

La Tímectomía en el Tratamiento de la Miastenia Gravis

Experiencia en Siete Años

C. BLANCO, MD, A. CASTRO, MD, MSCC, S. Rey, MD.

Palabras Claves: Miastenia gravis, fatigabilidad, Prueba (*test*) de edrofonio, Electromiografía, Enfermedad autoinmune, Tímectomía transesternal, Receptor de acetilcolina.

La asociación entre la glándula tímica y la miastenia gravis ha sido establecida desde hace muchos años y en múltiples series se ha comprobado la mejoría y remisión de esta entidad al resear el timo.

Se presentan 21 casos de pacientes con miastenia gravis tratados con tímectomía desde 1981 en el Hospital Universitario San Juan de Dios de Bogotá.

Se revisan los aspectos epidemiológicos, diagnósticos, clínicos y de tratamiento médico y quirúrgico.

Los resultados muestran una morbilidad del 28.5% con mortalidad del 0% y remisión y mejoría del 80% a 4 meses, cifras comparables con otras series de pacientes tratados mediante tímectomía transesternal.

Se insiste en el tratamiento multidisciplinario que incluye las secciones clínicas de neurología, cirugía, cuidados intensivos, anestesia y patología.

INTRODUCCION

La miastenia gravis (MG), descrita por primera vez por Thomas Willis en 1672 (1), es un trastorno de la transmisión neuromuscular de etiología autoinmune (4, 5), caracterizado por debilidad y marcada fatigabilidad con el ejercicio de los músculos voluntarios. Se presenta aproximadamente en una de cada 20.000 personas, no tiene predilección racial, geográfica, ni de edad, aunque suele comenzar en la juventud; es dos veces más frecuente en la mujer que en el hombre (3). No tratada puede tener una mortalidad a 10 años del 40%.

El tratamiento de la MG ha consistido en el uso de inhibidores de la colinesterasa, la inmunosupresión con corticoides y drogas citotóxicas, la plasmaféresis y la tímectomía (2); esta última fue usada para el tratamiento de la MG por primera vez, por Saverbrock, en 1912 (6); introducida posteriormente

por Blalock en 1939 (7), ha sido utilizada ampliamente en las dos últimas décadas en grandes series de pacientes (8), en las que se ha comprobado su efecto benéfico, pues las remisiones son cuando menos de un 80% (9). El acceso quirúrgico convencional al timo es la esternotomía mediana. La vía transcervical, estéticamente superior, ha sido controvertida sobre si permite o no la resección total del timo, pues parte de él puede quedarse en el mediastino (10).

Desde 1960 se han realizado en el Hospital San Juan de Dios más de 60 tímectomías para el tratamiento de la MG, por los Doctores Jaime de la Hoz, Augusto Castro e Ignacio Vergara, siendo ésta la casuística más numerosa conocida en Colombia.

MATERIAL Y METODOS

Se revisó el registro quirúrgico de los pacientes operados de tímectomía en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá, desde enero de 1981 hasta diciembre de 1987.

De 28 pacientes registrados sólo se encuentran 21 historias clínicas, que son las analizadas. Todos los pacientes fueron remitidos de la sección de neurología del hospital, donde fue confirmado el diagnóstico de MG. En dicha sección se determinó el tratamiento preoperatorio de acuerdo con el grado de severidad de la enfermedad.

De los 21 pacientes, 17 (80.9%) son mujeres y 4 (19.1%) hombres, lo que da una proporción mujer/hombre de 4.25: 1; la edad promedio al realizar la tímectomía fue de 30.2 años con edades extremas de 14 y 53 años. La distribución por grupos de edad fue: menores de 20 años, 4 pacientes (19%); entre 20 y 30 años, 8 pacientes (38%); entre 30 y 40 años, 5 pacientes (23%); entre 40 y 50 años, 2 pacientes (9.5%) y entre 50 y 60 años, 2 pacientes (9.5%).

Ninguno de los pacientes tuvo dentro de sus familiares personas con miastenia.

La edad promedio de inicio de la enfermedad fue de 27 años, con límites entre 12 y 51 años.

La sintomatología desde el comienzo de la enfermedad hasta la realización de la tímectomía, tuvo una duración promedio de 29 meses con límites entre un mes y 144 meses.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de MG se basó en pruebas clínicas y paraclínicas (biológicas, electrofisiológicas, serológicas y radiológi-

Doctores: Camilo Blanco Avellaneda, Residente III, Augusto Castro Berdugo, Prof. Asoc., Samuel Rey Bolívar, Residente III, Dpto. de Cirugía, Hosp. San Juan de Dios, Univ. Nal., Bogotá, Colombia.

cas). Todos los pacientes tuvieron positivas las pruebas de fatigabilidad al ejercicio de los músculos oculares, faciales, de cintura pélvica y escapular y de los miembros superiores o inferiores. A 16 pacientes se les realizó prueba de edrofonio, y todos ellos mostraron mejoría en las pruebas de fatigabilidad muscular, en forma inmediata y dramática. A 19 pacientes se les realizó electromiografía informada como "Compatible con la enfermedad de la unión mioneural, tipo MG". Con la combinación de las pruebas clínicas, la prueba de edrofonio y la electromiografía (*test de Lambert*), se diagnosticaron los 21 pacientes.

Se practicó perfil inmunológico, que incluyó: cuadro hemático con VSG, pruebas de función tiroidea, anticuerpos antinucleares, factor reumatoideo, inmunoglobulinas, proteína C reactiva, serología, C3 y C4 y células LE.

De los 21 pacientes, dos no tienen ningún dato de su perfil inmunológico. En los 19 restantes el CH y la VSG fueron normales.

A ocho pacientes se les realizó T3 y T4, TSH y gamafrapia de tiroides; en tres de ellos la gamafrapia fue anormal por hipocaptación, y uno por hipotiroidismo congénito. Sin embargo, en los ocho de este grupo, las mediciones serológicas de hormonas tiroideas fueron normales. De 14 pacientes en quienes se practicó determinación de anticuerpos antinucleares, 13 fueron negativos y uno reactivo a dilución del 1:80. En cinco el factor reumatoideo fue negativo.

De cinco a quienes se les determinó electroforesis de inmunoglobulinas, dos mostraron aumento. En uno, IgA > de 450 mg% e IgG > 1800 mg%. En el otro, IgG > de 1750 mg%, IgA < de 60 mg%.

Se practicaron pruebas serológicas en tres pacientes, y en todos fueron negativas, mientras que la proteína C reactiva, no señaló cambios en otros cinco. La investigación de células LE no obtuvo datos positivos. El estudio de C3 y C4 para 10 de ellos, mostró cifras mayores de 300 mg% en dos.

No se solicitó detección de anticuerpos contra receptores de acetilcolina, o contra virus, ni biopsia muscular ni se determinaron antígenos mayores de histocompatibilidad. En uno de los casos, la radiografía de tórax sugirió el diagnóstico de timoma.

La tomografía axial computarizada (TAC) permitió valorar la normalidad del timo en nueve casos, su tamaño agrandado en dos, una masa focal en uno y el órgano involucionado en tres (Tabla 1).

CLASIFICACION

El estado clínico se basó en la clasificación de Osserman (11), así:

- Tipo I Compromiso ocular solamente: 0 pacientes (0%)
- IIA Compromiso muscular generalizado, bulbar y esquelético, sin deterioro respiratorio: 13 pacientes (61.9%).
- IIB Compromiso generalizado, bulbar y esquelético de moderado a severo: 7 pacientes (33.3%).
- III Comienzo y progreso rápidos de enfermedad bulbar generalizada, con debilidad de los músculos respiratorios: 1 paciente (4.8%).

- IV Comienzo tardío o exacerbación luego de estar en los grupos I y II: 0 pacientes (0%).
- V Miastenia con atrofia muscular: 0 pacientes (0%) (Tabla 2).

TRATAMIENTO

Preoperatorio

Sin tratamiento 6 casos. En otros 6, neostigmine en dosis de 90 a 150 mg por día. En uno de ellos se agregó 150 mg de Eutroid/día para su hipotiroidismo congénito. En 8 se combinó neostigmine (90 a 150 mg/día) con prednisolona (15 a 80 mg interdiarios) por mayor severidad de los síntomas. Casi todos pertenecían al tipo clínico IIB. En ninguno se utilizaron citotóxicos, ni plasmaféresis.

Indicación quirúrgica

Todo paciente con MG generalizada y diagnosticada se consideró candidato para cirugía.

Tabla 1. Diagnóstico de miastenia gravis

Prueba de fatigabilidad	Pacientes
Positiva	21
Negativa	0
Electromiografía	
Positiva	19
Sin datos	2
Prueba de edrofonio	
Positiva	16
Sin datos ±	5
Perfil inmunológico	
CH y VSG normales	19
T3, T4, TSH y gamafrapia: normales	5
anormales	3
ACS antinucleares: negativos	13
positivos (1: 80)	1
Inmunoglobulinas: normales	5
anormales	2
Serología: negativa	3
positiva	0
Proteína C reactiva: negativa	9
positiva	0
Células LE: negativa	9
positiva	0
C3 y C4: normales	8
aumentados	2
Radiología	
Rx. de tórax: normales	7
anormales	1
Tomografía lineal	
Normal	1
Anormal	0
Tac	
Timo: normal	9
agrandado	2
involucionado	3
masa focal	1

Tabla 2. Clasificación clínica de la miastenia gravis

Tipo clínico		Pacientes	%
I.	MG ocular	0	0.0%
IIA.	MG generalizada, leve	13	61.9%
IIB.	MG generalizada, de moderada a severa	7	33.3%
III.	MG generalizada con compromiso respiratorio	1	4.8%
IV.	MG aguda fulminante	0	0.0%
V.	MG con atrofia muscular	0	0.0%
Total		21	100.0%

Técnica quirúrgica

Veinte timectomías fueron transesternales. Sólo una transcervical.

Prácticamente la operación consiste no sólo en la extracción del timo, sino también de toda la grasa contenida en el mediastino anterior, desde el diafragma hasta la región cervical.

Tratamiento postoperatorio

Todos los pacientes fueron trasladados a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). La asistencia ventiladora, en promedio, fue de 12.32 horas, con límites entre 4 y 48 horas; en un caso se requirieron 11 días.

El tratamiento postoperatorio se continuó por algún tiempo con neostigmine y prednisona.

La antibioticoterapia profiláctica se utilizó en todos los pacientes.

La estancia en la UCI fue en promedio de 3.2 días.

RESULTADOS**Anatomía patológica**

Los estudios histológicos de las piezas extraídas indicaron hiperplasia folicular linfoide. En un caso se diagnosticó timoma.

Morbilidad y mortalidad

Las complicaciones postoperatorias comprenden: dos pacientes (9.5%) con neumotórax izquierdo por probable ruptura pleural intraoperatoria no diagnosticada, tratados mediante toracostomía DC; en tres pacientes (14.2%) hubo infección de

la herida, uno de los cuales presentó dehiscencia esternal, lo que indicó reapertura e irrigación continua; en el cultivo prendieron: estafilococo dorado coagulasa positivo, klebsiella neumonie, enterobacter, proteus, E. coli y pseudomona; el tratamiento se hizo con carbenicilina; una mujer (4.7%) de 22 años, al tercer día postoperatorio presentó insuficiencia respiratoria aguda, después de retirado el ventilador, por debilidad muscular y aumento de secreciones lo cual hizo necesaria una nueva intubación traqueal; presentaba, además, infección herpética oral y bronconeumonía bilateral; todo el cuadro se interpretó como crisis miasténica. No hubo mortalidad consecutiva al tratamiento quirúrgico.

Estancia hospitalaria

El promedio de estancia hospitalaria fue de 19.3 días, con rangos entre 4 y 56 días.

Seguimiento de la MG

Se adoptó la escala de Papatestas para el seguimiento postoperatorio: a) remisión I, sin síntomas o con síntomas residuales mínimos y actividad de vida normal; b) mejoría, esto es, incremento en la actividad con igual o menor medicación; c) sin cambio, mejoría clínica sin cambio en la droga; d) empeoramiento, es decir, peores síntomas con igual o mayor medicación; y e) muerte, cuando ésta se relaciona con la miastenia gravis.

No hay ningún dato de seguimiento de dos de los pacientes, ambos procedentes de Bogotá. Se practicaron controles a un mes, en siete pacientes (33.3%) de los cuales tres (44%) con remisión, dos (28%) con mejoría, uno (14%) sin cambio y uno (14%) con empeoramiento.

Hay 15 controles (71.4%) a los 4 meses, con los siguientes resultados: dos remisiones (14%), diez mejorías (66%), uno (6%) sin cambios, y dos (14%) con empeoramiento.

A un año hay nueve controles (42.8%), dos (22%) remisiones, cinco (56%) mejorías, y dos (22%) sin cambio. A tres años hay cuatro (19%) controles, dos (50%) remisiones, una (25%) mejoría y uno (25%) sin cambio. A cinco años no hay ningún control (Tabla 3).

No tenemos controles a cinco años pues más del 60% de las timectomías del presente trabajo han sido realizadas entre 1985 y 1987.

DISCUSION

La asociación entre la glándula tímica y la miastenia gravis (MG) fue anotada en primera instancia por Weigert en 1901 (12), quien observó la relación entre timomas y MG, que es

Tabla 3. Seguimiento postoperatorio de la MG.

Seguimiento	Un mes		Cuatro meses		Doce meses		Tres años	
	Ptes.	%	Ptes.	%	Ptes.	%	Ptes.	%
Remisión	3	44	2	14	2	22	2	50
Mejoría	2	28	10	66	5	56	1	25
Sin cambio	1	14	1	6	2	22	1	25
Empeoramiento	1	14	2	14	—	—	—	—
Muerte	—	—	—	—	—	—	—	—
Total	7	100	15	100	9	100	4	100

entre 3 y 15% (9). Posteriormente Blalock confirmó el valor potencial de la timectomía en el tratamiento de la MG cuando reseccó el quiste tímico de una mujer de 19 años; sorprendentemente sólo se reseccó el quiste, dejando intacto el timo restante y la recuperación clínica fue dramática. Se sabe que la MG es la consecuencia de una anomalía en la unión neuromuscular del músculo estriado, sin que esté clara la patogénesis del daño en nivel del receptor de la acetilcolina. La deficiencia del factor C3 del complemento, la presencia de complejos inmunes circulantes, las anomalías en inmunoglobulinas con aumentos policlonales y la mejoría con tratamiento con corticoides, citotóxicos y plasmaféresis, dan un fuerte indicio del origen autoinmune de la MG. El papel exacto del timo en la MG no se ha definido aunque hay varias teorías; una de ellas es la sensibilización de linfocitos huéspedes frente a células mioides en el timo. Estas células tienen receptores que recuerdan los de acetilcolina, y anticuerpos generados contra ellos pueden reaccionar en forma cruzada con los receptores neuromusculares. Algunas células tímicas en cultivo han mostrado producción de anticuerpos contra receptores musculares (13). Así, la timectomía puede servir en el tratamiento de la MG porque: a) remueve la fuente de antígenos contra receptores de acetilcolina; b) remueve la fuente de células asesinas (subgrupos de linfocitos T) (9) sensibilizadas contra la unión mioneural; c) remueve la fuente de producción de anticuerpos contra receptores de acetilcolina; y d) remueve un factor tímico que activa la vía del complemento llevando a la lisis de receptores marcados por anticuerpos y mediados por el complemento (13).

La MG no asociada a timoma se presenta entre 50 y 60% de todos los casos y tiene una distribución bimodal respecto a la edad de inicio, con dos picos entre los 10 y los 30 años y entre los 60 y 70 años (14-16). En nuestro estudio, 12 (57%) de 21 pacientes se encuentran en el grupo de edad de 14 a 30 años.

Se han informado casos de timoma con MG familiar autoinmune (3, 15, 17); no se pudo detectar ningún familiar con afección de MG dentro de los pacientes de nuestra serie. El diagnóstico de MG como el de otras entidades de presentación relativamente rara debe ser sospechado; la incidencia de MG es de 43 a 64 por millón de habitantes (9). No es raro encontrar al paciente catalogado como psiquiátrico por presentarse con síntomas fluctuantes e intermitentes, desde una manía o agresividad extrema, hasta un grado cercano al de un moribundo. Unos presentan síntomas oculares de ptosis palpebral o displasia oftalmopléjica; otros acusan síntomas bulbares, como alteraciones en la voz, regurgitación nasal, atoramiento y disfagia. Algunos muestran una marcada debilidad en las extremidades que cede al reposo, y otros, el cuadro florido de dificultad respiratoria severa, similar al de una infección viral o al que se observa después de una anestesia general (18).

Así pues, el diagnóstico se hace inicialmente con las pruebas de fatigabilidad muscular consistentes en contabilizar en el tiempo la resistencia muscular ocular y de la cintura escapular y pélvica al ejercicio isométrico e isotónico (18).

La prueba positiva de edrofonio (tensilón) muestra la mejoría inmediata de la capacidad de esfuerzo muscular al administrar 1 a 10 mg I.V. El *test de Lambert* se basa en la anormal disminución en la respuesta de contracción muscular frente a un estímulo nervioso repetitivo, con disminución de más del 50% de amplitud de los potenciales de acción muscular cuando sobre su nervio se pasan más de 30 estímulos eléctricos por segundo (18). Todos los pacientes de nuestro estudio confirmaron su diagnóstico de MG mediante estas pruebas.

La medición de anticuerpos contra los receptores de acetilcolina muestran elevación en cerca del 90% de los pacientes con MG generalizada (18, 20). Aunque su valor diagnóstico es indudable, no se ha podido correlacionar el título de anticuerpos con el estado clínico de la MG (19). Los virus no se han confirmado como fuente antigénica contra los receptores (21). La MG frecuentemente se asocia con otras enfermedades autoinmunes como enfermedad de Graves y artritis reumatoidea, siendo estas dos las más frecuentes, y con diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Hashimoto y pénfigo (16, 22).

El curso de mejoría y remisión de la MG asociada a otras enfermedades autoinmunes es igual a la de MG no asociada a ellas cuando se realiza timectomía (16).

En nuestra casuística se detectó en algunos pacientes, hipotiroidismo congénito, aumento policlonal de inmunoglobulinas y títulos aumentados de antinucleares. Estos fueron tratados con corticoides postoperatorios durante seis meses. La radiología del tórax es importante en la detección del 8 al 15% de los miasténicos con timoma. Diversos estudios se han realizado comparando la utilidad de la TAC y la resonancia nuclear magnética en la evaluación del timo y del mediastino en pacientes con MG y la conclusión es que, luego de los Rx de tórax, el examen que debe utilizarse es la TAC, pues da una mejor resolución espacial en un menor tiempo de *scanning* (respecto a la RNM) independiente de que haya timoma, hiperplasia tímica, timo normal o involucionado (23, 24). No hay exacta correlación entre el diagnóstico tomográfico y los hallazgos patológicos, pues timos señalados en TAC como normales, mostraron hiperplasia folicular linfoide, involución o normalidad en el estudio histopatológico.

Aunque la timectomía ha probado ampliamente su efectividad en el tratamiento de la MG, permanece en discusión el exacto papel fisiopatológico de la resección tímica (5, 8, 13). Las indicaciones quirúrgicas que eran otro tema de controversia, se han reducido en la actualidad a realizar la timectomía lo más tempranamente posible, luego de establecido el diagnóstico de MG (10).

El timo se origina del tercero y cuarto arcos branquiales; mediante una compleja serie de desplazamientos migra caudalmente formando una glándula de cuatro lóbulos; los superiores tienen una cápsula bien definida; en los inferiores, algunos corpúsculos tímicos con linfocitos pueden ubicarse hacia la grasa mediastinal (9). Por estas razones anatómico-embriológicas ha entrado en uso la timectomía radical (con resección de la grasa adherida al pericardio y a la pleura mediastinal hasta los nervios frénicos, la grasa contenida desde el diafragma hasta los lóbulos tiroideos inferiores), con incidencia mínima de timo residual y mayor tasa de remisiones (9, 10, 25). Aunque grandes series siguen defendiendo la timectomía transcervical (8), hemos abandonado esta vía de acceso y en nuestra serie sólo se usó en un paciente, pues en los veinte restantes la esternotomía media con timectomía total extracapsular fue la técnica usada.

En el control postoperatorio inmediato es preciso resaltar tres conceptos: a) el tiempo promedio de extubación (12 horas) es mayor que el encontrado en la literatura (30 minutos) (9); b) no se requirió plasmaféresis en ningún paciente (26); c) los niveles de anticuerpos contra-receptores de acetilcolina, que tienen valor pronóstico en la respuesta de la MG a la timectomía, aún no se realizan en nuestro medio (18, 19).

La anatomía patológica del timo está claramente expuesta en la clasificación dada por Rosai y Levine (27). La MG

autoinmune se asocia más frecuentemente con hiperplasia folicular linfoide. Lo que no está claro es el grado de actividad de la MG respecto al grado de hiperplasia, entre otras cosas porque con el tratamiento con esteroides se puede lograr algún grado de involución del timo (5, 9). Esta situación se presentó en nuestros pacientes pues 20 tuvieron hiperplasia folicular linfoide, que no predijo ni la presentación clínica ni la evolución postoperatoria.

Nuestros datos confirman que la timectomía debe ser realizada en todas las formas generalizadas de MG, obteniéndose una mínima morbimortalidad, una mejoría o remisión clínica del 80%, con reducción de la posibilidad de timoma o de cáncer sistémico. Las remisiones estables y la mejoría en la calidad de vida se obtiene mediante la timectomía, asociada o seguida de corticoides y de anticolinesterásicos según necesidad (28).

ABSTRACT

The association between the thymic gland and myasthenia gravis has been recorded since many years ago, and multiple series have demonstrated improvement and remission of myasthenia gravis following thymectomy.

Twenty one cases of patients with myasthenia gravis treated by thymectomy at Hospital Universitario San Juan de Dios of Bogotá since 1981, are presented.

Epidemiological, diagnostic, clinical and surgical issues are reviewed.

The results show a morbidity of 28% with 0% mortality and 80% remission or improvement rate at 4 months, results that are similar with those of other series of patients submitted to midsternal thymectomy.

We emphasize the importance of a multidisciplinary approach that includes specialists from the fields of neurology, surgery, intensive care, anaesthesia, and pathology.

BIBLIOGRAFIA

- Willis T: De anima Brutorum. Oxford: Theatro Sheldoniano, 1672: 404-6.
- Bradley W, Adams R: Myasthenia Gravis. Harrison's Principles of Internal Medicine. Tenth Edition. Mc Graw Hillco, Japan, 1984, pp. 2193-96.
- Seybold M, Sherman D: Enfermedades musculares inflamatorias. Miastenia Gravis. Stein Medicina Interna. Salvat Editores, Barcelona, 1983, pp. 906-4.
- Simpson JA: Myasthenia Gravis. A new Hypothesis. Scott Med JS. 419, 1960.
- Hankins J, Mayer R: Thymectomy for Myasthenia Gravis 14 - year Experience Ann Surg, may 1985: 618-25.
- Schumacher DR, Roth D: Thymektomie Dei einem Fall von Morbus Basedowi mit Myasthenie. Mitt-Grenzgeb Med Chir 1913; 25: 746-65.
- Blalock A: Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis. J. Thorac Surg 1944; 13: 316-19.
- Papatesias A, Genkis G: Effects of Thymectomy in Myasthenia Gravis. Ann Surg. July 1987: 79-88.
- Fischer J, Grinvalski H: Aggressive Surgical Approach for Drug-Free Remission from Myasthenia Gravis. Ann Surg. may 1987; 419-503.
- Otto J, Strugalska H: Surgical Treatment of Myasthenia Gravis. Thorax 1987; 42: 199-204.
- Osserman KE: Myasthenia Gravis. New York: Grune - Stratton 1950: 80-1.
- Weigert C: Pathologisch - anatomischer Beitrag sur Erb'schen Krankheit (Miasthenya Gravis). Neurol Central 1901, 20: 597-601.
- De La Hoz J: Tumores y Quistes Mediastinales. Cirugia 1986 abr; 1 (1): 45-54.
- Monden Y, Nakahara K: Myasthenia Gravis in Elderly Patients. The annals of thoracic surgery 1985 may; 39 (5): 433-36.
- Furman W, Buckley P: Thymoma and Myasthenia Gravis in a 4-years-old child. Cancer 1985 Dec; 56 (11): 2703-06.
- Monden Y, Uyama T: Clinical characteristics and prognosis of Myasthenia Gravis with other autoimmune Diseases. The Annals of Thoracic Surgery 1985 Feb; 41 (2): 189-92.
- Pascuzzi R, Sermas A: Familial autoimmune Myasthenia Gravis and thymoma. Occurrence in two brothers. Neurology 1986; 36: 423-27.
- The diagnosis of Myasthenia Gravis. The Lancet 1986 Mar; 658-60.
- Kagotani K, Monden Y: Anti-acetylcholine receptor antibody titer with extended thymectomy in myasthenia gravis. J. Thorac Cardiovasc Surg. 1985; 90: 7-12.
- Knight J, Laing P: Autoantibodies to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: Light chains. Neurology 1986, 36: 1531-33.
- Aoki T, Drachman D: Attempts to implicate viruses in myasthenia gravis. Neurology 1985; 35: 185-92.
- Soppi E, Eskola J: Thymoma with Immunodeficiency (Good's Syndrome) Associated with Myasthenia Gravis and Benig Gammopathy. Arch Intern Med 1985; 145: 1704-7.
- De Geer G, Webb W: Normal Thymus: Assesment with MR and CT. Radiology 1986; 158: 313-17.
- Batra P, Herrmann C: Mediastinal Inaging in Myasthenia Gravis. Correlation of cuet Radiography. CT, MR and surgical Findings. AJR 1987 Mar; 148: 515-19.
- Rosenberg M, Jauregui W: Recurrence of Thymic Hiperplasia after trans-sternal Thymectomy in Myasthenia Gravis. Chest 1986 Jun; 89 (6): 888-9.
- D'Empaire G, Hoaglin D: Effect of prethymectomy plasma exchange on postoperative respiratory function in Myasthenia Gravis. J. Thorac Cardiovasc Surgery 1985; 89: 592-6.
- Rosai J, Levine G: Tumour of the thymus: atlas of tumour pathology Second series, fasc. 13. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1976.
- Vergara I: Miastenia Gravis. Acta Médica Colombiana 1980 abr (Supl.): 5 (2): 191-5.