Myasthenia Gravis Timoma Birlikteliği : Histopatolojik İnceleme ve Cerrahi Sonrası Komplikasyon Oranlarının Değerlendirilmesi

Myasthenia Gravis with Thymoma: Histopathologic Examination and Rate of Complication After Surgery

Myasthenia Gravis Timoma Birlikteliği / Myasthenia Gravis with Thymoma

Ayşe Gül Çevik[1], Kutsal Turhan[1], Alpaslan Çakan[1], Ali Özdil[1], Ufuk Çağırıcı[1]
[1]Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye.

Özet

Amaç

Timus ya da timomanın myasthenia gravis (MG) hastalığının etyopatogenezinde rol oynadığı bilinmektedir. Onyedinci yüzyıldan bugüne kadar yapılan birçok çalışmada bu birliktelik ve bunun sağkalıma olan etkisi değişik şekillerde incelenmiştir. Yapılan çalışmalarda timomalı hastalarda MG görülme sıklığı %20 - 50 arasında bildirilmiştir. Çalışmamızda MG hastalarında timoma insidansını, timomanın histopatolojik incelenmesini ve postoperatif komplikasyonları değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Kliniğimizde 1997 – 2009 yılları arasında opere edilen 25 timoma hastasında MG birlikteliğinde histopatolojik tip ve komplikasyon oranları incelenmiştir. Hastalar yaş, cinsiyet, semptomlar, MG varlığı, histopatolojik tanı ve evrelerine göre komplikasyon oranları açısından değerlendirildi.

Bulgular

Hastaların 13'ü kadın, 12'si erkek olup, yaş ortalaması 42.3 (24 – 70) idi. Hastaların 11'inde (%44) tanı konulmuş MG vardı ve tedavi altındaydılar. MG olmayan 14(%56) hastanın 8'inde (%57) herhangi bir şikayet yoktu ve timoma tesadüfen bulunmuştu. Geri kalan 6 hastanın en sık şikayeti öksürüktü. Hastaların 9'u (%36) patolojik olarak WHO sınıflamasına göre evrelendirilmiştir. Diğer hastalar WHO sınıflamasının kullanılmaya başlandığı 2001 yılından önce opere edildiğinden patolojik tanımlamaları WHO sınıflamasına göre yapılamamıştır. Hastaların 4'ü B1, 2'si B2, 2'si B3, 1'i AB evresinde bulunmuştur. Dört hastada (%16) postoperatif komplikasyon görülmüştür.

Sonuç

İmmünhistokimyasal çalışmalarda kortikal hücreli timomalarda MG rastlanma ihtimalinin, medüller tip timomalarla kıyaslandığında çok daha yüksek olduğu dikkat çekmektedir. Geçmiş yıllarda timomalı hastalarda MG görülmesi kötü prognoz göstergesiyken son yıllarda gelişen yoğun bakım şartları ve takip ve tedavi ile bu durumun iyi prognostik faktör olduğu bildirilmeye başlanmıştır. Çalışmamızda bu ilişkiyi ve postoperatif komplikasyon oranları değerlendirildi.

Anahtar Kelimeler

Myasthenia Gravis, Timoma, Timektomi, Cerrahi.

Abstract

Aim

It is known that thymus and thymoma have a role in the etiopathogenesis of myasthenia gravis (MG). These associations and their effects on the survival have investigated in several studies since 17th century. The incidence of MG in patients with thymoma was reported to be 20-50% in different studies. The aim of this study is to investigate the relationship between thymoma and MG and to evaluate the rates of postoperative complications.

Material and Methods

The study included 25 patients (13 female and 12 male) and the mean age of patients was 42.3 years (range 24 to 70 years). 11 (44%) of patients had been treated with the diagnosis of MG. Eight (57%) of 14 (56%) patients without the diagnosis of MG had no symptoms and thymoma was detected accidentaly. The common symptom of the other 6 (43%) patients was cough. 9 (36%) patients were staged according to WHO classification. The other patients could not be staged according to WHO classification; because they were operated before the year of 2001. Four of patients were stage B1, 2 were stage B2, 2 were stage B3 and 1 was stage AB. Postoperative complication occured in 4 (16%) patients.

Results

MG was seen with a higher rate in cortical thymoma when compared with medullary thymoma, in immunohistochemical investigations. MG had been thought as a negative prognostic factor for thymoma but in the last years it had been reported as a positive prognostic factor due to the development of postoperative intensive care conditions, medical therapy and follow up.

Keywords

Myasthenia Gravis, Thymoma, Thymectomy, Surgery.

DOI: 10.4328/JCAM.205 **Received:** 11.02.2010 **Accepted:** 23.04.2010 **Printed:** 01.05.2011 J Clin Anal Med 2011;2(2):69-70

Corresponding Author: Ayşe Gül Çevik, Göğüs Cerrahi Anabilim Dalı, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bornova, İzmir, Türkiye.
Phone:+90505 3706069 **E-mail:** mdaysegulcevik@yahoo.com

Giriş

MG klinik olarak; istemli kasların tekrarlayan aktivitesi ile artan ve dinlenmekle düzelen anormal kas yorgunluğu, elektrofizyolojik olarak; tek fiberli elektromyografide tekrarlayan uyarılara karşı azalan cevap, farmakolojik olarak; semptomlarda ve elektromyografide antikolinesteraz uygulamasıyla ortaya çıkan iyileşme, patolojik olarak; timus anormallikleri ve immünolojik olarak; asetilkolin reseptörlerine karşı antikor gelişimi, kompleman ile reseptör hasarı oluşumu ve immünsüpresif tedaviye yanıt veren nöromusküler bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Toplumda görülme sıklığı %0.1 - 0.5 arasında değişmekte olup, kadınlarda 2. ve 3. dekatlarda, erkeklerde 6. ve 7. dekatlarda daha sık görülmektedir [1]. En önemli klinik bulgu iskelet kaslarında zayıflık ve yorgunluktur. İlk olgular 17. yy.'da tanımlanmakla beraber timus ile ilişkisi 19. yy.'ın sonlarında tanımlanmıştır. 1917 yılında Bell, 57 otopsi çalışmasında 27 timus anormalliği saptamış ve yaptığı patolojik incelemelerde 10 hastanın timusunda tümör, 17'sinde neoplastik olmayan büyüme göstermiştir [2]. Bugünkü bilgilerle uyumlu olarak timik tümörlerin çoğunun epitel kökenli olduğunu bildirmiştir. 20 yy.'ın başında tek tek vakalar halinde timektomi sonrası semptomları kaybolan MG hastaları bildirilmiştir. A. Toker ve G. Kalaycı'nın yazdıkları MG ve timus cerrahisi yazısında değinildiği üzere, 1944 yılında Blalock timoması olsun veya olmasın her MG hastasında timus eksplorasyonu yapılması gerektiğini bildirmiştir [1]. Aynı çalışmada, semptomların başlangıcı yeni olan hastalarda iyileşmenin daha çabuk olduğu, semptomları uzun süreli olan hastalarda cerrahi tedavi sonrasında iyileşmenin daha uzun zaman aldığını öne sürülmüştür [1]. Son yıllarda yapılan daha geniş kapsamlı çalışmalarda MG hastalarının %10 – 15'inde timomaya rastlanmıştır. Timoma tespit edilmeyen hastaların %20 – 25'inde timus dokusu normaldir [2]. Diğer hastaların hemen hepsinde timus bezi hiperplaziktir. En son histolojik sınıflama 1999'da Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayınlamıştır [3] . Bu sınıflamaya göre, timomalar, neoplastik epiteliyal hücreler ve nükleusları iğsi ve/veya oval şekilli ise tip A, dendritik veya epiteloid görünümlü ise tip B olarak iki gruba ayrılmaktadır. Bu iki morfolojinin kombinasyonunu içeren tümörler tip AB olarak gruplanmıştır.Tip B tümörler ise epiteliyal komponetin oransal artışına ve neoplastik hücrelerde atipi varlığına göre tip B1, B2, B3 olarak sınıflanır [3].

Gereç ve Yöntemler

Kliniğimizde 1997 – 2009 yılları arasında opere edilen 25 timoma hastasında MG birlikteliğinde histopatolojik tip ve komplikasyon oranları incelenmiştir. Hastalar yaş, cinsiyet, semptomlar, MG varlığı, histopatolojik tanı ve evrelerine göre komplikasyon oranları açısından değerlendirildi. Verilerin analizi SPSS11.5 paket programında yapıldı.

Bulgular

Hastaların 13'ü kadın, 12'si erkek olup, yaş ortalaması 42.3 (24 – 70) idi. Hastaların 11'inde (%44) tanı konulmuş MG vardı ve tedavi altındaydılar. MG olmayan 14(%56) hastanın 8'inde (%57) herhangi bir şikayet yoktu ve timoma tesadüfen bulunmuştu. Geri kalan 6 hastanın en sık şikayeti öksürüktü. MG olan 11 hastanın ise en sık semptomu tedavi sonrası düzelen kas güçsüzlüğü ve göz kapaklarında düşüklüktü. Hastaların 16'sında (%64) radyolojik tanı için bilgisayarlı tomografi (BT) yeterli görülmüşken invazyon derecesini değerlendirmek için 6 (%24) hastaya invazyon derinliğini değerlendirmek açısından manyetik rezonans görüntüleme (MRG), 3 (%12) hastaya ise hem BT hem MRG tetkiki yapılmıştır. Hastaların 9'u (%36) patolojik olarak WHO sınıflamasına göre evrelendirilmiştir. Diğer hastalar WHO sınıflamasının kullanılmaya başlandığı 2001 yılından önce opere edildiğinden patolojik tanımlamaları WHO sınıflamasına göre yapılamamıştır. Hastaların 4'ü B1, 2'si B2, 2'si B3, 1'i AB evresinde bulunmuştur. Dört hastada (%16) postoperatif komplikasyon görülmüştür. Bu hastaların 4'ü de MG olmayan hastalar olup komplikasyonlar 2 şilotoraks, 1 pnömotoraks, 1 postoperatif kanama şeklindedir. Hastane mortalitesi 1 hasta (%0.04) olup, MG bulunan bir hastadır. Komplikasyonlar açısından MG olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p:0.07). Hastaların 23'ünde(%92) komplet rezeksiyon uygulanmıştır. Geri kalan 2 hastanın (%8) postoperatif patolojisinde cerrahi sınır pozitifliği tespit edilmiş olup hastalar radyoterapiye yönlendirilmiştir. WHO sınıflamasına göre timomanın patolojik tipi ile MG görülme sıklığı arasında anlamlı fark bulunmadı (p:0.06).

Tartışma

Bugüne kadar yapılan birçok çalışmada timomalı hastalarda MG görülme sıklığı %20 - 50 arasında bildirilmiştir [2]. Çalışmamızda ise bu oran %44 olarak bulunmuştur. İmmünohistolojik ve immünokimyasal çalışmalarda kortikal hücreli timomalarda MG rastlanma ihtimalinin, medüller tip timomalarla kıyaslandığında çok daha yüksek olduğu dikkat çekmektedir[4]. Çalışmamızda anlamlı fark çıkmamasına rağmen bunun vaka sayısının azlığına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Plevra, akciğer, perikard gibi organların tutulumunda tümörün invaze olduğu organ ve rezidüel timus dokusunun tam olarak ve bütünlüğü bozulmadan çıkarılması esastır [5]. Çalışmamızda 2 hastada (%8) cerrahi sınır pozitifliği görülmüştür ve hastalar radyoterapiye yönlendirilmiştir.

Timoma ve MG birlikteliği 1970'li yıllara kadar kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmekteydi [4-7]. 1980'li yıllardan itibaren ise MG varlığında timomaların cerrahi tam eksizyon sonucu daha iyi sağkalım gösterdiği bildirilmiştir [7-9]. Özellikle gelişen postoperatif yoğun bakım şartlarının sağkalımın artmasında önemli rolü olduğu belirtilmiştir. Maggi ve arkadaşları MG olan ve olmayan timoma hastalarının 5 ve 10 yıllık sağkalımlarını değerlendirmişler ve MG olan grubun anlamlı olarak daha uzun sağkalım gösterdiğini bildirmişlerdir [10]. Aynı şekilde Okumura ve arkadaşları da MG olmayan timoma hastalarının daha kötü prognoz gösterdiğini, ayrıca MG birlikteliği olan timoma hastalarında rekürrens oranının da daha düşük olduğunu bildirmişlerdir [11].

Papatestas ve arkadaşlarının 227 hastalı serisinde, MG varlığı ve kardiyopulmoner problemleri olan hastalarda postopertif komplikasyon oranlarının %39'a kadar çıkabileceği bildirilmiştir. Operasyon mortalitesinin de %3.1 olduğu görülmüştür. Çalışmamızda komplikasyon oranımız %16, mortalite oranımız ise %0.04 olarak bulunmuş ve birçok literatür değerinin altında olduğu görülmüştür. Bunun sebebinin de hasta sayısının azlığının yanında iyi bir yoğun bakım desteği, preoperatif ve postoperatif yakın takip ve tedavnin sonucu olduğu düşünüldü.

Kaynaklar

1. Toker A, Kalaycı G, Myasthenia gravis ve timus cerrahisi. Editörler: Yüksel M, Kalaycı G Göğüs Cerrahisi, İstanbul: Bilmedya, 2001:633 – 46.
2. Thomas CR, Wright CD, Loehrer PJ. Thymoma: state of the art. J Clin Oncol 1999;17:2280 – 9.
3. Okumura M, Ohta M, Miyoshi S, Mori T, Yasumitsu T, Nakahara K, Iuchi K, Tada H, Maeda H, Matsuda H. Oncological significance of WHO histological thymoma classification. A clinical study based on 286 patients. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg. 2002;50(5):189-94.
4. Gray GF, Gutowski WT 3rd. Thymoma. A clinicopathologic study of 54 cases. Am J Surg Pathol 1979;3:235– 49.
5. Notash AY, Salimi J, Ramezanali F, Sheikhvatan M, Habibi G. Clinical features, diagnostic approach, and therapeutic outcome in myasthenia gravis patients with thymectomy. Acta Neurol Taiwan. 2009;18(1):21-5.
6. LeGolvan DP, Abell MR. Thymomas. Cancer 1977; 39:2142–57.
7. Kazuya K, Yasumasa M. Thymoma and Myasthenia Gravis: A Clinical Study of 1,089 Patients From Japan. Ann Thorac Surg; 2005;79:219-224.
8. Lewis JE, Wick MR, Scheithauer BW, Bernatz PE, Taylor WF. Thymoma. A clinicopathologic review. Cancer 1987; 60:2727–43.
9. Shamji F, Pearson FG, et all. Results of surgical treatment for thymoma. J Thorac Cardiovasc Surg 1984;87:43–7.
10. Maggi G, Casadio C, Cavallo A, Cianci R, Molinatti M, Ruffuni E. Thymoma: results of 241 operated cases. Ann Thorac Surg 1991;51:152– 6.
11. Okumura M, Miyoshi S, Takeuchi Y. Results of surgical treatment of thymomas with special reference to the involved organs. J Thorac Cardiovasc Surg 1999;117:605–13.