

TIMECTOMIA E IMUNOSSUPRESSÃO EM MIASTENIA GRAVIS

ESTUDO PROSPECTIVO

MARCOS C. SANDMANN * — ANA M. GORZ * — CLEVERSON M. GRACIA *
RANDAS J. V. BATISTA ** — RICARDO RANIERI SEIXAS ***
PAULO ROGÉRIO M. BITTENCOURT *

RESUMO — Entre 1982 e 1988 24 mulheres e 6 homens com miastenia gravis foram submetidos a protocolo diagnóstico e terapêutico prospectivo e estandardizado. A idade variou de 10 a 74 anos (34 ± 16 , média \pm desvio padrão). Três com forma ocular foram tratados com piridostigmina. Quatro com forma generalizada, de idade avançada, receberam corticosteróide e/ou azatioprina. Vinte e três com a forma generalizada foram submetidos a timectomia seguida de prednisona e/ou azatioprina. Um paciente faleceu após timectomia complexa de timoma invasivo. Quatro faleceu logo após a admissão, em crise miastênica/colinérgica. Dois outros tiveram complicações menores da timectomia. De 19 pacientes seguidos por 1-60 (média 24) meses, 11 (58%) têm fraqueza residual mas levam vida normal e 8 (42%) estão em remissão completa, um sem medicação.

Thymectomy and immunosuppression in myasthenia gravis: a prospective study.

SUMMARY — Between 1982 and 1988 24 women and 6 men with myasthenia gravis were included in a prospective and standardized diagnostic and therapeutic protocol. Age varied between 10 and 74 years (34 ± 16 , mean \pm standard deviation). Three patients with the ocular form were treated with pyridostigmine. Four patients with the generalized form and advanced age received steroids and/or azathioprine. Twenty-three patients with the generalized form underwent thymectomy followed by prednisone and/or azathioprine. One patient died after complex thymectomy for invasive thymoma. Another died soon after admission in myasthenic/cholinergic crisis. Two other patients had minor complications of thymectomy. Of 19 patients followed for 1-60 (mean 24) months, 11 (58%) are in remission, one of them without any medication.

Apesar dos muitos avanços no entendimento da patogenia e das formas de tratamento de miastenia gravis (MG), não foi estabelecida forma de tratamento uniforme até nossos dias, embora já existam estratégias bem definidas^{2,3,5,6,8-11}. Devido a melhor conhecimento da fisiopatologia do defeito neuromuscular, do mecanismo de atuação do anticorpo anti-placa motora e de outros fatores imunológicos^{5,9,10}, a MG hoje pode ser considerada doença com conduta terapêutica bastante definida, deixando pouca margem de dúvida quanto às indicações do tratamento sintomático com anticolinesterásicos (piridostigmina), corticosteróides ou outros imunossuppressores, como azatioprina ou ciclofosfamida, plasmaferese e timectomia^{1,2,6,7,10-15}. Se, por um lado, como em muitas outras doenças autoimunes, a origem da resposta causadora do bloqueio neuromuscular ainda é obscura⁵, muito da imunologia da MG é hoje tão bem definido que serve de modelo a outras doenças^{9,10}. O diagnóstico é múltiplo, dependendo da positividade do teste do "Tensilon", da estimulação nervosa repetitiva,

Unidade de Neurologia Clínica (*) Centro de Cardiologia de Curitiba (**), Unidade de Neurofisiologia Clínica (***), Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba.

Dr. Paulo Rogério M. Bittencourt — Unidade de Neurologia Clínica, Hospital Nossa Senhora das Graças — Rua Alcides Munhoz 433 — 80510 Curitiba PR — Brasil

da medida plasmática de anticorpos anti-receptor da acetilcolina e, é claro, da observação clínica^{5,13}. Biópsia muscular com estudo de placa motora restringe-se aos raros casos de dúvida diagnóstica ou tem indicação puramente de pesquisa, sem maior utilidade clínica^{4,13}.

Neste artigo relatamos os resultados de estudo prospectivo e estandardizado, realizado durante os últimos 6 anos, que demonstra que tratamento imunossupressor, tímectomia e monitorização frequente e intensiva do estado clínico e laboratorial de pacientes com MG transformam esta doença em problema médico muito menor, com prognóstico bastante melhorado quando comparado ao de alguns anos atrás.

PROTOCOLO DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICO

No início de 1982 foi adaptado na Unidade de Neurologia Clínica do Hospital Nossa Senhora das Graças, em Curitiba, protocolo terapêutico pré-determinado, estandardizado, baseado em grande parte em informações obtidas do Professor John Newsom-Davis, National Hospital Queen Square, Londres^{5,9,10}. Após a suspeita clínica, o diagnóstico de MG foi firmado pela observação da resposta à piridostigmina durante algumas semanas, da resposta ao teste de Tensilon e de investigação laboratorial que afastou outras doenças musculares. Um protocolo eletromiográfico específico foi utilizado para ajudar no diagnóstico. O estudo da transmissão neuromuscular foi realizado estimulando-se os nervos facial na região infra-auricular e ulnar ao nível do punho. Os potenciais musculares provocados foram captados por eletrodos de superfície sobre o músculo orbicular dos olhos e sobre a eminência hipotenar, respectivamente. Eventualmente, foi realizada estimulação supraclavicular (ponto de Erb), com detecção no músculo deltóide. Foram realizadas séries de 9 estímulos cada, com as frequências de 0,5, 1, 2, 3, 5, 10 Hz, antes e, se necessário, após a potencialização pelo esforço voluntário. As amplitudes das respostas foram medidas e consideradas anormais se, entre o 1º e o 3º ou 4º potenciais, ocorreu redução superior a 10% da amplitude inicial.

Firmado o diagnóstico, os pacientes com a forma ocular foram tratados apenas com piridostigmina via oral. Os pacientes com a forma generalizada da doença, com idade avançada e/ou estado geral comprometido, foram submetidos a imunossupressão com prednisona e/ou azatioprina. Pacientes com a forma generalizada com menos de 50 anos e/ou bom estado geral foram submetidos a tímectomia, seguida de imunossupressão com prednisona e/ou azatioprina. Prednisona foi utilizada em doses crescentes e diárias, até o máximo de 60 ou 80 mg, que então era passada para dias alternados (indução de remissão). Esta dose era mantida por período de 6-12 meses, após o que era diminuída progressivamente na busca de uma dose de manutenção. Em casos nos quais não houvesse remissão sintomática ou naqueles com recidiva sintomática em doses ainda elevadas de prednisona, foi utilizada azatioprina na dose de 2,5 mg/kg ao dia. Plasmaferese foi utilizada em emergências.

A tímectomia foi realizada dentro de padrões específicos pré-determinados que incluíram pré e pós-operatório. Toda a medicação utilizada, a extubação, a colocação de sondas, mesmo durante o internamento em Unidade de Terapia Intensiva, foram decididos diretamente pelo neurologista ou pelo cirurgião, de acordo com protocolo pré-determinado. A medicação anticolinésterásica foi sempre prescrita em pequenas doses a intervalos de 3 horas. Foi interrompida após a cirurgia e reiniciada baseada em observação clínica direta do neurologista, frequentemente por novos testes de Tensilon. Após a tímectomia a piridostigmina foi sempre mantida em doses subterapêuticas, com o paciente completamente informado desta situação. A medicação anticolinésterásica foi sempre suprimida poucas semanas ou, no máximo, meses após o início da imunossupressão.

PACIENTES

O estudo abrange 30 pacientes atendidos e seguidos entre fevereiro de 1982 e abril de 1988, divididos em três grupos de acordo com o tipo clínico e a forma de tratamento. Vinte e quatro pacientes (80%) eram do sexo feminino e 6 (20%), do masculino. A idade variou de 10 a 74 anos (34,4±16,33 anos, média±desvio padrão, média±SD).

Três pacientes tiveram diagnóstico clínico e eletromiográfico de forma ocular, sendo 2 mulheres e 1 homem. Os pacientes tinham respectivamente 19, 31 e 32 anos (27±7 anos, média±SD). O tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico variou de 15 dias a 2 anos (8,8±13,1 meses, média±SD).

O segundo grupo abrange 4 pacientes com diagnóstico clínico e eletromiográfico de MG generalizada com comprometimento bulbar. Neste grupo, de idade avançada e forma grave

da doença, foi utilizado somente o tratamento com imunossuppressores. As idades foram de 50, 60, 67 e 74 anos (63 ± 10 anos, média \pm SD), sendo 2 pacientes do sexo feminino e 2, do masculino. O tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 4 a 12 meses ($7,5 \pm 5,25$ meses, média \pm SD).

O terceiro grupo abrange 23 pacientes com diagnóstico clínico e eletromiográfico de MG generalizada. Apenas dois pacientes não apresentavam comprometimento bulbar. Este grupo foi submetido a timectomia e imunossupressão com corticosteróide e/ou azatioprina. Três pacientes eram do sexo masculino (13%) e 20, do feminino (87%). A idade variou de 10 a 59 anos ($30,4 \pm 12,8$ anos, média \pm SD). O tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico variou de 5 meses a 10 anos ($1 \pm 1,1$ anos, média \pm SD). Quatro pacientes submetidos a timectomia já faziam uso de corticosteróide por período de 0,75 a 3,6 anos ($2 \pm 1,2$ anos, média \pm SD). Dois pacientes haviam sido timectomizados em outros serviços e serão incluídos com os 21 pacientes que foram submetidos a timectomia por acesso transternal em nosso hospital.

RESULTADOS

Os três pacientes com a forma ocular da doença tiveram melhora objetiva e subjetiva de seus sintomas na vigência da terapêutica com brometo e piridostigmina, em doses diárias variando de 75 a 180 mg (110 ± 31 mg, média \pm SD). Não temos seguimento destes pacientes. Também não foram seguidos 6 dos 23 timectomizados.

Dos 4 pacientes submetidos a imunossupressão sem timectomia, dois internaram em crise miastênica e/ou colinérgica apresentando insuficiência respiratória severa e infecção. Foi iniciada terapêutica imunossupressora na unidade de terapia intensiva. O paciente nº 1 evoluiu mal. Lancou-se mão ainda de imunossupressão com azatioprina, mas ocorreu o óbito por complicações cardíacas e pulmonares. O paciente nº 2 foi mantido com corticosteróide, 80 mg em dias alternados durante 2 meses. Havendo piora dos sintomas, foi introduzida azatioprina em doses crescentes até 200 mg diários. O corticosteróide foi retirado lentamente em 10 meses. A azatioprina foi mantida durante 11 meses na dose diária de 200 mg, sendo então reduzida para 100 mg, dose com a qual o paciente se encontra há 9 meses. As complicações decorrentes da imunossupressão prolongada neste paciente foram dois episódios de bronco-infecção, um episódio de bacteremia por *S. viridans*, infecção fúngica da pele e leucopenia. O paciente nº 3 encontra-se há 2 meses com corticosteróide na dose de 80 mg em dias alternados e teve, como complicações, hipertensão arterial e diabetes mellitus tipo II. O paciente nº 4 encontra-se há 1 ano e 9 meses com corticosteróide na dose de 80 mg em dias alternados e teve como complicação infecção fúngica da pele. Os pacientes 2, 3 e 4 encontram-se assintomáticos e com força muscular funcionalmente normal, porém com discreta fraqueza ao exame objetivo.

Ocorreram complicações per e pós-operatórias em três dos 23 casos timectomizados: abertura da pleura mediastinal esquerda e derrame pleural, insuficiência respiratória por atelectasia e extirpação accidental do nervo frênico após cirurgia complexa de timoma invasivo. Este último evoluiu com insuficiência respiratória e faleceu por embolia pulmonar maciça. O exame histopatológico dos 21 casos timectomizados mostrou 18 hiperplasias de timo (86%) e 3 timomas (14%). Um dos timomas apresentava caráter invasivo, estando aderido a subclávia esquerda, pericárdio, cava superior e lobo superior do pulmão esquerdo. Os outros timomas apresentavam margens livres de neoplasia.

Os 4 pacientes que já faziam uso de corticosteróide antes da cirurgia foram mantidos no pós-operatório com doses de 5 a 80 mg em dias alternados, média de 50 mg. Os dois pacientes timectomizados em outros serviços receberam doses crescentes até 80 mg em dias alternados. O tempo entre a cirurgia e o início da terapêutica com corticosteróide foi de 2 e 9 anos, nestes dois casos.

O tempo entre a cirurgia e o início da terapêutica imunossupressora variou de 1 a 3 meses ($1,5 \pm 0,6$ meses, média \pm SD). Houve um caso de crise miastênica na vigência de tratamento com corticosteróide. Todos os pacientes deste grupo fizeram uso de brometo de piridostigmina desde o início do diagnóstico, sendo ele lenta e progressivamente retirado no decorrer da terapêutica com corticosteróide. Um paciente encontra-se há 1 ano e 8 meses em manutenção com 60 mg de prednisona em dias alternados. Teve hipertensão arterial, infecção fúngica na pele, diabetes mellitus tipo II e bacteremia por *S. epidermidis*. Outro paciente encontra-se há 1 mês em dose de manutenção de 60 mg de prednisona em dias alternados. O último encontra-se há 2 anos e 10 meses em dose de manutenção de 40 mg em dias alternados. Teve como complicações hipertensão arterial e epigastralgia. Onze pacientes foram submetidos a imunossupressão com corticosteróide na dose de 80 mg em dias

alternados por período de tempo que variou de 5 a 24 meses ($1\pm 0,45$ anos, média \pm SD). Após o tratamento em altas doses, o corticosteróide foi diminuído progressivamente. O tempo de retirada variou de 3 meses a 3 anos ($1,3\pm 0,91$ anos, média \pm SD). A dose de manutenção atual nestes pacientes varia de 5 a 50 mg em dias alternados ($30\pm 13,5$ mg, média \pm SD), encontrando-se um paciente sem corticosteróide por estar assintomático e com força muscular normal. Um paciente encontra-se em tratamento com altas doses de corticosteróide (80 mg em dias alternados) e brometo de piridostigmina há 3 meses. Em um paciente com 10 anos de idade, foram empregados 40 mg em dias alternados durante 7 meses. Após este período, a medicação foi sendo retirada lentamente em 9 meses e a dose de manutenção atual é 20 mg em dias alternados. As complicações decorrentes da imunossupressão prolongada nestes 16 pacientes tímectomizados foram: herpes zóster radicular dorsal e hipertensão arterial (um caso), 5 episódios de traqueobronquite (1 caso), 4 casos de epigastralgia e 4 casos de hipertensão arterial. Destes 16 pacientes, 8 (50%) encontram-se com melhora parcial de seus sintomas, com força muscular compatível a vida normal em sociedade, recebendo doses imunossupressoras de corticosteróide, 7 pacientes (44%) encontram-se assintomáticos, com força muscular normal e fazendo uso de corticosteróide em dose de retirada, 1 paciente (6%) encontra-se assintomático, com força muscular normal e sem medicação.

Em resumo, de 27 pacientes com MG submetidos a tímectomia e/ou imunossupressão com prednisona e/ou azatioprina, um faleceu por complicações de tímectomia e outro por crise miastênica na admissão: 19 foram considerados como adequadamente tratados e foram seguidos por entre 1—60 meses (média = 24,6 meses). Destes, 11 pacientes (58%) encontram-se em remissão parcial, com força muscular suficiente para vida normal em sociedade; os outros 8 casos (42%) estão em remissão completa, sem diminuição de força muscular detectável, um deles sem medicação de qualquer tipo. A morbidade da tímectomia foi 13% e a mortalidade 4%, em 23 casos.

COMENTÁRIOS

Os três pacientes com a forma ocular de MG tiveram melhora objetiva e subjetiva de seus sintomas com o uso de piridostigmina oral administrada em várias pequenas doses diárias. Apesar de alguns autores preconizarem outras formas de tratamento como, por exemplo, a tímectomia¹¹, neste estudo apenas os anticolinesterásicos foram usados com aparente sucesso. Nos pacientes de idade avançada, a tímectomia foi contra-indicada, sendo utilizada a terapêutica com corticosteróide e/ou azatioprina. A azatioprina foi empregada nos pacientes que se mostraram resistentes a corticosteróides ou naqueles cujo quadro clínico não parecia entrar em remissão, sugerindo que necessitariam de imunossupressão a longo prazo. Em casos de imunossupressão a longo prazo, os efeitos colaterais da azatioprina parecem ser menos importantes que os da prednisona^{2,14,15}. Em nossa restrita casuística, leucopenia levou a retirada temporária da medicação até a normalização do leucograma. Alguns autores² estabeleceram 3000 leucócitos como o limite inferior de risco, abaixo do qual é feita redução da dose e, 2000 o nível que obriga a suspensão do medicamento até a normalização do hemograma. Outros efeitos colaterais, como aumento das enzimas hepáticas, distúrbios gastro-intestinais e anemia megaloblástica não foram observados^{14,15}. Nos pacientes com a forma generalizada da doença e sem contra-indicações cirúrgicas, em concordância com vários autores^{6,7,11}, a tímectomia foi efetuada logo após o diagnóstico da doença, levando em conta que este procedimento deve cursar sem significativa morbidade e mortalidade. Das 23 tímectomias acompanhadas neste estudo, ocorreu um óbito após cirurgia complexa de tumor invasivo de mediastino. Não houve complicações per-operatórias graves nos outros casos. Com exceção de 4 pacientes que vieram de outros serviços fazendo uso de corticosteróides, não foi utilizada imunossupressão no pré-operatório de tímectomia. Após período de 30 dias de pós-operatório os pacientes foram readmitidos e a terapia com prednisona iniciada como especificado em "Protocolo". Usualmente, seguia-se melhora clínica importante e, quando esta não ocorria, era iniciada a azatioprina. Uniformemente, todos os pacientes tiveram sua medicação anticolinesterásica reduzida progressivamente e suspensa em, no máximo, alguns meses após o início da imunossupressão. A maneira de emprego de corticosteróide aqui utilizada é considerada como trazendo melhores resultados a curto prazo, principalmente em pacientes jovens^{8,12}. Não houve complicações graves decorrentes da corticoterapia prolongada que impedissem a continuidade do tratamento. Mesmo assim, foi enfatizada a utilização da azatioprina, quando não havia remissão pronta do problema^{14,15}.

De 19 pacientes seguidos, todos responderam favoravelmente ao esquema de tímectomia e imunossupressão com prednisona e/ou azatioprina. Sintomas persistentes

estão presentes em 52% dos casos e o restante leva vida normal e útil na comunidade. Estes resultados são muito diferentes da realidade da MG antes do advento dessas técnicas de tratamento. Estes resultados demonstram que timectomia e imunossupressão com prednisona e/ou azatioprina, quando levados a cabo de forma regular e eficiente, transformam a MG em doença de bom prognóstico.

Dois casos que permaneceram em estado grave, por complicações graves em UTI, foram os que já foram admitidos neste estado. Esta observação enfatiza o fato, comum em nosso meio, de pacientes serem mantidos sem timectomia e/ou imunossupressão até desenvolverem complicações graves quando, então, usualmente em estado crítico, são transferidos para serviços qualificados. A baixa morbidade e mortalidade dos procedimentos terapêuticos empregados neste estudo e a muito bem conhecida história natural da MG^{1,5} indicam que estes procedimentos devem ser realizados assim que houver passado o período de possível remissão espontânea, aproximadamente 12 meses ou antes, quando a doença apresenta evolução grave. Com a rotina demonstrando o seu baixo risco e alto benefício, a timectomia tem sido oferecida a pacientes idosos que não respondam a imunossupressão, após o fechamento do "Protocolo". Também temos abreviado o uso de leitos hospitalares, iniciando corticoterapia poucos dias após a cirurgia, evitando novo internamento um mês depois. Nossos resultados apresentam mais uma evidência para a etiologia autoimune^{9,10} e de fundo genético⁵, com um fator desencadeante ainda a ser isolado ou, talvez, nem necessário para explicação da fisiopatologia do processo⁵.

REFERÊNCIAS

1. Assis JL — Miastenia gravis: evolução das pesquisas na Clínica Neurológica do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. *Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 44:406, 1986.
2. Assis JL, Marchiori PE, Scaff M, Zambon AA — Tratamento da miastenia gravis mediante imunossupressão medicamentosa não esteróide. *Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 44:109, 1986.
3. Assis JL, Marchiori PE, Zambon AA, Filomeno LTB, Scaff M — Imunossuppression with corticosteroids and thymectomy in myasthenia gravis: an evolution of immediate and short term results in 20 patients. *Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 43:17, 1985.
4. Brown JC, Parry CBW — Neuromuscular stimulation and transmission. In Walton J (ed): *Disorders of Voluntary Muscle*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1981, pg 907.
5. Compston DAS, Vincent A, Newsom Davis J, Batchelor JR — Clinical, pathological, HLA antigen and immunological evidence for disease heterogeneity in myasthenia gravis. *Brain* 103:579, 1980.
6. Drachman DB — Present and future treatment of myasthenia gravis. *N Engl J Med* 316:743, 1987.
7. Hankins JR, Mayer RF, Satterfield JR, Turney SZ, Attar S, Sequeira AJ, Thompson BW, McLoughlin JS — Thymectomy for myasthenia gravis: 14-year experience. *Ann Surg* 201:618, 1985.
8. Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR — Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. *Ann Neurol* 15:291, 1984.
9. Newsom Davis J — Antiacetylcholine receptor antibody in myasthenia gravis. In Rose FC (ed): *Clinical Neuroimmunology*. Blackwell, London, 1979, pg 128.
10. Newsom Davis J, Pinching AJ, Vincent A, Wilson SG — Function of circulating antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: investigation by plasma exchange. *Neurology* 28:266, 1978.
11. Schumm F, Wltholter H, Fateh-Moghadom A, Dichgans J — Thymectomy in myasthenia with pure ocular symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 48:332, 1985.
12. Schirlanzoni A, Peluchetti D, Mantegazza R, Fiacchino F, Cornello F — Myasthenia gravis: prolonged treatment with steroids. *Neurology* 34:170, 1984.
13. Simpson JA — Myasthenia gravis and myasthenic syndromes. In: Walton JA (ed): *Disorders of Voluntary Muscles*. Churchill-Livingstone, Edinburgh, 1981, pg 585.
14. Witte AS, Cornblath DR, Parry GJ, Lisak RP, Schatz NJ — Azathioprine in the treatment of Myasthenia Gravis. *Ann Neurol* 15:602, 1984.
15. Witte AS, Cornblath DR, Schatz NJ, Lisak RP — Monitoring azathioprine therapy in myasthenia gravis. *Neurology* 36:1593, 1986.