5%)	0 (0%)
V	0 (0%)	0 (0%)
<b>Total</b>		
0	0 (0%)	57 (67,9%)
I	36 (42,9%)	5 (6,0%)
II a/b	22 (26,2%)	17 (20,2%)
III a/b	20 (23,8%)	5 (6,0%)
IV a/b	6 (7,1%)	0 (0%)
V	0 (0%)	0 (0%)

O 2º grupo incluiu 46 casos, entre os 15 e os 99 anos de idade ( $59,46 \pm 22,12$ ), 25 dos quais do sexo masculino (54,3%) e 21 do sexo feminino (45,7%). Neste grupo foram identificados 24 casos anti-AChR-positivos (52,2%) e nenhum anti-MuSK-positivo. Na última avaliação clínica 4 doentes não faziam qualquer medicação (8,7%), 9 tomavam apenas piridostigmina (19,6%), 12 associavam corticoterapia e piridostigmina (26,1%), 7 tinham outro imunossupressor associado (15,2%) (3 tomavam piridostigmina, corticoterapia e outro imunossupressor e 4 tomam piridostigmina e imunossupressor sem corticoterapia) e 14 necessitavam de IgEV ou plasmaferese periódicas (30,4%) (6 com terapia imunomoduladora exclusiva e 8 com imunossupressores associados)

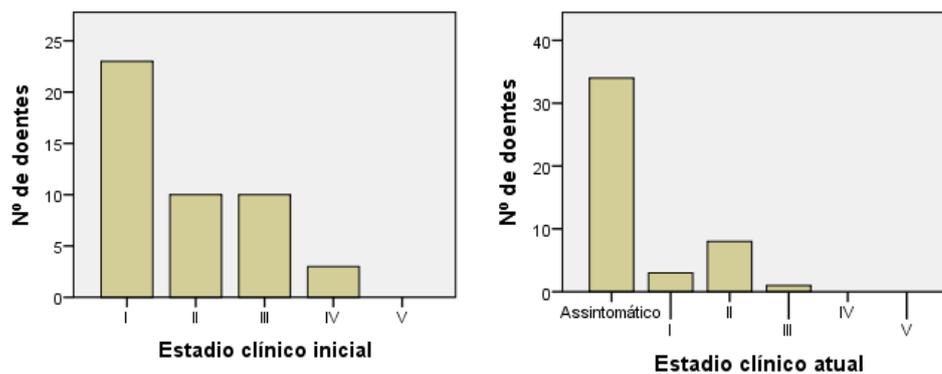


**Figura 1.** Número de timectomias por ano e por idade dos doentes.

O estadio clínico inicial e atual do grupo dos doentes timectomizados e dos doentes não timectomizados estão representados nas figuras 2 e 3 respectivamente, bem como no quadro 3. No primeiro grupo a mediana do estadio clínico inicial situou-se no grau II, e a do estadio clínico atual no grau 0 (assintomático). No grupo dos doentes não timectomizados as medianas encontravam-se entre o grau I e II para o estadio clínico inicial e grau 0 para o estadio clínico atual.



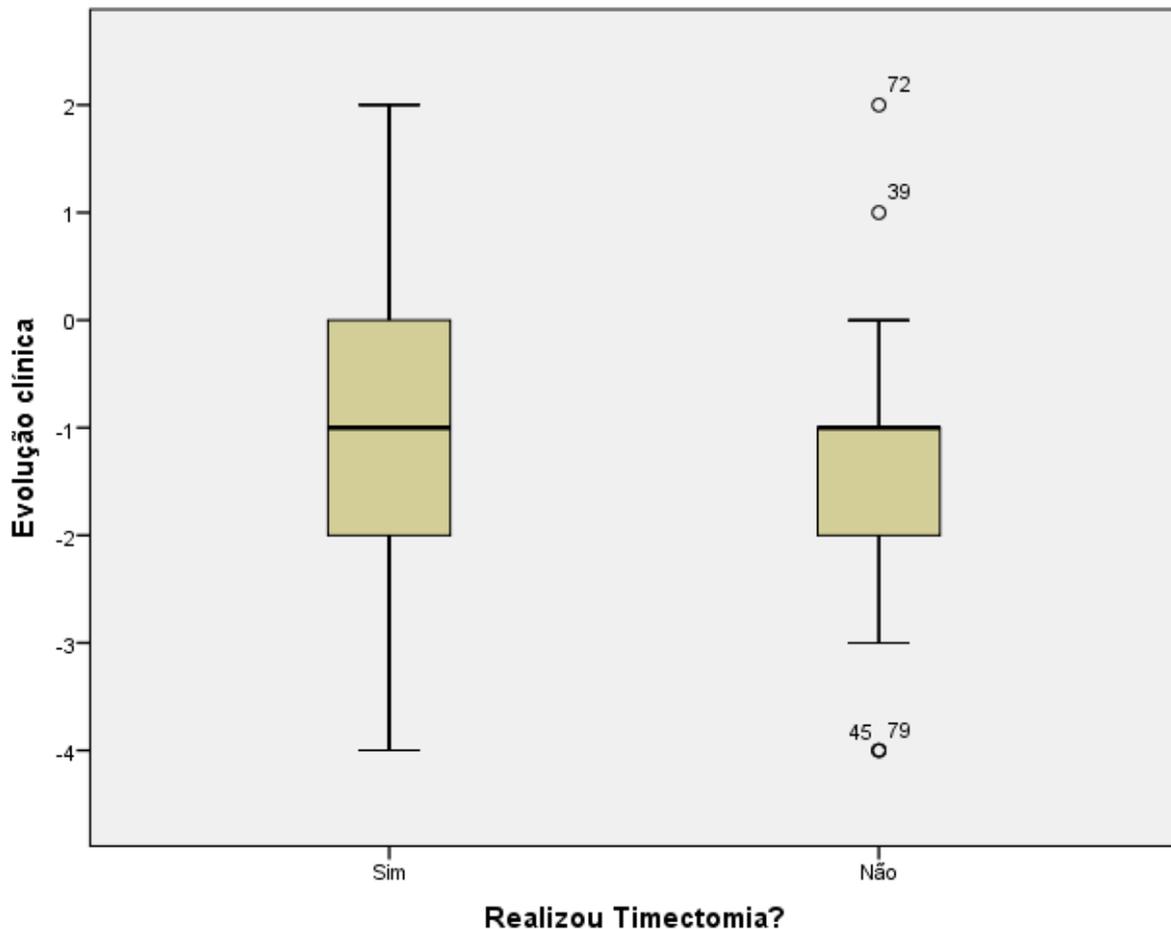
**Figura 2.** Estadio clínico dos doentes timectomizados. O gráfico da esquerda mostra o estadio clínico inicial (MGFA I-V), enquanto à direita se observa o estadio clínico atual (MGFA 0-V).



**Figura 3.** Estadio clínico dos doentes não timectomizados. O gráfico da esquerda mostra o estadio clínico inicial (MGFA I-V), enquanto à direita se observa o estadio clínico atual (MGFA 0-V).

Calculou-se a variação entre o estadio clínico atual e o estadio clínico inicial de modo a mensurar a evolução clínica de cada doente. Foi observada uma evolução clínica favorável tanto nos doentes timectomizados ( $Z=-4.142$ ,  $p < 0.001$ ), como nos não timectomizados ( $Z=-5.183$ ,  $p < 0.001$ ). Para se aferir em que grupo houve maiores variações no estadio clínico, foi feita um análise comparativa directa, não tendo sido detectada uma diferença estatisticamente significativa ( $Z=-0.321$ ,  $p=0.748$ ). Dos doentes timectomizados, 28 (73,7%) apresentaram algum grau de melhoria, 6 (15,8%) mantiveram o seu estadio clínico e 4 (10,5%) viram os

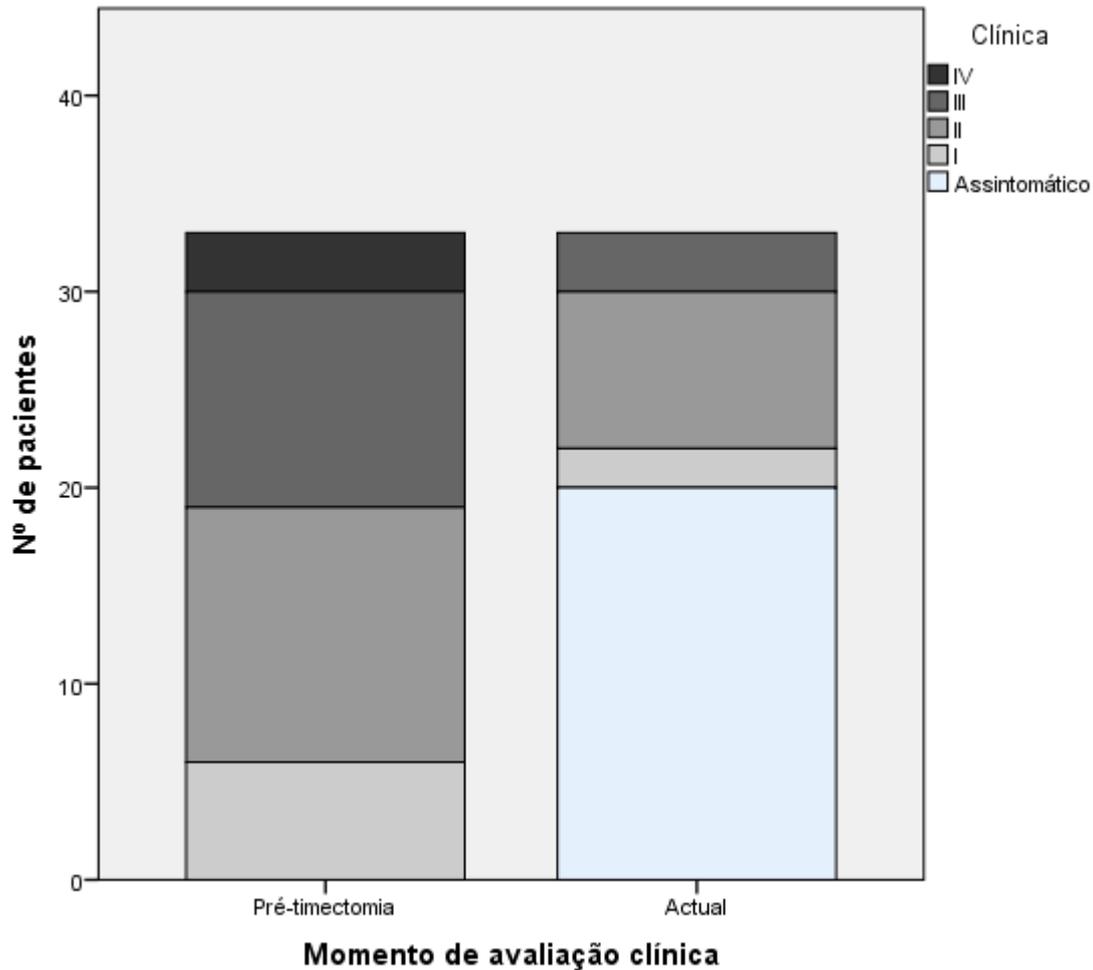
seus sintomas agravar. No outro grupo, 39 (84,8%) evidenciaram uma regressão dos sintomas, 5 (10,9%) não mostraram alterações e 2 (4,3%) apresentaram um agravamento clínico. A Figura 4 ilustra os resultados obtidos.



**Figura 4.** Variação do estadió clínico entre doentes timectomizados e não timectomizados. Observa-se uma maior amplitude de resultados nos doentes que realizaram timectomia, com a maioria dos doentes situados entre variações de 0 (inalteração do estadió clínico) e -2 (melhoria de 2 graus MGFA). Os doentes do grupo 2 apresentam uma evolução clínica mais homogénea, tendo a maioria dos doentes melhorado 1 a 2 graus MGFA.

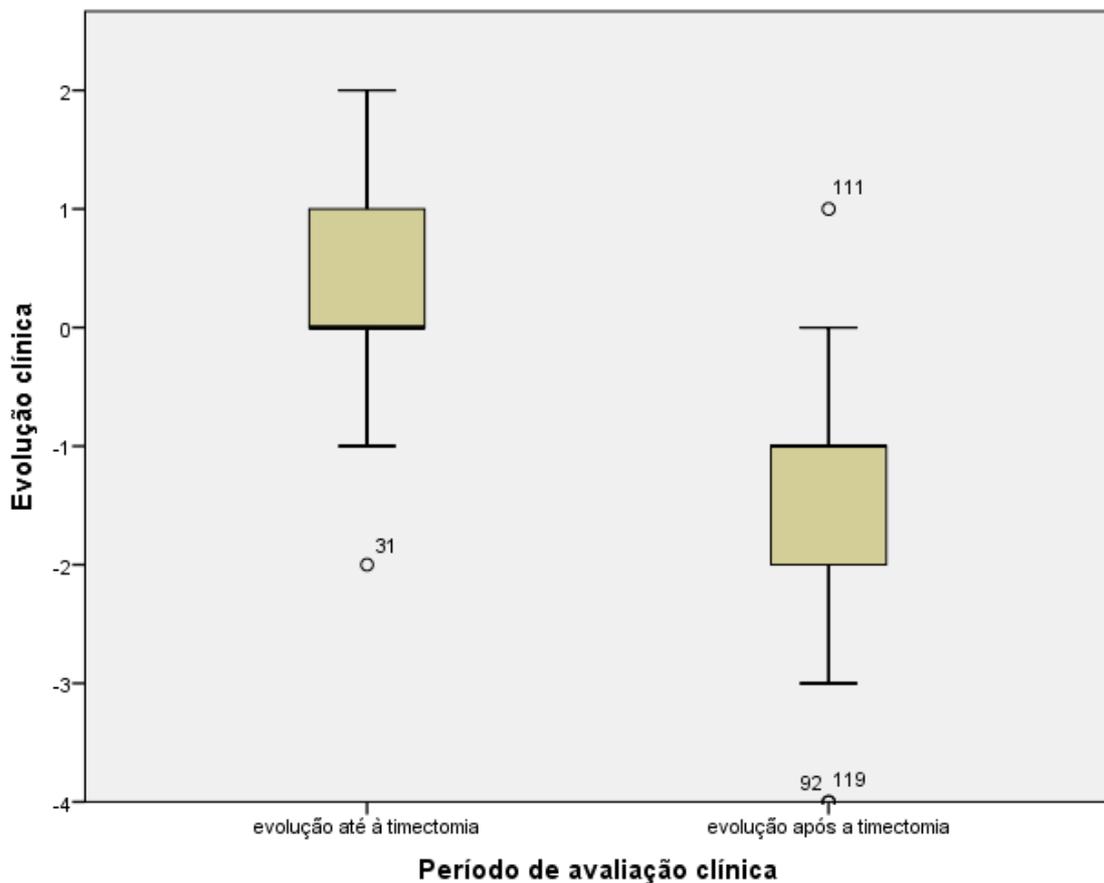
No grupo dos doentes sujeitos a timectomia foi ainda colhido um outro momento de avaliação clínica, imediatamente prévio à cirurgia. A variação entre o estadió clínico atual e o estadió clínico prévio à timectomia revelou diferença significativa ( $Z=-4.455$ ,  $p < 0.001$ ) no sentido da

melhoria. Dos 38 doentes timentomizados, foi possível obter o estadiamento clínico pré-timentomia em 33 deles a partir dos processos clínicos respectivos. Desses, 6 (18,2%) encontravam-se no grau I, 13 (39,4%) no grau II, 11 (33,3%) no grau III e 3 (9,1%) no grau IV. A figura 5 ilustra a distribuição dos doentes timentomizados segundo o estadiamento clínico prévio à timentomia e atual.



**Figura 5.** Doentes timentomizados: estadiamento clínico no pré-timentomia vs estadiamento clínico atual. Imediatamente antes da timentomia, os doentes encontravam-se todos estadiados entre os graus I e IV MGFA, com maior prevalência nos graus II e III. Atualmente, mais de metade desses doentes estão assintomáticos, e os restantes têm um estadiamento não superior ao grau III.

No seguimento deste resultado, comparou-se a evolução clínica até à timentomia dos doentes intervencionados com a evolução clínica destes doentes a partir da timentomia. A análise estatística mostrou um franco benefício na evolução clínica após a realização da cirurgia de remoção do timo ( $Z=-4.610$ ,  $p < 0.001$ ), como evidenciado na figura 6. Após a intervenção cirúrgica, em média, os doentes baixaram cerca de um grau e meio no seu estadio clínico ( $-1,52 \pm 1,23$ ).



**Figura 6.** Doentes timentomizados: evolução clínica até à timentomia vs após a timentomia. Entre o diagnóstico e a timentomia a variação do estadio clínico concentrou-se entre 0 (inalteração do estadio clínico) e 1 (agravamento de 1 grau MGFA). Após a timentomia verificou-se uma inversão dessa tendência, tendo-se observado uma predominância de variações do estadio clínico entre -1 (melhoria de 1 grau MGFA) e -2 (melhoria de 2 graus MGFA).

Pelo contrário, no período anterior à timentomia, a tendência foi de um ligeiro agravamento ( $0,24 \pm 0,79$ ). No período entre o diagnóstico e a timentomia 4 doentes (12,1%) apresentaram regressão dos sintomas, 17 (51,5%) mantiveram o seu estadio e 12 (36,3%) sofreram agravamento. No intervalo entre a realização da timentomia e a última avaliação clínica 26 doentes (78,9%) melhoraram clinicamente, 6 (18,2%) não alteraram o seu estadio e apenas 1 (3,0%) piorou.

Pretendeu-se também comparar o impacto da realização da timentomia na redução da carga medicamentosa prescrita a estes doentes. Verificou-se que a medicação atual nos dois grupos não é estatisticamente diferente ( $Z=-0.778$ ,  $p=0.437$ ). O Quadro 4 relata as frequências descritivas desta variável nos dois grupos. A figura 7 espelha graficamente esta distribuição.

**Quadro 4.** Medicação atual dos doentes timentomizados vs não timentomizados

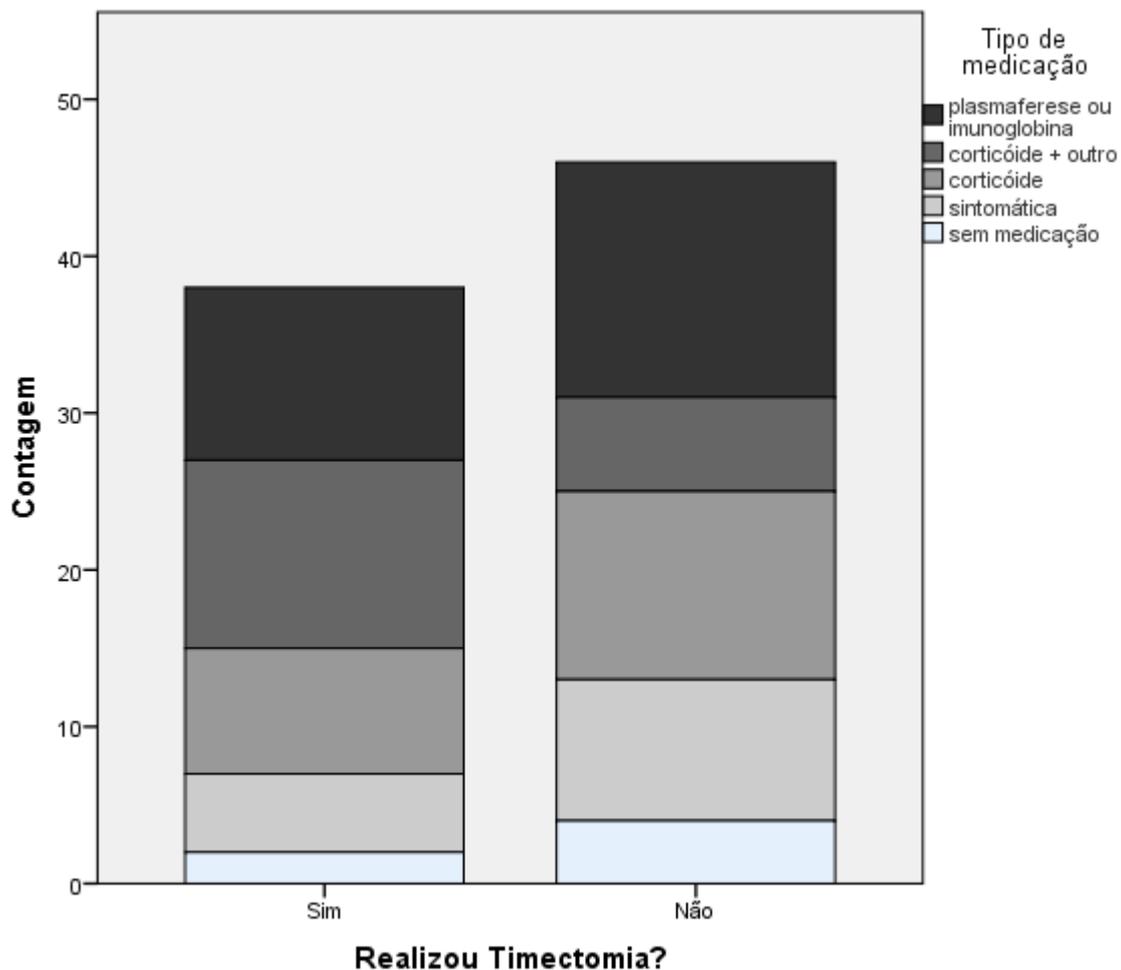
	Timectomizados	Não Timectomizados	Total
Medicação atual			
Sem medicação	2 (5,3%)	4 (8,7%)	6 (7,1%)
Piridostigmina	5 (13,2%)	9 (19,6%)	14 (16,7%)
Corticosteróide	8 (21,1%)	12 (26,1%)	20 (23,8%)
Corticosteróide + outro	12 (31,6%)	6 (13,0%)	18 (21,4%)
imunossupressor			
Plasmaferese/Ig <sub>ev</sub>	11 (28,9%)	15 (32,6%)	26 (31,0%)

Não se identificou qualquer relação entre o sexo dos doentes e a evolução clínica no grupo dos doentes timentomizados ( $Z=-1.805$ ,  $p=0.071$ ). Contudo, no outro grupo, os pacientes do sexo masculino evidenciaram uma melhor evolução quando comparados com as mulheres ( $Z=-2.126$ ,  $p=0.034$ ).

Dezoito doentes submetidos a timentomia e vinte e quatro do restante grupo foram identificados como seropositivos para anticorpos anti-AChR. No entanto, não foi detectada

uma influência favorável ou prejudicial desta variável em nenhum dos grupos. (timectomizados:  $Z=-0.831$ ,  $p=0.406$ ; não timectomizados:  $Z=0.534$ ,  $p=0.593$ ).

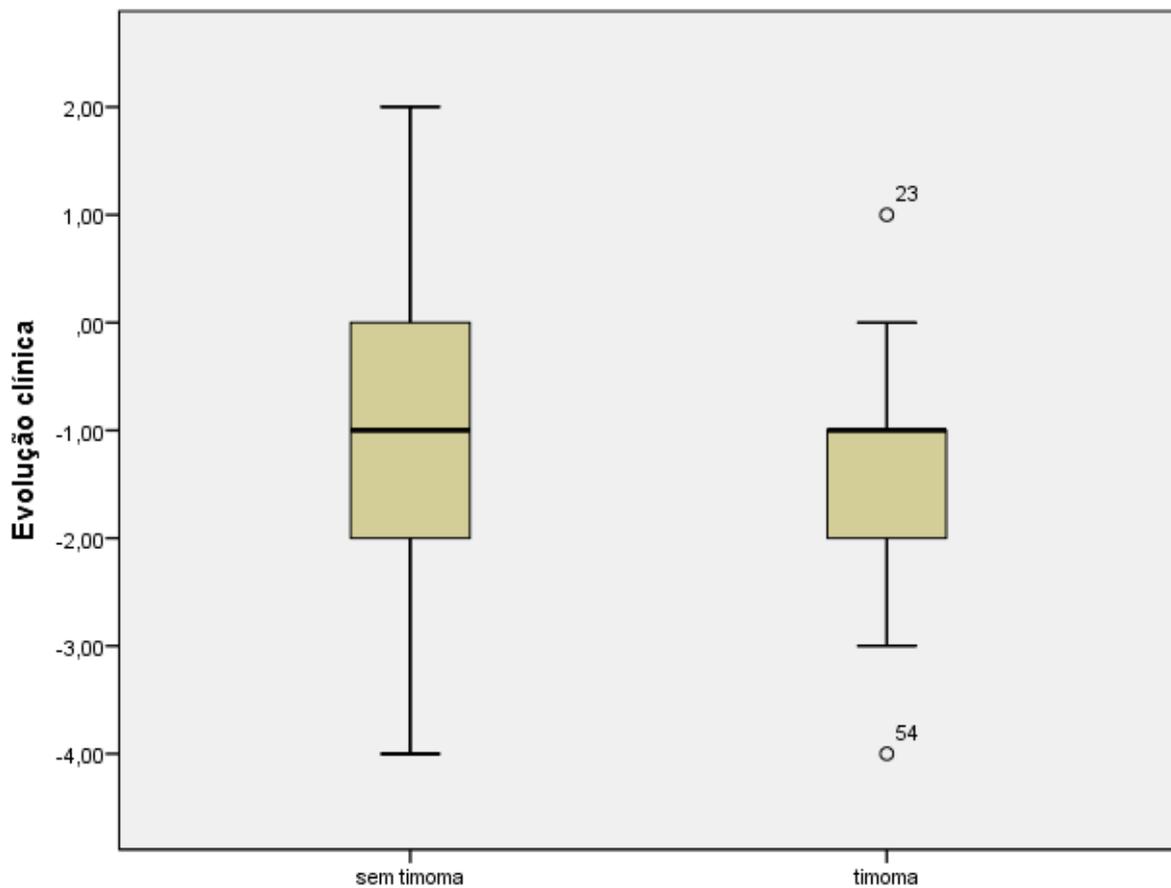
Foi identificado um único paciente anti-MuSK positivo, com hiperplasia tímica associada a timoma microscópico. Este doente foi estadiado no grau II na altura do diagnóstico, tendo agravado para o grau III até à data da timectomia e estabilizado até à última avaliação clínica. Atualmente encontra-se medicado com piridostigmina, prednisolona, azatioprina e IgEV.



**Figura 7.** Medicação atual dos doentes timectomizados vs não timectomizados.

Foi comparada a idade na timectomia com a evolução clínica no grupo dos doentes que realizaram timectomia. A análise estatística não evidenciou qualquer relação entre estas duas variáveis ( $p=0.417$ ).

Os doentes submetidos a timentomia (n=38) foram subdivididos segundo o tipo de patologia tímica. Identificaram-se 15 casos com timoma (39.4%), e 23 sem timoma (60.5%). Quando comparadas as evoluções clínicas entre estes dois subgrupos não se detectaram diferenças estatisticamente significativas ( $Z= -0,873$ ;  $p=0,383$ ), como ilustrado na Figura 8.



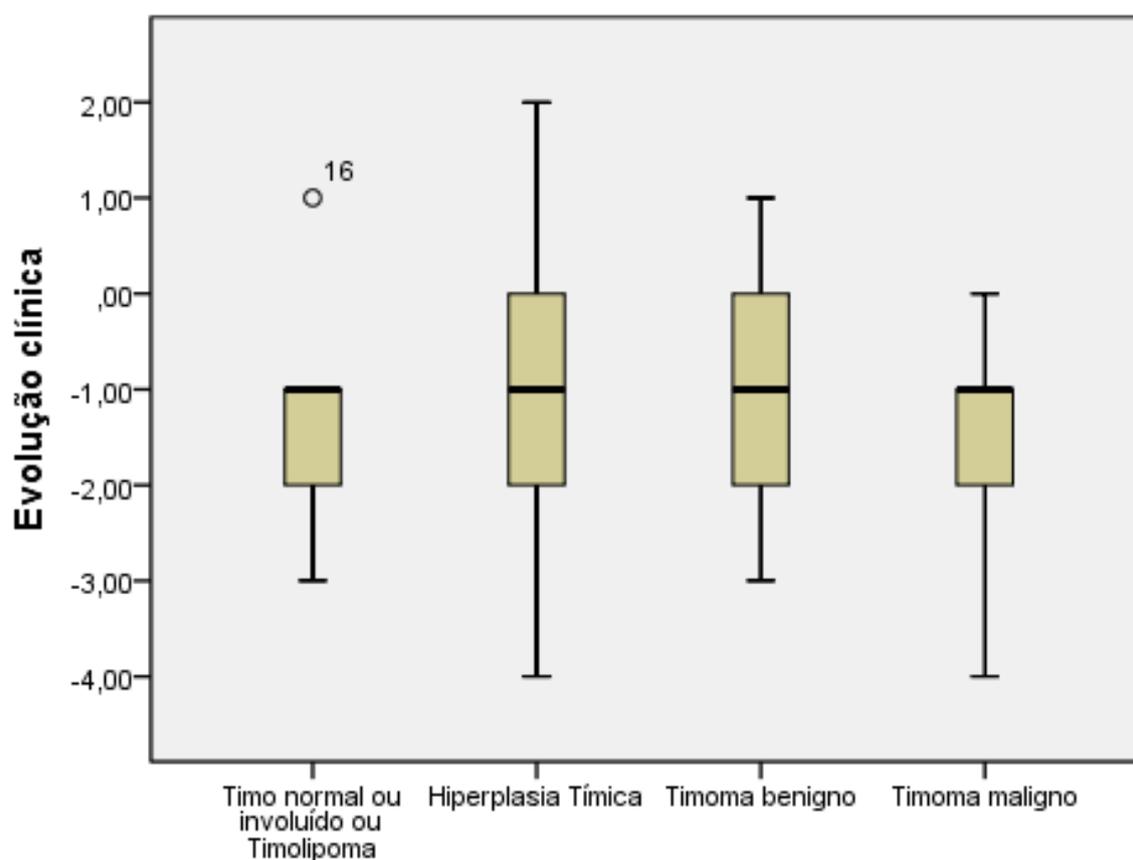
**Figura 8.** Doentes timentomizados: evolução clínica nos doentes com e sem timoma. Os doentes sem timoma evidenciaram uma elevada amplitude de variações de estadió clínico, centrando-se a maioria entre 0 (estadió clínico inalterado) e -2 (melhoria de 2 graus MGFA) – mediana = -1. Os doentes com timoma apresentaram resultados menos heterogéneos, centrados maioritariamente entre -1 (melhoria de 1 grau MGFA) e -2 (melhoria de 2 graus MGFA) – mediana = -1.

Os doentes timentomizados foram ainda subdivididos em 4 pequenos grupos: Timo normal ou involuído ou timolipoma; hiperplasia benigna; timoma benigno; timoma maligno (Quadro 5).

A análise estatística contudo não evidenciou qualquer influência do tipo de patologia tímica sobre a evolução clínica ( $\chi^2(3)=1.721$ ,  $p=0.632$ ) (Figura 9).

**Quadro 5.** Tipo de patologia tímica dos doentes timentomizados

Tipo de patologia tímica		Total
Sem timoma	Timo normal ou involuído ou Timolipoma	6 (15,7%)
	Hiperplasia tímica	17 (44,7%)
Com timoma	Maligno	9 (23,6%)
	Benigno	6 (15,7%)



**Figura 9.** Doentes timentomizados: evolução clínica nos diferentes tipos de patologia tímica. Os doentes com hiperplasia tímica e timoma benigno apresentaram variações de estadio concentradas entre 0 (estadio clínico inalterado) e -2 (melhoria de 2 graus MGFA). Os doentes com timo normal ou involuído ou timolipoma e timoma maligno variaram

maioritariamente entre -1 (melhoria de 1 grau MGFA) e -2 (melhoria de 2 graus MGFA). Todos os grupos evidenciaram uma mediana de -1.

A duração do período entre o diagnóstico clínico e a realização da timectomia foi também comparada com a evolução clínica. Não se registou qualquer associação entre a duração dos sintomas até à timectomia e a evolução clínica dos doentes ( $p=0.740$ ). O tempo médio entre o diagnóstico e a timectomia foi de 20 meses.

Os achados imagiológicos foram comparados com o resultado do estudo anátomo-patológico nos doentes timectomizados. A força da correlação não foi suficiente para sugerir uma concordância de relevo estatístico entre estas duas variáveis ( $Kappa=0.206$ ,  $p=0.057$ ).

## Discussão

A primeira timectomia realizada no tratamento da MG data de 1912<sup>11</sup>, embora a sua utilização como opção terapêutica na MG só tenha sido popularizada em 1941 por Blalock<sup>12</sup>. Vários mecanismos foram sugeridos para explicar o efeito da timectomia no tratamento da MG: eliminação da fonte de estimulação antigénica contínua, eliminação de um reservatório de linfócitos B produtores de anticorpos anti-AChR, correção do distúrbio na regulação imune<sup>14</sup>. Desenvolveram-se várias abordagens cirúrgicas, todas elas com eficácia provavelmente comparável<sup>15</sup>. O maior desafio atual prende-se com o estabelecimento de indicações precisas para a sua utilização e a extensão mais adequada da cirurgia.

Os resultados obtidos neste estudo mostram que os doentes submetidos a timectomia, bem como aqueles tratados apenas com agentes farmacológicos, obtiveram respostas clínicas equiparáveis, sem que nenhum dos dois grupos se revelasse superior no que diz respeito ao controlo clínico/sintomático das manifestações da doença, levando a crer que a timectomia não acrescenta valor terapêutico à terapia medicamentosa. Para além disso, a timectomia não

conduziu a uma menor carga medicamentosa quando comparada com a terapia farmacológica exclusiva. Estes resultados contrastam com uma revisão de Gronseth e Barohn, na qual foram analisados 28 ensaios de coorte entre pacientes timentomizados e não timentomizado e se concluiu que a timentomia conduz a uma probabilidade 2 vezes superior de atingir remissão livre de medicação; 1,6 vezes superior de erradicação dos sintomas e 1,7 vezes superior de melhoria.<sup>9</sup> Esta discordância pode dever-se a vários factores, nomeadamente a representatividade da amostra, o carácter flutuante da doença, a subjectividade da avaliação clínica e a uma abordagem terapêutica mais conservadora dos clínicos que assistem estes doentes.

A inclusão de doentes com timoma pode também ser um factor preponderante dado que esta patologia está associada a pior prognóstico da doença. No nosso estudo foram incluídos 15 doentes com timoma, o que corresponde a 17,9% de toda a amostra, e a 39,5% do grupo dos timentomizados, enquanto a prevalência na população geral se estima nos 10-15%<sup>5</sup>. No entanto, a inexistência de diferença significativa entre a evolução clínica dos doentes com e sem timoma vai contra esta possibilidade.

Para além disso, as taxas de remissão máximas estão descritas para um período entre 5 a 10 anos após a timentomia<sup>16</sup>, pelo que alguns doentes timentomizados podem não ter realizado a intervenção cirúrgica há tempo suficiente para evidenciarem o benefício clínico expectável.

Outro aspecto importante é o facto de ser imprescindível tratar estes doentes com agentes farmacológicos, o que, aliado à evolução variável da MG com remissões e exacerbações sucessivas, complica a análise deste tipo de estudos, tendo em conta que uma melhoria ou agravamento poderá ser interpretado como resultado de um agente terapêutico diferente daquele verdadeiramente responsável.

Ainda assim, apesar de não ter sido comprovado o benefício da timentomia sobre a terapêutica farmacológica exclusiva, o facto de os doentes timentomizados terem exibido uma melhoria

substancial após a intervenção cirúrgica, contrariando a tendência de agravamento observada até à timectomia, sugere que a remoção cirúrgica do timo tenha um papel preponderante na estabilização e melhoria destes pacientes. Este resultado vem reforçar a ideia de que o papel desta arma terapêutica no tratamento da MG não é uma solução ubíqua e transversal a toda a população de doentes miasténicos, mas que representa uma opção terapêutica útil para melhorar a probabilidade de remissão ou melhoria em determinados doentes<sup>9</sup>.

Nesse sentido têm sido feitos esforços para melhor definir o enquadramento da timectomia no tratamento da MG. Atualmente, a única situação em que há indicação inequívoca para a sua realização é a associação de timoma. Contudo, foram já identificados diversos factores que influenciam o prognóstico desta intervenção cirúrgica, e que suscitaram a elaboração de recomendações para o seu uso aquando da decisão terapêutica: idade na data da operação, duração da sintomatologia até à cirurgia, gravidade da doença e presença de timoma<sup>17-20</sup>.

Neste estudo procurou-se, de igual modo, avaliar o impacto de alguns desses factores no prognóstico dos doentes submetidos a timectomia. A idade na data da operação, a duração pré-operatória dos sintomas e a presença de timoma, bem como o sexo e o título de anti-AChR, foram testados com este intuito. No entanto, nenhum deles mostrou qualquer relação com a melhoria ou agravamento dos sintomas.

Por último, a comparação realizada entre os achados imagiológicos e o estudo anátomo-patológico dos doentes timectomizados, não evidencia uma correlação assinalável, levando a supor que os métodos radiológicos utilizados (RM do mediastino e TC do mediastino) não se revelaram suficientemente fidedignos para diferenciar hiperplasia benigna de neoformação tímica.

Conclusões

Neste estudo apesar da timectomia ter constituído uma opção terapêutica eficaz, não se superiorizou à terapêutica farmacológica exclusiva, quer na melhoria clínica quer na redução da carga medicamentosa. Constatou-se que esta opção terapêutica constituiu um ponto de viragem na evolução clínica dos doentes a ela submetidos, sugerindo que a sua utilização criteriosa pode ser fundamental nos doentes que a ela são propostos.

Não se identificaram influências da idade na data da timectomia, sexo, título de anti-AChR, duração pré-operatória dos sintomas ou de presença de timoma nos padrões de evolução clínica.

## Bibliografia

1. Carr, A. S., Cardwell, C. R., McCarron, P. O. & McConville, J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol.* **10**, 46 (2010).
2. Zhang, X. *et al.* Clinical and serological study of myasthenia gravis in HuBei Province, China. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **78**, 386–90 (2007).
3. Jayam Trough, A., Dabi, A., Solieman, N., Kurukumbi, M. & Kalyanam, J. Myasthenia gravis: a review. *Autoimmune Dis.* **2012**, 10 (2012).
4. Conti-fine, B. M., Milani, M. & Kaminski, H. J. Myasthenia gravis : past , present , and future. *J. Clin. Invest.* **116**, 2843–2854 (2006).
5. Gilhus, N. E. *et al.* Myasthenia gravis: a review of available treatment approaches. *Autoimmune Dis.* **2011**, 847393 (2011).
6. Gold, R., Hohlfeld, R. & Toyka, K. V. Progress in the treatment of myasthenia gravis. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* **1**, 36–51 (2008).
7. Mantegazza, R., Bonanno, S., Camera, G. & Antozzi, C. Current and emerging therapies for the treatment of myasthenia gravis. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **7**, 151–60 (2011).
8. Skeie, G. O. *et al.* Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur. J. Neurol.* **17**, 893–902 (2010).
9. Gronseth, G. S. & Barohn, R. J. Thymectomy for autoimmune myasthenia gravis: an evidence-based review. *Neurology* 7–15 (2000).
10. Jaretzki, A. *et al.* Myasthenia Gravis : Recommendations for Clinical Research Standards. *Ann. Thorac. Surg.* 327–334 (2000).
11. Schumacher Roth, Otto., E. D. *Thymektomie bei einem Fall von Morbus Basedowi mit Myasthenie.* (G. Fischer, 1912).
12. Blalock, A., Harvey, A., Ford, F. & Jr., Lilienthal, J. The treatment of myasthenia gravis by removal of the thymus gland: Preliminary report. *J. Am. Med. Assoc.* **117**, 1529–1533 (1941).
13. Takanami, I., Abiko, T. & Koizumi, S. Therapeutic outcomes in thymectomied patients with myasthenia gravis. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **15**, 373–7 (2009).
14. Drachman, D. B. Myasthenia Gravis. *N. Engl. J. Med.* **330**, 1797–1810 (1994).
15. Meyer, D. M. *et al.* Comparative clinical outcomes of thymectomy for myasthenia gravis performed by extended transsternal and minimally invasive approaches. *Ann. Thorac. Surg.* **87**, 385–90; discussion 390–1 (2009).

16. Maggi, G. *et al.* Thymectomy in myasthenia gravis. Results of 662 cases operated upon in 15 years. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **3**, 504–509; discussion 510–511 (1989).
17. Frist, W. H. *et al.* Thymectomy for the myasthenia gravis patient: Factors influencing outcome. *Ann. Thorac. Surg.* **57**, 334–338 (1994).
18. Mantegazza, R. *et al.* A multicentre follow-up study of 1152 patients with myasthenia gravis in Italy. *J. Neurol.* **237**, 339–344 (1990).
19. Blossom, G., Ernstoff, R., Howells, G., Bendick, P. & Glover, J. THymectomy for myasthenia gravis. *Arch. Surg.* **128**, 855–862 (1993).
20. Nieto, I. P. *et al.* Prognostic factors for myasthenia gravis treated by thymectomy: review of 61 cases. *Ann. Thorac. Surg.* **67**, 1568–1571 (1999).

#### Agradecimentos

Agradeço ao Dr. Argemiro Geraldo, ao Dr. Luís Negrão e ao Professor Doutor António Freire Gonçalves pelo contributo prestado na orientação deste trabalho bem como na revisão do mesmo.

Agradeço igualmente ao Laboratório de Bioestatística e Informática Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, nomeadamente ao Dr. Miguel Patrício, pelo contributo fornecido na análise estatística dos dados.