

## **VI.- DISCUSION**

## **1- ESTADISTICA DESCRIPTIVA.**

### **1.1. – EPIDEMIOLOGIA.**

La edad media de afectación de los 108 pacientes incluidos en esta serie fué de 49.6 años, con un rango comprendido entre los 14 y los 76 años. La distribución por sexos no ha mostrado ninguna tendencia, siendo bastante homogénea la afectación de hombres y mujeres. Los hombres han contabilizado 49 casos y las mujeres 59. Estos datos epidemiológicos han sido bastante similares a los encontrados en la literatura, ya que la Miastenia Gravis timomatosa no presenta asociación significativa con el sexo y la edad, de presentación más frecuente es de la cuarta a la sexta década de la vida<sup>449-451 462</sup>. Por otra parte, cuando se analizan los datos epidemiológicos desde el punto de vista del Timoma tampoco difieren de los que aporta la literatura, ya que los timomas afectan generalmente a ambos sexos por igual, apareciendo más a menudo en la quinta y sexta década de la vida<sup>394</sup>.

### **1.2. – CARACTERISTICAS CLINICAS PREOPERATORIAS GENERALES.**

#### **1.2.1. - Enfermedades asociadas.**

En nuestra serie de 108 pacientes todos ellos estaban afectados de Miastenia Gravis con un Timoma asociado, probablemente debido a que la Unidad de Miastenia Gravis es una Unidad de referencia y todos los pacientes tratados son miasténicos. Ambos procesos pueden asociar otras enfermedades, fundamentalmente de origen autoinmune. Se han descrito asociaciones con enfermedades autoinmunes hasta en un 40% de los casos<sup>354</sup>. Nuestra casuística no ha diferido mucho de los datos descritos previamente, habiéndose encontrado enfermedades asociadas (la mayoría autoinmunes) en el 51.4% de los pacientes. Las más frecuentes han sido la Diabetes Mellitus, la Artritis Reumatoide y las enfermedades Tiroideas. Esta última asociación ya ha sido descrita en algún trabajo realizado en la Unidad<sup>463</sup>.

#### **1.2.2. - Neoplásias asociadas.**

El cáncer no asociado a la glándula tímica se ha descrito en el 20% de los pacientes con Timoma. Los lugares más frecuentes de lesiones malignas extratímicas son los ganglios linfáticos (linfomas), pulmones y glándula tiroides<sup>401</sup>. En nuestro estudio, se han encontrado neoplasias asociadas en un porcentaje (14.8%), similar al descrito por otros autores<sup>464</sup>. Aunque no es sorprendente que esta asociación exista, dado el papel del timo en la función inmunitaria, el mecanismo preciso de esta relación no está claro. El hecho de que los timomas se asocien con frecuencia a neoplasias de otro tipo, debe alertar hacia la presencia de estas, y facilitar un diagnóstico temprano de estos tumores en pacientes con Timoma. En nuestros pacientes las neoplasias más frecuentes han sido las de mama y las de la glándula tiroides.

#### **1.2.3. -Manifestaciones clínicas de la Miastenia Gravis**

Existen numerosos artículos publicados que hacen relación a las características clínicas de la Miastenia Gravis asociada al Timoma<sup>447 396 321</sup>. La Miastenia Gravis asociada al Timoma

se considera como un trastorno paraneoplásico, y se caracteriza por ser una enfermedad más severa que cuando se asocia a una hiperplasia tímica. En nuestra serie, cuando se analiza el comportamiento de la enfermedad miasténica mediante la clasificación clínica de Osserman<sup>206</sup>, se observa como la mayoría de los 108 pacientes se clasifican en grados altos. Se encuentran 52 (48.1%) pacientes en el grado II-b (afectación muscular generalizada, con alteración principal de la musculatura bulbar) y 35 (32.4%) pacientes en el grado III (enfermedad de comienzo brusco con afectación de la musculatura general, bulbar y respiratoria). Estos hallazgos no hacen más que corroborar los hallazgos de la literatura de una Miastenia Gravis más severa cuando se asocia a un Timoma.

#### **1.2.4. - Manifestaciones clínicas del Timoma.**

Los síntomas torácicos (dolor, tos, disnea, disfagia, ronquera, síndrome de la cava superior, efecto de masa cervical, síndrome de Horner) son la manifestación inicial del Timoma en 28 a 66% de los pacientes según datos publicados<sup>395</sup>; el resto de los Timomas son hallados bien en una radiografía de tórax, hecha por otros motivos, o bien durante una investigación directa del mediastino iniciada por la aparición de otro proceso, tal como la Miastenia Gravis. En nuestros pacientes se encontraron síntomas relacionados con el Timoma en 14 casos (13%). El síntoma más frecuente fue el dolor torácico que se observó en 6 casos (5.5%).

### **1.3. – DIAGNOSTICO.**

#### **1.3.1. - Miastenia Gravis.**

A lo largo de la historia de la Unidad de Miastenia Gravis, a la cual pertenecen todos los pacientes incluidos en esta serie, se han ido produciendo cambios en los métodos que se han utilizado para llegar al diagnóstico de la enfermedad miasténica. Algunas pruebas diagnósticas como el test del edrofonio (Tensilon) o la electromiografía de nervio motor se han utilizado de forma constante a lo largo de los años de funcionamiento de la Unidad. Otras pruebas con mayor rentabilidad diagnóstica se han ido incorporando a medida que han ido apareciendo, como por ejemplo las pruebas inmunológicas de detección de anticuerpos específicos de la enfermedad miasténica o la electromiografía de fibra simple.

Las pruebas realizadas a los 108 pacientes como el test del edrofonio (Tensilon) ha sido positivo en el 100% de los casos, la electromiografía de nervio motor también se realizó a la totalidad de los pacientes con una positividad del 97.2%.

Las pruebas que no se han realizado a todos los pacientes han demostrado no obstante su alta rentabilidad diagnóstica, así: la electromiografía de fibra simple ha sido positiva para el 97.4% de los pacientes en los que se ha practicado, y los anticuerpos antireceptor de acetilcolina han sido positivos en el 95.3% de los casos realizados, porcentaje muy similar al descrito por otros autores<sup>220</sup>. La presencia de anticuerpos anti-músculo estriado en el suero de un paciente miasténico se ha relacionado con la existencia de un timoma<sup>137</sup>. En nuestra serie, en los 56 pacientes en los que se ha determinado la existencia de anticuerpos anti-músculo estriado han sido positivos en el 100% de los casos.

### 1.3.2. - Timoma.

Las pruebas complementarias fundamentales para el diagnóstico del Timoma son los estudios radiológicos. Básicamente la radiografía de tórax y la tomografía axial computerizada (TAC) de tórax. Al igual que para el diagnóstico de la Miastenia Gravis no todas estas pruebas han estado disponibles en todas las etapas de la Unidad. Mientras que la radiología de tórax si se ha practicado en la totalidad de los 108 pacientes estudiados, la TAC de tórax se practica desde 1978, habiéndose realizado en 81 pacientes.

En un estudio, el 61% de las masas de mediastino anterior se consideraron radiográficamente poco evidentes, mientras que el 39% restante fueron obvias en la radiografía de tórax<sup>404</sup>. En nuestros pacientes, se han observado un 49% de positividad diagnóstica con la radiografía de tórax, similar a los datos ofrecidos por la literatura. La TAC de tórax presenta una sensibilidad y especificidad por encima del 97% en la evaluación del Timoma<sup>408</sup>. En nuestro estudio la TAC de tórax ha presentado una positividad diagnóstica del 91.4%, lo cual probablemente permite asegurar al igual que otros trabajos publicados<sup>407</sup>, que esta prueba complementaria es la más valiosa en el diagnóstico del Timoma. En los 74 casos en los que se diagnosticó un Timoma mediante la TAC, se ha intentado valorar la utilidad de esta prueba para el estadiaje preoperatorio de la extensión del Timoma. Sin embargo, solo se objetivó infiltración de órganos vecinos en 3 (4%) de estos pacientes, nódulos mediastínicos también en 3 (4%) pacientes y en solo un caso metástasis pleurales. Esta baja rentabilidad a la hora de hacer un estadiaje preoperatorio nos hace reflexionar, como a otros autores<sup>352</sup>, que más que la TAC preoperatoria, el juicio clínico del cirujano en el momento del acto quirúrgico es importantísimo para realizar un adecuado estadiaje del Timoma.

## 1.4. – TRATAMIENTO QUIRURGICO.

### 1.4.1. - Consideraciones generales.

Al igual que para el diagnóstico, el tratamiento quirúrgico de los 108 pacientes de nuestra serie ha experimentado una evolución a lo largo de la historia de la Unidad. Esta evolución se ha producido tanto en la forma de preparar la Miastenia antes de la intervención (para disminuir sobre todo la aparición de crisis miasténica postoperatoria), como en la técnica de resección del Timoma. Los pacientes han sido preparados con varios fármacos que se han combinado entre sí. En el 51.9% se han utilizado anticolinesterasicos, en 66.7% se han utilizado corticoides y en el 29.6% inmunoglobulinas (S7IgG). Si bien los dos primeros fármacos se han utilizado desde el inicio de la Unidad, las inmunoglobulinas se introdujeron en la década de los ochenta a partir del trabajo de Gajdos y col<sup>320</sup>. Posteriormente trabajos realizados en la Unidad<sup>197 465 466 467</sup>, han corroborado la capacidad de las inmunoglobulinas (IgG) de actuar sobre la naturaleza autoinmune de la enfermedad miasténica. La resección del Timoma se ha realizado en el 100% de los casos a través de un abordaje transternal. La técnica de resección fué inicialmente una timectomía total. Sin embargo, los trabajos de Masaoka y col<sup>330</sup>, así como los de Jaretzki y col<sup>331</sup> determinaron que el tejido tímico no se encuentra circunscrito únicamente a la glándula, sino que debido a las complejas migraciones celulares durante el desarrollo embriológico se pueden encontrar remanentes tímicos en cualquier parte del mediastino anterior. Esto ha significado

en las últimas décadas de la Unidad un cambio en la actitud quirúrgica, de tal manera que la timectomía convencional total (extirpación únicamente de la glándula más el tumor tímico) no garantizaría la extirpación total del timo y por esto se ha pasado a realizar la denominada timectomía ampliada (extirpación del Timoma, glándula tímica y todo el tejido linfograso del mediastino anterior). Se ha realizado timectomía total en 40 (37%) pacientes y timectomía ampliada en 68 (63%) pacientes.

#### **1.4.2. - Complicaciones operatorias.**

La Miastenia Gravis asociada al Timoma tienen un peor pronóstico<sup>321 396 447</sup>. Esto es así no solo en lo que respecta a las manifestaciones clínicas, sino también en cuanto a las complicaciones operatorias y postoperatorias<sup>342</sup>. La exéresis del Timoma que infiltra las pleuras o el pericardio puede aumentar considerablemente el trauma quirúrgico, y el curso postoperatorio de estos pacientes puede complicarse con dolor postoperatorio, pneumotórax, atelectasias o parálisis de los nervios frénicos. Tanto es así, que autores como Sanders y col<sup>1</sup> aconsejan que en los pacientes añosos o muy debilitados los riesgos de la cirugía deben ser considerados cuidadosamente, e incluso en pacientes seleccionados de muy alto riesgo es preferible monitorizar el tamaño de los tumores con estudios radiológicos y solo intervenirlos si el tumor presenta un aumento de tamaño considerable. En nuestra serie las complicaciones operatorias se dividieron en: complicaciones inevitables, definidas como las derivadas de la necesidad de una resección amplia y complicaciones involuntarias, definidas como las producidas al margen de la necesidad de una resección amplia. En los 108 pacientes intervenidos se produjeron complicaciones operatorias en el 43.5%. Fueron involuntarias el 12.9%, correspondiéndose todas con tumores no invasivos y fueron inevitables el 30.6% correspondiéndose todas con tumores invasivos. No se produjo ningún exitus intraoperatorio.

#### **1.4.3. - Complicaciones postoperatorias.**

Las complicaciones postoperatorias en nuestra serie se han presentado en el 25% de los pacientes. El 12.1% se correspondieron con timomas no invasivos y el 12.9% se correspondieron con timomas invasivos. Sin embargo, las complicaciones postoperatorias más graves (hemorragia, hemotórax, pneumotórax) se han presentado con los timomas invasivos.

#### **1.4.4. - Crisis miasténica postoperatoria.**

Nuestra serie confirma a la literatura, en lo que respecta a un peor comportamiento clínico de la Miastenia Gravis cuando se asocia a un Timoma, y en concreto a la mayor incidencia de crisis miasténica postoperatoria en los pacientes timomatosos. Nuestra casuística refleja que el 40.7% de los pacientes presentaron crisis miasténica en el postoperatorio, en un 11.1% de estos pacientes fue necesaria la práctica de una traqueotomía y el 23.1% de las crisis miasténicas en el postoperatorio se correspondieron con timomas invasivos. El hecho de tratarse de una serie histórica de pacientes, ha determinado que la preparación preoperatoria encaminada a minimizar la aparición de crisis miasténica, haya ido evolucionando con el tiempo. En las fases iniciales de la Unidad la preparación se realizaba con anticolinesterasicos, posteriormente se introdujeron los corticoides y en los últimos

años de actividad de la unidad se han utilizado las inmunoglobulinas, en concreto la fracción S7 de la IgG. De manera interesante, se observa que de los 44 pacientes que presentaron una crisis miasténica en el postoperatorio, a 37 de ellos se les había preparado con anticolinesterasicos y a 7 con corticoides. No se constató ningún caso de crisis miasténica en el postoperatorio en los pacientes que en las ultimas fases de la unidad se han preparado con inmunoglobulinas. Estos hallazgos nos plantean una doble reflexión, por un lado la utilidad de las inmunoglobulinas en el tratamiento y preparación de los pacientes miasténicos tal como se menciona en la literatura<sup>320 197 465-467</sup>, y por otro lado que los avances en la última década en el tratamiento y preparación de los pacientes miasténicos pueden hacer disminuir las complicaciones operatorias y postoperatorias, pero no hacen desaparecer el mal pronóstico de la Miastenia Gravis cuando se asocia a un Timoma.

### **1.5. – TRATAMIENTO ONCOLOGICO.**

Los Timomas son tumores generalmente radiosensibles y el uso de la radioterapia en su tratamiento está bien establecido<sup>428</sup>. La radioterapia a dosis de 30 a 60 Gy se ha usado como única terapia, como terapia adyuvante postoperatoria, como terapia de rescate y como terapia neoadyuvante. La mayor experiencia se tiene como terapia adyuvante. La quimioterapia ha sido usada en el tratamiento del timoma invasivo y metastásico, pero su papel está por definir<sup>347</sup>. Se han empleado agentes únicos y terapias combinadas, y se ha administrado como tratamiento adyuvante y neoadyuvante. En nuestra serie no se realizó en ningún caso tratamiento oncológico neoadyuvante preoperatorio. Se ha realizado tratamiento oncológico coadyuvante postoperatorio según el protocolo de tratamiento a todos los pacientes que presentaban un estadio clinico-patologico de Masaoka III o Masaoka IV, constituyendo en total un grupo de 27 pacientes (25%). Todos recibieron radioterapia y solo los 6 pacientes con Masaoka IV recibieron quimioterapia.

### **1.6.– ANATOMIA PATOLOGICA.**

Los Timomas de nuestra serie han sido agrupados según la clasificación de Bernatz y de Müller-Hermelink por el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Vall d'Hebrón. Se han analizado también según la clasificación de Masaoka en función de los hallazgos observados por el cirujano combinado con la información anatomo-patologica. Esta última clasificación persigue la idea que la determinación del estadio al inicio de la terapia puede ayudar en la selección de los métodos terapéuticos más apropiados, en la evaluación de los resultados postoperatorios y en el establecimiento de un pronóstico. La clasificación histopatológica de Müller-Hermelink que relaciona los diferentes tipos de timoma con los diferentes ambientes celulares del timo normal, no solo propone diferencias en cuanto a invasividad y pronóstico en función del tipo tumoral. También plantea diferencias en lo que respecta al desarrollo de Miastenia Gravis paraneoplásica. Así, según estos autores, la asociación con Miastenia Gravis es baja para el Timoma medular, mixto y predominantemente cortical y es alta para el Timoma cortical y para el carcinoma tímico bien diferenciado<sup>172</sup>. En nuestra casuística todos los pacientes presentan un Timoma y están afectados de Miastenia Gravis, pero de forma interesante se observa que los Timomas corticales más los carcinomas tímicos bien diferenciados constituyen el 60.9% de los pacientes de la serie.

## 1.7. – SEGUIMIENTO.

La supervivencia global de los pacientes en nuestra serie ha sido similar a la que han informado otros autores en otras series<sup>468 469</sup>. Los pacientes que fallecieron durante el periodo de seguimiento fueron 38. Es interesante resaltar que estas muertes se relacionaron en un porcentaje muy bajo (15.8%) con el Timoma. Algunos autores<sup>464 370 470</sup> han informado porcentajes de muerte relacionada con el Timoma comparables al obtenido con nuestra casuística. Este bajo porcentaje de muertes relacionadas con el Timoma todavía se sustenta más cuando observamos que en nuestra serie el 49.1% de los pacientes presentaban un Timoma no invasivo (Masaoka I) y solo un 5.6% presentaban un Timoma diseminado (Masaoka IV). El bajo porcentaje de muertes relacionadas con el Timoma apoya la visión de la naturaleza bastante indolente de este proceso.

La Miastenia Gravis ha sido la causa más frecuente de muerte en nuestra casuística (36.8%). Cuando se analiza la literatura se comprueba como en series antiguas, como la de Batata y col en 1974 se informaba que pacientes timomatosos con Miastenia Gravis tenían una disminución de la tasa de supervivencia<sup>471</sup>. Esto probablemente se relacionaba con un elevado riesgo de la cirugía en los pacientes con Miastenia Gravis, así como un manejo médico menos efectivo en tales pacientes. Series posteriores, como la de Bulkley y col han informado de ausencia de diferencias en la supervivencia global en pacientes timomatosos con y sin Miastenia Gravis. Esto ha sido atribuido a unos mejores cuidados intensivos y a una mejora global en el manejo médico de los pacientes con Miastenia Gravis<sup>472</sup>. En series recientes incluso se ha informado de que los pacientes timomatosos con Miastenia Gravis tienen una mejor supervivencia global que aquellos que no presentan Miastenia Gravis, como es el caso de la serie de Wilkins y col<sup>470</sup>. En nuestra serie no podemos analizar el impacto de la Miastenia Gravis sobre la supervivencia cuando se asocia a un Timoma. Dado que todos los pacientes presentan un Timoma con Miastenia Gravis. Sí podemos decir que el Timoma *per se* tiene una naturaleza bastante indolente, en cuanto a su efecto sobre la mortalidad y que es la Miastenia Gravis la causa más frecuente de mortalidad. Además, cuando se analizan los pacientes que fallecieron por otras causas diferentes al Timoma o la Miastenia Gravis, se observa como la mayoría de ellos (23.6%) murieron por cardiopatía. Esto es interesante si se atiende a la “muerte eléctrica cardíaca” del miasténico descrita en la literatura<sup>251</sup> y con un probable origen en la enfermedad miasténica (afectación por anticuerpos del músculo cardíaco), sobre todo aquella que se asocia a un Timoma.

### 1.7.1. - Evolución del Timoma.

El hecho de que el Timoma se comporte como un proceso bastante indolente, en lo que respecta a la supervivencia global, queda puesto de manifiesto en la literatura. Nuestra serie arroja resultados comparables. Sin embargo, el Timoma en ocasiones se disemina localmente dentro del mediastino o en la cavidad pleural adyacente. Estas recurrencias se manejan con frecuencia con radioterapia, quimioterapia y/o cirugía. En otras series la tasa de recurrencia varía del 15% al 25% a los 10 ó 15 años<sup>473</sup>.

Esto indica que los pacientes deben ser seguidos durante años, puesto que puede haber recidivas tardías incluso 10 años después de la intervención. En la evolución del Timoma asociado a la Miastenia Gravis, como es el caso de nuestra serie, se ha de tener en cuenta

que el tratamiento con esteroides necesario para la enfermedad miasténica puede causar involución de un timoma recurrente<sup>437</sup>, pequeñas recurrencias pueden involucionar sin dar manifestaciones clínicas relevantes. En nuestra casuística el porcentaje de pacientes que no se encontraban libres de Timoma en el seguimiento ha sido del 7.4%. El tiempo medio de aparición de la recidiva ha sido de 3 años (1-5). Todos los casos de recidiva se han asociado con un Timoma invasivo en la intervención inicial.

### **1.7.2. - Evolución de la Miastenia Gravis.**

La Miastenia Gravis asociada al Timoma tiene unas características clínicas, pronósticas y evolutivas más severas que cuando se asocia a una hiperplasia tímica<sup>447 396 321</sup>. En nuestra casuística al final del periodo de seguimiento solo un 15.7% de los pacientes estaban en remisión de la enfermedad miasténica. El 84.3% restante no estaban en remisión. Sin embargo, de estos pacientes que no estaban en remisión el 50.9% estaban asintomáticos de la enfermedad, aunque era necesario tomar algún tipo de medicación inmunosupresora. Esto quizás es debido a tres circunstancias, por un lado el cambio de actitud en el tratamiento quirúrgico con la práctica actual de la timectomía ampliada, por otro lado al progreso sustancial en el manejo médico de los pacientes con Miastenia Gravis, y finalmente al tratamiento especializado de la enfermedad miasténica dentro de una unidad específicamente diseñada para ello. No obstante, los pacientes con Miastenia Gravis han de tener un estrecho seguimiento medico, que facilite la detección precoz y un adecuado manejo de problemas relacionados con la propia enfermedad o bien problemas médicos de enfermedades asociadas a la Miastenia Gravis. Todo esto puede hacer prolongar la supervivencia de estos pacientes.



## **2. - ESTUDIO DE LOS FACTORES PRONOSTICO.**

Una vez que se ha obtenido una visión global del comportamiento del Timoma y de la Miastenia Gravis mediante el análisis descriptivo de la información disponible, el objetivo de este trabajo ha sido evaluar los factores pronóstico que podían influir en los pacientes que presentan un Timoma y una Miastenia Gravis asociados. Para ello se han considerado tres bloques de información: *General, Timoma y Miastenia Gravis*.

### **2.1. - ESTUDIO GENERAL.**

#### **2.1.1. - Década de intervención.**

Al tratarse nuestro estudio de una serie histórica de más de treinta años de evolución, las técnicas de diagnóstico y tratamiento han ido cambiando. Tanto en lo que se refiere a la Miastenia Gravis como en lo que se refiere al Timoma. Por este motivo, se ha realizado un análisis bivariable, agrupando a los pacientes según la década en la que fueron tratados, con el fin de analizar si los parámetros asociados a la evolución del Timoma y la Miastenia Gravis han variado según el momento de tratamiento.

La primera década comprende entre 1967 y 1978 con 28 (26%) pacientes, la segunda década entre 1979 y 1989 con 35 (32.4%) pacientes y la tercera década se establece entre 1990 y 2000 con 45 (41.6%) pacientes.

No se han encontrado diferencias significativas en lo que se refiere a la distribución por sexos de los pacientes. Tampoco la edad media de afectación ha variado de forma estadísticamente significativa de una década de tratamiento a otra, siendo bastante constante a lo largo de la historia de la Unidad y en valores comparables a los observados en la literatura<sup>447 396 321</sup>. Cuando se analiza el motivo de consulta, se observa claramente como al principio la mayoría de pacientes eran diagnosticados en la propia Unidad. A medida que ha ido pasando el tiempo de funcionamiento han sido remitidos con el diagnóstico ya hecho de Miastenia Gravis y Timoma. Probablemente esto se deba a que el aumento de experiencia en el tratamiento de estos pacientes, experimentado en la Unidad con el paso de los años, haya determinado que sea una Unidad de referencia y que por tanto los pacientes sean dirigidos a ella con el diagnóstico ya hecho en muchas ocasiones. Esta diferencia en el motivo de consulta ha resultado estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ).

El estudio de la sintomatología miasténica, expresado mediante la clasificación de Osserman, no refleja diferencias significativas en cuanto al grado de afectación según la década en la que se trató al paciente. Sin embargo, si se observa que en las tres décadas de funcionamiento de la Unidad la mayoría de los pacientes se sitúan en grados elevados de la clasificación de Osserman. Corroborando los datos de la literatura<sup>401 464</sup> de una enfermedad miasténica más severa cuando se asocia a un Timoma. Los síntomas relacionados con el Timoma tampoco presentan una relación significativa en función de la década en la que se diagnosticó el proceso. No obstante, si se observa una clara tendencia a que la mayoría de los pacientes en los que el Timoma tuvo una significación con síntomas clínicos sean de la última década de tratamiento. Momento que coincide con el aumento de tamaño de los

Timomas diagnosticados. Esto también coincide con que la mayoría de Timomas en los que se tuvo una sospecha diagnóstica al realizar la radiografía de tórax sean sobre todo los vistos en la última década de la Unidad. El aumento de tamaño tumoral, así como la mayor rentabilidad diagnóstica de las pruebas radiológicas, han tenido una relación estadística significativa con la década de tratamiento ( $p < 0.05$ ).

Las diferentes preparaciones para la intervención han sufrido variaciones a lo largo de la evolución de la Unidad de Miastenia Gravis. Se ha observado una relación directa y significativa de las diferentes maneras de preparar al paciente con las diferentes décadas. Así, se ha producido un abandono casi absoluto de los anticolinesterásicos utilizados en los inicios de la Unidad, pasando a ser substituidos progresivamente por los corticoides y más recientemente por las inmunoglobulinas, en concreto por la fracción S7 de la IgG. Esta inflexión en la manera de preparar preoperatoriamente a los pacientes, ha venido determinada por los avances en el conocimiento de la enfermedad miasténica y concretamente por la capacidad de estos compuestos de actuar sobre la naturaleza autoinmune de la enfermedad miasténica<sup>320 197 465-467</sup>.

El tratamiento quirúrgico también se ha visto influenciado por el paso del tiempo en la actividad de la unidad. Esto no es solo en lo referente a la técnica quirúrgica, sino también a las lesiones operatorias y a las complicaciones postoperatorias. En lo que respecta a la técnica quirúrgica, se ha pasado de practicar la denominada timectomía simple o total a la practica sistemática de la denominada timectomía ampliada, siendo la década de intervención significativa en este hecho desde un punto de vista estadístico ( $p < 0.05$ ). Este cambio significativo en la técnica quirúrgica, ha estado claramente influenciado por los estudios que determinaron que el tejido tímico no se encuentra únicamente circunscrito a la glándula tímica<sup>330 331 474 475</sup>. En cuanto a las complicaciones postoperatorias, se observa una tendencia a la disminución de las mismas con el paso del tiempo en la practica de la Unidad, probablemente en relación con la mejora en el manejo médico de estos pacientes ya sea en lo que refiere a técnicas anestésicas, como al manejo en cuidados intensivos y en la sala de hospitalización. Por otra parte, se observa una tendencia opuesta en lo que respecta a la invasión macroscópica tumoral observada en el acto operatorio y en la aparición de lesiones operatorias. Esto último coincide con el tratamiento de timomas cada vez mayores en las ultimas décadas de la Unidad, y esto puede ser fruto de que la Unidad es virtual centro de referencia de esta enfermedad en nuestro país.

Tal como se ha comentado, se observa una disminución de las complicaciones postoperatorias cuando se estudian de una forma global. Cuando se estudian de forma más concreta, esa tendencia se constata mejor, adquiriendo una significación estadística ( $p < 0.05$ ). De esta manera las crisis miasténicas en el postoperatorio, la intubación en el postoperatorio, la traqueotomía en el postoperatorio y la necesidad de UCI en el postoperatorio, se observan disminuidas a medida que pasan los años de trabajo de la Unidad.

En el examen anatómo-patológico, y en lo que respecta a la clasificación clínico-patológica de Masaoka, no se han observado diferencias estadísticamente significativas según la década de tratamiento. Si se ha observado una disminución del número de tumores no invasivos o Masaoka I (pacientes con tumor completamente encapsulado sin invasión

microscópica capsular) en la última década de trabajo de la unidad. En lo que respecta a la clasificación histológica de Bernatz, no hay diferencias objetivadas por década. Sin embargo, en la clasificación histológica de Müller-Hermelink, si se observa un aumento estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ) en la presencia de carcinoma tímico bien diferenciado (tipo 5), sobre todo en la última década de tratamiento.

El estudio de la mortalidad y sus diferentes causas a lo largo de la historia de la unidad, pone de manifiesto que durante las primeras etapas, sobre todo en la primera década se produce una buena parte de las muertes contabilizadas. La causa más frecuente de muerte en estas primeras etapas es la Miastenia Gravis, de tal manera que de los 14 pacientes que mueren de Miastenia a lo largo de todo el seguimiento, en las dos primeras décadas se contabilizan 11. Por otro lado, de los 6 pacientes que mueren de timoma a lo largo del seguimiento, la mayoría (4) lo hacen en la última década. Todos estos datos obtenidos tienen significación estadística ( $p < 0.05$ ). De nuevo, la explicación de estos datos creemos que se ha de buscar en la mejora en el manejo médico multidisciplinar de estos pacientes miasténicos (anestesiología, cuidados intensivos), y en la naturaleza bastante indolente del Timoma; no obstante, el Timoma cuando es grande e invasivo puede causar la muerte del paciente. De hecho, es en la última década de la Unidad cuando se contabilizan los timomas más invasivos, justo la década donde más muertes por Timoma se producen. La literatura ofrece datos similares cuando se evalúa el pronóstico de la Miastenia Gravis y del Timoma<sup>370 464 470 476 477</sup>.

El estado clínico de los pacientes, en lo que respecta a la Miastenia Gravis, demuestra que la mayoría de los pacientes que están en remisión de la enfermedad (curados), son los que se trataron al inicio de la unidad. Es decir, los que más tiempo de evolución llevan desde que se realizó el tratamiento. Los pacientes que están asintomáticos con medicación, son sobre todo los tratados en las últimas décadas de la unidad. Los pacientes sintomáticos con altas dosis de medicación pertenecen sobre todo a las primeras décadas, es decir no han desaparecido sus síntomas a pesar de un tiempo prolongado de seguimiento desde que se realizó el tratamiento. Todos estos datos tienen una relación significativa con la década ( $p < 0.05$ ). La máxima respuesta de la Miastenia Gravis al tratamiento cabe esperarla entre los tres y cinco primeros años del mismo, posteriormente se produce un fenómeno de “autoagotamiento” inmunitario, que determina que los casos que aparezcan de remisión sea difícil atribuirlos al tratamiento, ya que pueden ser secundarios a este fenómeno de autoagotamiento<sup>478, 479, 480</sup>. Cuando se desglosa a los pacientes tratados en intervalos de cinco años se observa un escaso número de remisiones atribuibles al tratamiento, lo cual se relaciona con la conocida mala respuesta de la Miastenia Gravis en los pacientes con Timoma.

### **2.1.2. - Mortalidad por grupos (Timoma, Miastenia Gravis, otras causas).**

Se han analizado desde un punto de vista descriptivo univariable los diferentes grupos de causa de exitus.

La edad media de los pacientes fallecidos, muestra una menor edad en el grupo de pacientes fallecidos por Timoma, que en los fallecidos por Miastenia Gravis u otras causas. La distribución por sexos ha sido similar en los tres grupos. En lo que se refiere al tamaño medio del Timoma se observa que el mayor tamaño se presenta entre los pacientes cuya causa de fallecimiento fué el propio Timoma.

Las características clínicas de la enfermedad miasténica en los tres grupos de mortalidad se muestran mediante el análisis de la clasificación de Osserman. Se observa que los grados de Osserman son elevados en los tres grupos, aunque las formas más graves de afectación miasténica se encuentran entre los pacientes que murieron de la propia Miastenia Gravis.

Los síntomas relacionados con el Timoma se han presentado en pocos pacientes de los tres grupos. No obstante, el mayor porcentaje de pacientes con síntomas asociados con el tumor mediastínico se encuentra en el grupo de los pacientes que fallecieron por el propio Timoma. En lo que respecta a las pruebas complementarias, el mayor porcentaje de diagnósticos preoperatorios de timoma mediante Tomografía computerizada de tórax se dió entre los pacientes que murieron a consecuencia del tumor tímico. Esto coincide con un mayor porcentaje de sospecha de Timoma en la radiografía preoperatoria de tórax, también entre los pacientes que murieron de Timoma.

En todos los pacientes que fallecieron de Timoma excepto en uno se realizó como tratamiento quirúrgico una timectomía ampliada. La mayoría de los pacientes fallecidos de Timoma presentaban invasión macroscópica tumoral en el acto operatorio. Entre los pacientes fallecidos de Miastenia Gravis u otras causas el porcentaje con invasión macroscópica tumoral vista en la operación fué menor. De los seis pacientes que fallecieron a consecuencia del Timoma, en todos ellos se produjeron lesiones operatorias. Un menor porcentaje de estas lesiones se observó en los grupos de pacientes que fallecieron por Miastenia Gravis u otras causas.

El porcentaje de complicaciones postoperatorias fué similar en los fallecidos por Timoma y Miastenia Gravis, encontrándose en la mitad de los casos en ambos grupos. En el grupo de pacientes muertos por otras causas el porcentaje de complicaciones postoperatorias fué bajo. La aparición de crisis miasténica en el postoperatorio se observa en mayor número entre los pacientes que finalmente morirán de Miastenia Gravis. La intubación en el periodo postoperatorio, así como la traqueotomía se producen también en mayor proporción entre los pacientes fallecidos por Miastenia Gravis que en los otros dos grupos.

Los hallazgos en lo referente a la clasificación clínico-patológica de Masaoka que analiza el grado de invasividad tumoral, expresan que la mayoría de los pacientes que mueren de timoma tienen timomas invasivos (grados altos de Masaoka), no siendo así en los que mueren de otras causas o de Miastenia Gravis. También se observa que los carcinomas tímicos bien diferenciados, los cuales forman parte de la clasificación de Müller-Hermelink

(Tipo 5 de la clasificación) se encuentran sobre todo entre los pacientes que mueren de timoma.

Entre los pacientes que fallecieron de Timoma no se encuentra ningún caso de remisión de la enfermedad miasténica, si bien un porcentaje alto de estos pacientes están asintomáticos aunque con medicación. Es en el grupo de los pacientes que fallecen de Miastenia Gravis donde se observa que la mayoría de ellos están sintomáticos con altas dosis de medicación.

### **2.1.3. - Mortalidad global (Vivos/Muertos).**

Cuando se realizó un análisis bivariable de los parámetros de la serie, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución por sexos entre el grupo de pacientes muertos y el grupo de pacientes vivos. Tampoco se encontró una influencia pronóstica en el tamaño del timoma respecto a estar vivo o muerto, aunque si se constató que los pacientes fallecidos tienen tendencia a tener un tumor más grande que los pacientes vivos. Si se observó que la edad de los pacientes tiene una influencia estadísticamente significativa en la mortalidad ( $p < 0.05$ ), de tal manera que la edad media de los pacientes fallecidos (55 años) era superior a la de los pacientes vivos. Otros trabajos también han relacionado la edad con el pronóstico en estos pacientes<sup>470 477</sup>.

El estado clínico de la Miastenia Gravis en el momento del diagnóstico, determinado por la clasificación de Osserman no demostró ninguna influencia significativa en estar vivo o muerto. Tanto los pacientes vivos como los fallecidos presentaban altos grados de la clasificación. El número de pacientes que tuvieron síntomas relacionados con el Timoma fué similar entre los pacientes fallecidos y los pacientes vivos. Los síntomas relacionados con el Timoma no han tenido una influencia significativa en la mortalidad.

Las complicaciones postoperatorias relacionadas con la Miastenia Gravis si presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes vivos y los fallecidos. Las crisis miasténicas postoperatorias se presentaron con mayor frecuencia entre los pacientes fallecidos que entre los pacientes que permanecen vivos. La traqueotomía en el postoperatorio también se practicó con mayor frecuencia a los pacientes que posteriormente fallecieron en el seguimiento. Así mismo, la intubación en el postoperatorio aunque no presenta una significación estadística, si muestra una clara tendencia a ser mayor entre los pacientes fallecidos que entre los pacientes vivos. Estas apreciaciones parecen confirmar que la Miastenia Gravis timomatosa es una enfermedad más severa y agresiva que cuando no es timomatosa, y que además a pesar de los avances en el manejo clínico de esta enfermedad, las complicaciones miasténicas postoperatorias inmediatas siguen apareciendo y parece que determinan una influencia pronóstica en la supervivencia de estos pacientes.

En lo que respecta al estado de la Miastenia Gravis, también se han visto diferencias significativas desde un punto de vista estadístico entre los pacientes fallecidos y los pacientes vivos. De tal forma que los pacientes sintomáticos con altas dosis de medicación eran más numerosos entre los pacientes muertos.

### 2.1.3.1. - predictores de supervivencia global.

Cuando se aplica el análisis de supervivencia para evaluar los factores que pueden influenciar de manera significativa en la supervivencia global se observa, que el test de Kaplan –Meier (test de log-rank) ha resultado significativo para las siguientes variables:

*Síntomas relacionados con el Timoma ( $p < 0.05$ ):* Los síntomas torácicos (dolor, tos, disnea, disfagia, ronquera, síndrome de la cava superior, efecto de masa cervical, síndrome de Horner) son la manifestación inicial del proceso en 28 a 66% de los pacientes; el resto de los Timomas son hallados bien en una radiografía de tórax hecha por otros motivos o bien durante una investigación directa del mediastino iniciada por la aparición de otro proceso, tal como la Miastenia Gravis<sup>477 395 370</sup>. Son bastantes los trabajos encontrados en la literatura<sup>472 481 482 483 484 485 486 487</sup> que han buscado factores pronósticos que influyan en la supervivencia de estos pacientes con Miastenia Gravis y Timoma, sin embargo no hemos encontrado ninguno donde se ponga de manifiesto que los síntomas relacionados con el Timoma detectados en el preoperatorio tengan una influencia predictiva sobre la supervivencia. En teoría se podría decir, que la influencia pronóstica de los síntomas de tumor mediastínico en el preoperatorio se relacionarían con un tumor más grande y por tanto más invasivo. Lo cual determinaría (a pesar de la naturaleza bastante indolente del Timoma) una menor supervivencia de los pacientes en lo que depende de la evolución tumoral.

*La espirometría alterada ( $p < 0.05$ ):* la espirometría es fundamentalmente útil para valorar el estado funcional de la enfermedad miasténica y las variaciones o mejorías de la capacidad vital forzada (CVF) secundarias a los tratamientos efectuados. Los pacientes de nuestra serie con espirometría normal tienen una menor mortalidad que los que presentan una espirometría alterada (test log-rank significativo). Este valor pronóstico de la espirometría fué demostrado por otro trabajo realizado en nuestra Unidad, Ponseti en el año 1976<sup>488</sup>.

*Traqueotomía en el postoperatorio ( $p = 0.01$ ):* la práctica de una traqueotomía en el postoperatorio de los pacientes con Miastenia Gravis timomatosa significa una complicación grave de la enfermedad miasténica. Esta complicación ha resultado tener un valor predictivo pronóstico cuando se aplica el test log-rank. No es sorprendente que la práctica de este procedimiento tenga un valor pronóstico negativo sobre la supervivencia de estos pacientes, dado que significaría la mala evolución de una crisis miasténica postoperatoria y en el caso de supervivencia a esta crisis podría avanzar una Miastenia Gravis con grados altos de Osserman y de difícil control, con una escasa tendencia a la remisión. No obstante, algunos autores<sup>484</sup> hablan de que la práctica de una traqueotomía precoz en el postoperatorio inmediato puede ser un método efectivo para prevenir y tratar las crisis miasténicas, así como disminuir la mortalidad perioperatoria.

*La edad mayor de 55 años ( $p = 0.0005$ ):* la edad de afectación ha resultado ser un significativo factor pronóstico. Los pacientes mayores de 55 años tienen una mayor mortalidad en el seguimiento. Quizás no sea sorprendente que los pacientes mayores de 55 años tengan un pronóstico de supervivencia peor, dado que los pacientes diagnosticados a edad avanzada obviamente tienen una mayor posibilidad de morir de cualquier otra causa y

además se “defienden” peor del Timoma y de la enfermedad Miasténica. Otros trabajos también han encontrado que edades superiores a la década de los cincuenta determinan un peor pronóstico en cuanto a la supervivencia<sup>470 485</sup>.

*Clasificación de Müller-Hermelink (p=0.06):* La clasificación del Timoma de Müller-Hermelink<sup>386</sup> en diferentes grados histológicos según la diferenciación cortico-medular tímica, ha demostrado ser un factor predictivo independiente en lo referente a la supervivencia del Timoma. Con el carcinoma tímico bien diferenciado (tipo 5 de la clasificación) asociado con una disminución de la supervivencia. En nuestra serie la curva de supervivencia de los pacientes con carcinoma tímico bien diferenciado ha sido la peor, seguido del Timoma cortical. Estos datos de nuestra serie no han sido estadísticamente significativos, aunque sí “borderline”. Creemos que puede ser posible que si nuestro número de pacientes fuese mayor, confirmaríamos la capacidad predictiva de la clasificación histológica de Müller-Hermelink en lo referente a la supervivencia del Timoma.

*La influencia de los síntomas relacionados con el Timoma, la espirometría alterada, la practica de una traqueotomía en el postoperatorio y la edad en la supervivencia de los pacientes de nuestra serie, han resultado tener un valor pronóstico cuando se aplica el test de log-rank. Sin embargo, cuando estas variables se analizan mediante la regresión de Cox solo la edad mayor de 55 años y la práctica de una traqueotomía en el postoperatorio han resultado tener un valor predictivo independiente en la supervivencia global de los pacientes de nuestra serie.*

## **2.2. - ESTUDIO DEL TIMOMA.**

En este apartado hemos analizado el comportamiento de los pacientes de la serie en lo que se refiere a la evolución del Timoma. Para ello se estudian primero sus características en función de estar libre de Timoma o con recidiva de Timoma al final del periodo de seguimiento. Después se evalúan los diferentes grados de la clasificación de Masaoka y su evolución a lo largo del seguimiento, y finalmente estos grados de Masaoka se agrupan en invasivos y no invasivos y se analizan también.

### **2.2.1. - Libre de Timoma / Recidiva de Timoma.**

Al final del periodo de seguimiento 100 pacientes se encontraban libres de Timoma y 8 pacientes tenían recidiva o persistencia del tumor. Esta simple apreciación inicial creemos que es suficiente para intuir que el Timoma es un tumor de evolución bastante indolente. Este hecho por otra parte está bastante bien establecido en la literatura, como ya se ha comentado previamente.

Tanto en el grupo de pacientes libres de Timoma como en el grupo con recidiva, la edad media, y el sexo, fueron bastante similares. No ha ocurrido así con el tamaño del tumor, ya que se ha observado que los pacientes que presentaban recidiva tenían tumores con un tamaño medio más grande (10.63cm). Es lógico pensar que los tumores más grandes tengan

más tendencia a la recidiva, ya que al ser más grandes tienen también más tendencia a ser más invasivos<sup>470</sup>.

Dado que todos los Timomas de nuestra serie se asocian a Miastenia Gravis, se ha analizado si la clínica miasténica variaba del grupo libre de Timoma al grupo con recidiva. Se ha observado que los grados de la clasificación clínica de Osserman son similares en ambos grupos caracterizándose por un elevado grado de afectación miasténica. Como era de esperar, no parece influir en que un Timoma recidive o no.

Los síntomas preoperatorios relacionados con el Timoma se presentaron en mayor porcentaje entre los pacientes con recidiva posterior. De nuevo se podría decir que los Timomas más sintomáticos suelen ser los más grandes e invasivos, y por tanto los que quizás a la larga tienen más probabilidades de recidiva.

En lo que se refiere al tratamiento quirúrgico, de los 8 pacientes que no estaban libres de Timoma al final del seguimiento, solo en un caso no se había realizado una timectomía ampliada, extirpándose únicamente el tumor con el remanente tímico. Actualmente se ha demostrado que el tratamiento quirúrgico del Timoma debe incluir una excisión completa, siempre que sea posible, aunque en el acto quirúrgico se hayan de extirpar también estructuras vecinas que estén afectadas por el tumor. En la literatura se encuentran trabajos que corroboran la amplitud de la resección, como un factor pronóstico independiente de morir de un Timoma<sup>470 475</sup>.

En lo que se refiere a la clasificación de Masaoka, se ha observado que la mayoría de los pacientes que no están libres de Timoma al final del periodo de seguimiento se corresponden con estadios elevados de dicha clasificación, es decir, mayores grados de invasividad cuando fueron clasificados al inicio de la enfermedad. Además, entre los pacientes que sí están libres de Timoma al final del periodo de seguimiento, la mayoría se corresponden con estadios de baja invasividad cuando fueron clasificados al inicio de la enfermedad. No obstante, hemos de señalar que entre los pacientes que presentaron una recidiva en dos de ellos el estadio de Masaoka había sido no invasivo y sin embargo al final del periodo de seguimiento se constató una recidiva. Esto nos puede hacer pensar que aunque la clasificación de Masaoka ha sido descrita como un predictor de supervivencia e hipotética recidiva del Timoma<sup>421 475 482 485 486</sup>, puede que haya otros aspectos desconocidos de la biología tumoral que hagan que un Timoma no invasivo pueda también recidivar.

Entre los 8 pacientes que no estaban libres de Timoma al final del seguimiento seis murieron y como es lógico lo hicieron a consecuencia de la progresión tumoral.

En lo que respecta a la enfermedad miasténica ninguno de los pacientes con recidiva del Timoma presentó remisión de la enfermedad miasténica.

### **2.2.2. - Clasificación de Masaoka.**

La importancia de esta clasificación en el análisis del Timoma<sup>421</sup> nos ha motivado a realizar un estudio descriptivo univariable global según cada grado de Masaoka. De los 108 pacientes de la serie, la distribución por grados de Masaoka ha sido la siguiente:



Masaoka I con 53 (49.1%) pacientes, Masaoka II con 28 (25.9%) pacientes, Masaoka III con 21 (19.5%) y Masaoka IV con 6 (5.5%) pacientes.

La edad media fue similar para todos los grados de Masaoka, oscilando entre los 40 y los 50 años. La distribución por sexos, también fué similar en cada grado de Masaoka no existiendo un predominio de un sexo sobre el otro en ninguno de los grados. Si se ha observado que el tamaño del Timoma tiende a ser mayor a medida que aumenta el grado de Masaoka. Una vez más se constata que cuanto más grande es el tamaño del tumor, mayor es el grado de invasividad.

Las manifestaciones clínicas de la Miastenia Gravis expresadas mediante la clasificación de Osserman, ponen de manifiesto que en todos los grupos de Masaoka los pacientes presentaban altos grados de afectación miasténica. El grado de invasividad no parece tener relación con el grado de afectación miasténica, mas bien es el Timoma en si mismo el que se relaciona con una Miastenia Gravis mas grave.

En lo que respecta a los síntomas relacionados con el Timoma, se observa que los grupos de Masaoka más altos tienen un mayor porcentaje de pacientes con síntomas derivados del Timoma. Lógicamente a mayor tamaño tumoral mayor posibilidad de desarrollar síntomas originados en el tumor. De la misma manera se pone de manifiesto que cuanto mayor es el grado de Masaoka, hay un mayor porcentaje de diagnóstico con la Tomografía axial computerizada. Además, la sospecha diagnóstica de Timoma mediante la radiología de tórax presenta unos porcentajes más altos entre los grados mayores de Masaoka.

En el tratamiento quirúrgico, la impresión inicial del cirujano se ha correlacionado de forma bastante aproximada con el grado de Masaoka una vez completado el análisis patológico, a mayores grados mayor porcentaje de invasión macroscópica. Las lesiones operatorias a órganos próximos aparecen en mayor porcentaje entre los pacientes con grados más altos de Masaoka. La timectomía ampliada ha sido el tratamiento aplicado a la mayoría de pacientes independientemente del grado de Masaoka.

Las complicaciones postoperatorias no parecen tener una relación con los diferentes grados de Masaoka. Las complicaciones propias de la enfermedad miasténica tampoco parecen tener una relación con el grado clínico-patológico de Masaoka. No se ha observado que la intubación o la traqueotomía en el postoperatorio tengan ninguna tendencia a relacionarse con los diferentes grados de la clasificación de Masaoka.

En la correlación entre los grados de Masaoka con las clasificaciones histológicas, se observa una tendencia a que los carcinomas tímicos bien diferenciados de la clasificación de Müller-Hermelink (tipo 5), se relacionan con grados altos de Masaoka. Esta última correlación también ha sido observada por otros autores<sup>470</sup>.

Cuando se analizan los exitus de la serie y su correlación con los grados de Masaoka, se observa una mayor mortalidad en el grupo más invasivo (grado IV). Los tumores más grandes se mueren más, teniendo en cuenta además que estos tumores más invasivos se correlacionan con grados altos de la clasificación de Müller-Hermelink en la cual, según sus autores<sup>450</sup>, los grados altos se correlacionan con una peor supervivencia.

El estado del paciente, en lo que respecta a la enfermedad miasténica, no parece tener ninguna relación con los diferentes grados de Masaoka. La distribución de los pacientes que necesitan medicación sean asintomáticos o sintomáticos, es dispersa en todos los grados de Masaoka, sin ninguna tendencia. Esto también se observa entre los pacientes en remisión (curados).

### **2.2.3. - Timoma no invasivo (Masaoka I) / Timoma invasivo (Masaoka II, III y IV).**

Numerosos estudios, han indicado la importancia de la invasión tumoral y de la extensión quirúrgica de la resección, como predictores de recurrencia y supervivencia después de la resección de un Timoma<sup>370 421 464 489 486 490</sup>. El sistema más ampliamente utilizado para el estadiaje en la presentación inicial ha sido el propuesto por Masaoka<sup>421</sup>. La división clásica de la clasificación de estadio I a estadio IV, se puede agrupar en estadio I de Masaoka que serian los Timomas considerados no invasivos o benignos, y el grupo de los estadios II al IV que serian los Timomas considerados invasivos o malignos.

Cuando se comparan los Timomas invasivos con los no invasivos, en nuestra serie se observa que no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo. Hombres y mujeres se afectan de una manera similar, ya sea un timoma benigno o maligno. La edad media de ambos grupos también ha sido muy similar, no encontrándose tampoco diferencias significativas. El tamaño del timoma tiende a ser mayor en el grupo de los timomas invasivos.

La afectación miasténica, determinada por los diferentes grados de la clasificación de Osseman, no muestra una mayor severidad de la enfermedad por el hecho de ser un timoma invasivo o no invasivo. Lo que si se observa, es que tanto en los timomas invasivos como en los no invasivos, la afectación miasténica se produce en los grados mayores.

Los síntomas relacionados con el timoma no parecen tener en nuestra serie una clara relación con el hecho de ser invasivo o no invasivo. La sospecha preoperatoria de tumor mediastínico tímico mediante la practica de una Tomografía computerizada de tórax o un estudio radiológico convencional, no muestra diferencias significativas entre ser un timoma benigno (no invasivo) o un timoma maligno (invasivo).

La invasión macroscópica tumoral, observada por el cirujano en el momento del acto quirúrgico, se ha correlacionado muy bien con el posterior análisis patológico y estadiaje definitivo. Es decir, cuando el cirujano considera que el tumor es invasivo o no invasivo en el acto quirúrgico, la correlación con el dictamen anatómico-patológico definitivo es buena y con significación estadística ( $p < 0.05$ ). Nuestros datos en este aspecto parecen validar de alguna manera la utilidad clínica de la clasificación de Masaoka. Las lesiones asociadas al momento operatorio se producen más en los timomas invasivos, esto también ha tenido significación estadística ( $p < 0.05$ ).

No se han observado diferencias estadísticamente significativas en las complicaciones postoperatorias generales, en función de que el timoma sea invasivo o no invasivo. Tampoco se observan diferencias significativas en la aparición de crisis miasténicas según la invasividad del timoma, aunque si se objetiva un mayor número entre los timomas

invasivos. La necesidad de intubación o de practicar una traqueotomía en el postoperatorio, tampoco parece relacionarse con el hecho de que el timoma sea invasivo o no.

Cuando se correlaciona la clasificación histológica de Bernatz con la invasividad tumoral, no parece observarse una relación entre los diferentes grados y ser más invasivo o no. Cuando esta correlación se realiza con la clasificación de Müller-Hermelink, se observa que todos los carcinomas tímicos bien diferenciados son tumores invasivos. Esta última correlación también ha sido observada por otros autores, tal como se ha comentado previamente.

No se han observado diferencias significativas en la mortalidad, en cuanto a que el timoma sea invasivo o no invasivo. Aunque cabría esperar que los Timomas invasivos tuvieran menor supervivencia, otras series <sup>470</sup> tampoco han encontrado un valor pronóstico independiente para la clasificación de Masaoka en lo que respecta a la supervivencia del Timoma. Además, una resección completa del tumor aún cuando este sea invasivo puede tener un buen pronóstico, con vistas a la supervivencia. Si se observa que el mayor porcentaje de pacientes que están libres de recidiva de timoma en el seguimiento son los del grupo de timoma no invasivo, aunque no tiene significación estadística

Al igual que ocurre cuando se analizan los diferentes grados de Masaoka y su relación con la enfermedad miasténica, no se observa ninguna relación de la Miastenia con el hecho de que el tumor sea no invasivo (benigno) o invasivo (maligno). El porcentaje de remisiones es similar en los dos grupos, y la distribución de los pacientes asintomáticos con medicación y sintomáticos con altas dosis de medicación tampoco muestra diferencias.

### **2.3. - ESTUDIO DE LA MIASTENIA GRAVIS.**

En el estudio de la enfermedad miasténica se ha analizado en primer lugar el estado de la misma al final del periodo de seguimiento, es decir, los factores que han podido influir en estar curado (en remisión) o no curado (no remisión). Posteriormente, se analiza el grupo de los pacientes no curados (no remisión), que a su vez se subdividen en asintomáticos con medicación y sintomáticos con medicación.

#### **2.3.1. - Análisis bivariado del estado de la Miastenia Gravis (curado -remisión- / no curado -no remisión-).**

Al estudiar el estado de la Miastenia Gravis al final del periodo de seguimiento se observa que de los 108 pacientes de la serie solo 17 (15.7%) están en remisión. Esto nos confirma los datos ofrecidos por la literatura, que la Miastenia Gravis asociada a un Timoma tiene una mala respuesta al tratamiento con escaso número de remisiones <sup>321 396 447</sup>.

No se han encontrado diferencias significativas en la edad, el sexo o el tamaño del Timoma, entre el grupo de pacientes en remisión y el grupo de pacientes en no remisión. No obstante, se observa que el tamaño del Timoma tiene una tendencia a ser mayor en el grupo de no curados.

Se aprecian diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) entre el grupo de curados y el de no curados, cuando en la exploración inicial se encuentra afectación de otros músculos que no sean los músculos oculares. Es decir, el porcentaje de afectación de otros músculos que no sean los oculares es mayor entre los pacientes del grupo de no curados (no remisión). Sin embargo, esta diferencia significativa no se traduce cuando el paciente se clasifica según los grados de Osserman, aunque si se observa que el porcentaje de pacientes con grados altos de Osserman es mayor en el grupo de los no curados. Que los grados de Osserman no tengan una relación significativa con el hecho de estar en remisión o no de la enfermedad miasténica, no resta importancia a que la afectación de otros músculos que no sean los oculares tenga una relación significativa con el hecho de estar en remisión o no, dado que en nuestra opinión, esta afectación más generalizada ya anticipa una afectación miasténica más severa. Otros trabajos en la literatura, han demostrado que los grados de Osserman se asocian con un mal pronóstico<sup>314</sup>, incluso en nuestra unidad, se han realizado trabajos donde los grados de Osserman también han reflejado un valor pronóstico en cuanto a la evolución de la Miastenia Gravis<sup>491</sup>. No obstante, estos trabajos analizan la Miastenia de una forma más global, incluyendo hiperplásias tímicas junto a los Timomas. Nuestra serie es exclusivamente de pacientes con Miastenia Gravis que asocian un Timoma.

En cuanto a los síntomas relacionados con el Timoma, no se han encontrado diferencias significativas entre los dos grupos. Si se observa que entre los pacientes no curados la Tomografía computerizada de tórax ha detectado en mayor porcentaje el Timoma, esta diferencia ha sido estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ). Quizás sean detectados con mayor facilidad, por esa tendencia descrita previamente, a ser timomas más grandes, ahora bien la relación entre un Timoma grande y más porcentaje de estar en no remisión por el momento no ha mostrado una relación significativa.

No se han encontrado diferencias en la invasión macroscópica tumoral entre los grupos de pacientes curados o no curados. Tampoco se observan diferencias de un grupo a otro en el porcentaje de lesiones operatorias. La técnica quirúrgica empleada tampoco ha mostrado una significación estadística de un grupo respecto al otro, habiéndose practicado en la mayoría una timectomía ampliada.

No se observa que las complicaciones postoperatorias hayan sido significativamente mayores en un grupo que en el otro. Así mismo, las crisis miasténicas postoperatorias o la necesidad de intubación o traqueotomía postoperatoria, tampoco muestran diferencias significativas de un grupo a otro. Esto puede poner de manifiesto que la mejora en el manejo multidisciplinar de estos pacientes, ha hecho que el índice de complicaciones inmediatas sea menor. La distribución de los diferentes grados de Masaoka no muestra ninguna diferencia significativa entre el grupo de los pacientes curados (en remisión) y el grupo de los pacientes no curados (no remisión). No obstante, se observa que los grados más invasivos se encuentran sobre todo en el grupo de los pacientes no curados. Las clasificaciones histológicas de Bernatz y de Müller-Hermelink, tampoco muestran diferencias significativas de un grupo a otro. Sin embargo, el carcinoma tímico bien diferenciado (tipo 5 de la clasificación de Müller-Hermelink) se encuentra en su totalidad en el grupo de los pacientes no curados (no remisión) de la Miastenia Gravis. De nuevo y aunque no tiene poder estadístico, los timomas más invasivos y en teoría más grandes parecen relacionarse con una peor evolución de la Miastenia Gravis. Así mismo, los grados

histológicos con peor pronóstico para el Timoma (carcinoma tímico bien diferenciado de Müller-Hermelink), parecen tener también una influencia en la evolución a largo plazo de la Miastenia Gravis.

Como es lógico, la mortalidad se observa sobre todo en el grupo de los pacientes no curados (no remisión), y si bien en este grupo se encuentran todos los pacientes fallecidos por Timoma, la causa más frecuente de fallecimiento ha sido la Miastenia Gravis. Por otra parte, todos los pacientes curados (en remisión) se encontraban libres de tumor.

#### 2.3.1.1. - predictores del estado de la Miastenia Gravis (curado –remisión- / no curado –no remisión-).

Cuando se aplica el análisis de supervivencia, para evaluar los factores que pueden influenciar de manera significativa en estar en remisión o no remisión de la Miastenia Gravis, se observa que el test de Kaplan –Meier (test de log-rank) ha resultado significativo para las siguientes variables:

*Síntomas relacionados con el Timoma ( $p < 0.05$ ):* Al igual que ocurrió cuando se realizó el análisis de los predictores de supervivencia global, de nuevo los síntomas relacionados con el Timoma observados en el preoperatorio tienen una relación estadísticamente significativa en la evolución posterior de la Miastenia Gravis asociada al Timoma. De tal manera que aquellos pacientes que presentan síntomas tendrán una peor evolución de su Miastenia Gravis. De nuevo, hemos de decir, que son bastantes los trabajos encontrados en la literatura<sup>475-477 481-487</sup> que han buscado factores pronóstico que influyan en la supervivencia y evolución de estos pacientes con Miastenia Gravis y Timoma, sin embargo, de nuevo no hemos encontrado ninguno donde se ponga de manifiesto que los síntomas relacionados con el Timoma, detectados en el preoperatorio, tengan una influencia pronostica en la remisión de la Miastenia Gravis a largo plazo.

En teoría, se podría decir, que la influencia pronóstica de los síntomas de tumor mediastínico en el preoperatorio se relacionarían con un tumor más grande y por tanto más invasivo, ya que este tipo de tumor sería el más sintomático. Se han postulado numerosas hipótesis sobre cuales pueden ser los mecanismos que desencadenan la Miastenia Gravis asociada al Timoma<sup>5 325 387 442 443</sup>. La mayoría de ellas tienen un evidente sustrato inmunológico. La repercusión sobre el comportamiento autoinmune que pueda determinar el tamaño de un Timoma, a nuestro entender, permanece desconocida.

*Clasificación de Müller-Hermelink (p=0.0001):* esta clasificación ha determinado en nuestra serie un valor pronóstico de la evolución a largo plazo de la enfermedad miasténica. Según Müller-Hermelink<sup>386</sup>, los diferentes tipos de Timoma que describen en su clasificación, difieren significativamente en lo que respecta a la invasividad, pronóstico y asociación con Miastenia Gravis. Tabla 122.

Tipo de Tumor	Invasividad y potencial de recidiva	Asociación con Miastenia Gravis
Timoma medular	-	+
Timoma mixto	-	++
Timoma predominantemente cortical	++	+++
Timoma cortical	++	+++
Carcinoma tímico bien diferenciado	+++	+++
Carcinoma tímico	+++	-

**Tabla 122. Modificado de Kirschner y Müller-Hermelink<sup>387</sup>**

Sin embargo, no hemos encontrado datos de estos autores que sugieran que su clasificación determina un valor pronóstico, en cuanto a la evolución de la enfermedad miasténica asociada al Timoma, ni siquiera en sus estudios más recientes<sup>492 493</sup>, ni en los de otros autores que hacen referencia al valor pronóstico de esta clasificación<sup>494 495 496 497</sup>. Nuestra serie, parece ser la única en adjudicar un valor pronóstico significativo a la clasificación de Müller-Hermelink en lo que respecta a la evolución clínica de la Miastenia Gravis. De tal manera, que los pacientes con los grados más altos de la clasificación tienen menor probabilidad de remisión.

*Edad mayor de 55 años (p<0.05):* al igual que ha sucedido para la supervivencia global, donde la edad mayor de 55 años ha tenido un valor predictivo significativo (p<0.0005), la edad mayor de 55 años ha resultado tener también un valor predictivo significativo, en lo que respecta a la evolución de la Miastenia Gravis asociada al Timoma. Los pacientes con más de 55 años han tenido menos índice de remisiones de la enfermedad miasténica. De nuevo, hemos de decir, que quizás no sea sorprendente que estos pacientes tengan un pronóstico peor. Dado que los pacientes diagnosticados a edad avanzada, obviamente, tienen una mayor posibilidad de comportarse biológicamente peor frente a la Miastenia Gravis por un lado, y por otro lado de desarrollar procesos colaterales independientes de la enfermedad miasténica, pero que influyan negativamente en el desarrollo de esta. No hemos encontrado ningún trabajo en la literatura donde específicamente se adjudique un valor pronóstico a la edad mayor de 55 años para la evolución de la Miastenia Gravis asociada a un Timoma. Si hemos encontrado algún trabajo que habla de diferencias inmunológicas entre pacientes con comienzo de la Miastenia Gravis por debajo de los 50 años, y comienzo por encima de los 50 años. Estos últimos tendrían una mayor concentración de anticuerpos dirigidos contra el determinante antigénico muscular titin<sup>498</sup>

*Tamaño del Timoma ( $p=0.04$ ):* se ha encontrado un valor predictivo significativo en el tamaño tumoral. De tal manera que los pacientes con un Timoma mayor de 6 cm, tienen un porcentaje de remisiones menor que cuando son tumores más pequeños. Este valor predictivo del tamaño del Timoma en la evolución de la Miastenia Gravis, podría estar en íntima relación con el valor predictivo para la evolución de la Miastenia encontrado en la presencia de síntomas preoperatorios del tumor. Simplemente por el hecho de que cuanto mayor es el tumor mayores pueden ser las probabilidades de que produzca sintomatología tumoral. No obstante, no encontramos una explicación clara a porque un tumor más grande pueda tener una influencia pronóstica en la evolución posterior de la Miastenia Gravis timomatosa. La Miastenia Gravis es una enfermedad con un claro sustrato inmunológico<sup>5</sup>  
325 387 442 443, y la repercusión de un tumor más grande, en ese comportamiento autoinmune, desconocemos cual pueda ser. Nuevamente, en la literatura, no aparecen trabajos que hagan referencia a que el tamaño del Timoma pueda tener una significación en la evolución posterior de la Miastenia Gravis asociada.

*Días de inicio de los síntomas miasténicos a la intervención ( $p=0.0001$ ):* en nuestra serie hemos observado, que cuando el periodo transcurrido entre el inicio de los síntomas miasténicos y la intervención quirúrgica es menor de un año, el porcentaje de remisiones de la enfermedad miasténica es menor. Otros trabajos en la literatura<sup>499</sup> e incluso estudios realizados en nuestra propia Unidad<sup>491</sup>, postulan precisamente lo contrario que a menor duración de la Miastenia Gravis preoperatoria mejores eran los resultados. Sin embargo, las conclusiones de estas series no han sido demostradas por otros grupos y además analizan pacientes con Miastenia Gravis a los cuales se les realiza una timectomía, no solo por timoma sino también por hiperplasia (la mayoría) o atrofia tímica. En nuestra serie de pacientes miasténicos todos presentan un Timoma asociado. La explicación a los datos obtenidos por nosotros, podría estar en relación con la capacidad predictiva expuesta previamente de los síntomas preoperatorios asociados al Timoma, así como a la capacidad predictiva del tamaño tumoral. Si los síntomas preoperatorios de timoma en teoría se asocian a un tumor más grande, y estos dos parámetros tienen un valor pronóstico es lógico pensar que estos tumores grandes y sintomáticos se diagnosticaran de forma más precoz y por tanto, en teoría pasara menos tiempo desde que se diagnostica a la intervención.

*Tipo de timectomía ( $p<0.05$ ):* realizar una timectomía simple (total) o una timectomía ampliada, ha tenido un valor pronóstico en cuanto a la evolución posterior de la Miastenia Gravis. De tal manera, que los pacientes a los que se practicó una timectomía ampliada han presentado un menor porcentaje de remisión. Otros autores han demostrado un valor pronóstico en la resección quirúrgica completa<sup>470 500 501 502</sup> del Timoma. Sin embargo, este valor pronóstico ha sido hecho en lo que refiere a la supervivencia de estos pacientes con Timoma, en grupos donde no todos los pacientes son miasténicos. La explicación de porque una timectomía ampliada en los pacientes de nuestra serie ha sido un predictor de mal pronóstico para la evolución de la Miastenia Gravis asociada, puede venir dada porque si bien por un lado esta timectomía ampliada favorecería una mejor evolución posterior de la Miastenia Gravis, dado que intenta extirpar todos los remanentes tímicos del mediastino<sup>331</sup>, por otro lado estas resecciones amplias también son necesarias para los tumores grandes e invasivos, en un intento de curar el propio proceso tumoral y ya se ha comentado el mal pronóstico en nuestra serie para la Miastenia Gravis que se asocia a Timomas grandes.

*Los síntomas relacionados con el Timoma en el preoperatorio, la clasificación histológica de Müller-Hermelink, la edad mayor de 55 años, el tamaño del Timoma > de 6 cm, los días de inicio de los síntomas miasténicos a la intervención, así como el tipo de timectomía han resultado tener un valor predictivo significativo en lo que respecta a la remisión o no de la Miastenia Gravis cuando se aplica el test de log-rank (Kaplan-Meier). Sin embargo, cuando estas variables se analizan mediante la regresión de Cox, solo la clasificación histológica de Müller-Hermelink y en concreto el carcinoma tímico bien diferenciado (tipo 5 de la clasificación), la edad mayor de 55 años y el intervalo desde el inicio de los síntomas a la intervención, han resultado tener un valor predictivo independiente, en cuanto al estado de remisión o no remisión de la Miastenia Gravis de los pacientes de nuestra serie.*

### **2.3.2. - Análisis bivariante del estado no curado -no remisión- de la Miastenia Gravis (asintomáticos con medicación / sintomáticos con medicación).**

Está claramente establecido que la Miastenia Gravis se relaciona con un escaso número de remisiones cuando se asocia a un Timoma<sup>321 396 447</sup>. En nuestra serie el número de pacientes que al final del periodo de seguimiento no estaban en remisión ha sido de 91 (84.2%). De este grupo 55 (60.4%) estaban asintomáticos con medicación y 36 (39.6%) estaban sintomáticos con medicación.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los asintomáticos y los sintomáticos en lo que se refiere a la edad, sexo o tamaño del Timoma.

Cuando se analiza la clasificación clínica de Osserman y se compara la de los pacientes no curados sintomáticos con la de los pacientes no curados asintomáticos, no se observan diferencias, aunque la tendencia es a ser grados altos en los dos grupos.

No se han observado diferencias significativas entre los dos grupos, en lo que respecta a los síntomas relacionados con el Timoma. En las pruebas realizadas en el preoperatorio se ha observado que los pacientes que están sintomáticos con medicación tienen un mayor porcentaje de espirometría alterada, siendo esta diferencia significativa ( $p < 0.05$ ). La espirometría es fundamentalmente útil para valorar el estado funcional de la enfermedad miasténica y las variaciones o mejorías de la capacidad vital forzada (CVF) secundarias a los tratamientos efectuados. El hecho de encontrarse alterada en los pacientes más sintomáticos, no hace más que validar estudios previos realizados en la Unidad<sup>488</sup> y por otra parte, refuerza el valor predictivo de esta prueba para la supervivencia global encontrado en nuestra serie, ya que la mayoría de pacientes fallecidos por Miastenia Gravis estaban sintomáticos de la enfermedad miasténica. La Tomografía computerizada de tórax positiva para Timoma o la sospecha de Timoma en la radiología simple de tórax, no ha mostrado diferencias significativas de un grupo a otro.

No se han encontrado diferencias en la invasión macroscópica observada por el cirujano entre el grupo de los pacientes sintomáticos y los asintomáticos. Tampoco hay diferencias en las lesiones operatorias. En la mayoría de los casos, tanto en un grupo como en el otro, se ha practicado una timectomía ampliada.



Las complicaciones postoperatorias de los pacientes no curados, no han presentado diferencias entre los sintomáticos con medicación y los asintomáticos con medicación. Sin embargo, las crisis miasténicas postoperatorias, han sido mayores entre los pacientes sintomáticos con medicación, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ). La intubación en el postoperatorio, también ha sido más frecuente en el grupo de pacientes sintomáticos con medicación, y esto también ha tenido significación estadística ( $p < 0.05$ ). Se podría considerar que los pacientes sintomáticos de la Miastenia en el seguimiento, han presentado más crisis miasténicas e intubaciones en el postoperatorio inmediato, dado que esta presencia de complicaciones inmediatas se espera con mayor frecuencia en aquellas miastenias que van a presentar mala evolución y que ya desde el principio comienzan dando problemas en el postoperatorio. La traqueotomía en el postoperatorio no ha presentado diferencias entre los sintomáticos y los asintomáticos.

Los grados de Masaoka y las clasificaciones histológicas de Bernatz y de Müller-Hermelink, no muestran ninguna tendencia, ni se observa un predominio de un tipo u otro en función de que el paciente sea sintomático o asintomático.

En el grupo de pacientes que están sintomáticos con medicación durante el seguimiento se ha observado un porcentaje de fallecimientos mayor, que en el grupo de los pacientes que están asintomáticos con medicación. Esta diferencia ha sido estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ). Si en nuestra serie la causa más frecuente de mortalidad ha sido la Miastenia Gravis, es lógico que los pacientes que permanecen sintomáticos durante el seguimiento sea el grupo que más mortalidad registre.

#### 2.3.2.1. - predictores del estado no curado -no remisión- de la Miastenia Gravis (asintomáticos con medicación / sintomáticos con medicación).

Cuando se aplica el análisis de supervivencia, para evaluar los factores que pueden influenciar de manera significativa en estar asintomático con medicación o sintomático con medicación de la Miastenia Gravis, se observa que el test de Kaplan–Meier (test de log-rank) ha resultado significativo para las siguientes variables:

*Intubación orotraqueal en el postoperatorio ( $p = 0.012$ ):* la intubación en el postoperatorio ha resultado tener un valor predictivo significativo, para los pacientes que no están en remisión de la enfermedad miasténica. De tal manera que los pacientes que se intubaron en el postoperatorio inmediato, van a tener mayor probabilidad de estar sintomáticos con altas dosis de medicación en el seguimiento. La explicación para este valor predictivo de la intubación en el postoperatorio, podría venir determinada por el hecho de que un paciente miasténico que se intuba en el postoperatorio se hace por complicaciones serias de la enfermedad, básicamente la crisis miasténica, y un paciente que presente esta mala evolución desde el principio podría determinar ya una Miastenia Gravis cuya evolución a largo plazo va a ser mala, con índices escasos de remisión. No obstante, estas hipótesis deberían de ratificarse, pues hasta la fecha, no hemos encontrado trabajos que específicamente hayan demostrado que la intubación de un paciente miasténico en el postoperatorio de un Timoma determine un mal pronóstico, para los pacientes que no

estarán en remisión de la enfermedad miasténica en el seguimiento. En un estudio se ha observado que la intubación y ventilación mecánica por un periodo superior a 24hr se asocia a una Miastenia Gravis más severa, aunque se trata de un análisis de la Miastenia Gravis sin tener en cuenta si es timomatososa o no<sup>503</sup>.

*Traqueotomía en el postoperatorio (p=0.036):* La traqueotomía en el postoperatorio, también ha tenido un valor pronóstico a la hora de determinar si el paciente va a presentar síntomas miasténicos en el seguimiento. Los pacientes con traqueotomía en el postoperatorio, han demostrado una mayor probabilidad de estar sintomáticos con medicación. De nuevo, no es sorprendente que la práctica de este procedimiento tenga un valor pronóstico negativo, sobre la el hecho de presentar síntomas en el seguimiento de los pacientes que no estarán en remisión de la Miastenia Gravis, dado que significaría la mala evolución de una crisis miasténica postoperatoria, y en el caso de supervivencia a esta crisis podría avanzar una Miastenia Gravis con grados altos de Osserman y de difícil control, con una escasa tendencia a la remisión. No hemos encontrado trabajos que específicamente estudien esta circunstancia, en los pacientes que no están en remisión de una Miastenia asociada a un Timoma.

*Edad mayor de 55 años (p=0.045):* una vez más, en nuestra serie, la edad mayor de 55 años se ha manifestado como un factor predictivo significativo, de tal manera que los mayores de esta edad tendrán más probabilidades de no estar en remisión de la Miastenia y de tener síntomas con altas dosis de medicación. La edad mayor de 55 años ha resultado ser un valor predictivo significativo de manera constante para la supervivencia global, para estar o no en remisión y si no se esta en remisión, en el hecho de estar sintomático con altas dosis de medicación. Hay trabajos en la literatura que relacionan a la edad con un valor pronostico<sup>470 485 498</sup>. La explicación a este valor predictivo significativo de la edad, podría estar una vez más en que los pacientes diagnosticados a edad avanzada, obviamente tienen una mayor posibilidad de comportarse biológicamente peor frente a la Miastenia Gravis por un lado, frente al Timoma por otro y quizás mayor probabilidad de desarrollar procesos colaterales independientes de la enfermedad miasténica y del Timoma, pero que influyan negativamente en la evolución de estos.

*Días de inicio de los síntomas miasténicos a la intervención(p=0.012):* Entre los pacientes que ha transcurrido menos de un año desde el inicio de los síntomas miasténicos a la intervención, el porcentaje de los que no están en remisión y sintomáticos con medicación ha sido mayor. Los días de inicio de los síntomas miasténicos a la intervención quirúrgica, también tuvieron un valor predictivo significativo en lo que respecta a estar o no en remisión de la Miastenia Gravis. Una hipótesis para explicar este resultado sería similar, de manera que tumores grandes y sintomáticos se diagnosticarían de forma más precoz, y por tanto podría pasar menos tiempo desde que se diagnostican a la intervención. Los tumores grandes en nuestra serie se asocian a una mala evolución de la Miastenia Gravis.

*Crisis miasténicas en el postoperatorio (p=0.059):* las crisis miasténicas en el postoperatorio no han sido un factor pronóstico para tener síntomas miasténicos o no en el seguimiento. No obstante, su influencia en el hecho de presentar síntomas en el seguimiento en los pacientes que no están en remisión, ha sido casi significativa con el test de log-rank. Las crisis miasténicas son más frecuentes en el postoperatorio de pacientes con

Timoma<sup>321 396 447</sup>, y pensamos que si la serie de pacientes fuese más amplia, esta variable podría presentar un valor predictivo significativo, poniendo de manifiesto de alguna manera, que un paciente que realiza crisis miasténicas en el postoperatorio inmediato tendrá más probabilidades de tener una Miastenia Gravis más agresiva con escasa tendencia a la remisión y sintomática con altas dosis de medicación.

*La intubación en el postoperatorio, la traqueotomía en el postoperatorio, la edad mayor de 55 años y los días de inicio de los síntomas miasténicos a la intervención, han resultado tener un valor predictivo significativo cuando se aplica el test de log-rank (Kaplan-Meier), en lo que respecta a estar asintomático con medicación o sintomático con medicación de la Miastenia Gravis en los pacientes que no están en remisión. Sin embargo, cuando estas variables se analizan mediante la regresión de Cox, solo la intubación en el postoperatorio y la edad mayor de 55 años, han resultado tener un valor predictivo independiente.*

## **VII. CONCLUSIONES.**

1. - La Miastenia Gravis asociada al Timoma ha presentado una mala evolución clínica y ha sido la causa más frecuente de mortalidad entre los pacientes con Miastenia Gravis y Timoma.
2. - Las crisis miasténicas en el postoperatorio inmediato han sido frecuentes en los pacientes con Miastenia Gravis asociada al Timoma.
3. – La preparación preoperatoria de los pacientes con inmunoglobulinas endovenosas a altas dosis ha sido la que se ha relacionado con una menor incidencia de crisis miasténicas en el postoperatorio inmediato.
4. – La evolución del Timoma *per se* ha presentado pocas complicaciones, teniendo escaso efecto sobre la mortalidad.
5. – La supervivencia de los pacientes con Miastenia Gravis y un Timoma se ha relacionado, aunque no de forma independiente, con la presencia de síntomas preoperatorios derivados del Timoma, con la necesidad de practicar una traqueotomía en el postoperatorio, con la presencia de una espirometría preoperatoria alterada y con la edad del paciente. La supervivencia de los pacientes con Miastenia Gravis y un Timoma se ha relacionado de forma independiente con una edad mayor de 55 años y con la necesidad de practicar una traqueotomía en el postoperatorio.
6. – La clasificación anatómo-clínica de Masaoka y la clasificación histológica de Bernatz no han sido factores relacionados con la evolución de los pacientes.
7. – La mala evolución de la Miastenia Gravis de los pacientes, en el sentido de menos remisiones, se ha relacionado aunque no de forma independiente, con la presencia de síntomas preoperatorios derivados del Timoma, con la clasificación anatómo-patológica de Müller-Hermelink, con una edad mayor de 55 años, con un tamaño del Timoma mayor de 6 cm y con un tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas miasténicos a la intervención quirúrgica menor de 1 año. La mala evolución de la Miastenia Gravis de estos pacientes en el sentido de menos remisiones, se ha relacionado de forma independiente con la clasificación anatómo-patológica de Müller-Hermelink y en concreto con la variante carcinoma tímico bien diferenciado, con una edad mayor de 55 años y con un tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas miasténicos a la intervención quirúrgica menor de 1 año.
8. – Entre los pacientes que no están en remisión de la Miastenia Gravis, el hecho de presentar síntomas en el seguimiento se ha relacionado, aunque no de forma independiente, con la necesidad de intubación orotraqueal en el postoperatorio, con la necesidad de practicar una traqueotomía en el postoperatorio, con una edad mayor de 55 años y con un tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas miasténicos a la intervención quirúrgica menor de 1 año. Entre los pacientes que no están en remisión de la Miastenia Gravis, el hecho de presentar síntomas en el seguimiento se ha relacionado de forma independiente con la necesidad de intubación orotraqueal en el postoperatorio y con una edad mayor de 55 años.

9. - El paso del tiempo en la evolución de la Unidad de Miastenia Gravis ha determinado que en nuestra serie, se produzca una mejora significativa en el manejo médico-quirúrgico y en las complicaciones operatorias y postoperatorias de estos pacientes.

**VIII- BIBLIOGRAFIA**

- <sup>1</sup> Sanders DB, Scoppetta C. The treatment of patients with myasthenia gravis. En: Myasthenia Gravis and myasthenic syndromes. *Neurol Clin* 1994;12:343-368.
- <sup>2</sup> Grob D, Arsura EL, Brunner NG, Namba T. The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome. *Ann NY Acad Sci* 1987;505:472-499.
- <sup>3</sup> Ponseti JM, Espín E, Armengol M. Cirugía del timo. Miastenia Gravis. En: Caminero JA, Fernandez L. *Manual de Neumología y Cirugía torácica*. Ed. Editores médicos, 1998;2,104:1753-1778.
- <sup>4</sup> Drachman D. Myasthenia Gravis. *New Engl J Med* 1994;330:1797-1810.
- <sup>5</sup> Marx A, Wilisch A, Schultz A et al. Pathogenesis of myasthenia gravis. *Virchows Arch* 1997;430:355-364.
- <sup>6</sup> Jacobsen DM. Acetylcholine receptor antibodies in patients with Graves ophthalmopathy. *J Neuroophthalmol* 1995;15:166-170.
- <sup>7</sup> Andrews PI, Massey JM, Howard JF, et al. Race, sex, and puberty influence onset, severity, and outcome in juvenile myasthenia gravis. *Neurology* 1994;44:1208-1214.
- <sup>8</sup> Christensen PB, Jensen TS, Tsiropoulos I, et al. Associated autoimmune diseases in myasthenia gravis. A population based study. *Acta Neurol Scand* 1995;91:192-195.
- <sup>9</sup> Horiki T, Inoko H, Moriuchi J, et al. Combinations of HLA-DPB1 and HLA-DQB1 alleles determine susceptibility to early-onset myasthenia gravis in Japan. *Autoimmunity* 1994;19:49-54.
- <sup>10</sup> Willis, T. *De Anima Brutorum*. Oxford 1672, En: Pordage, S. (Trad.). *Two Discourses Concerning the soul of brutes*. Londres, 1683.
- <sup>11</sup> Guthrie, L. "Myasthenia Gravis" in the seventeenth century. *Lancet* 1903;1:330-331
- <sup>12</sup> Oppenheim H. Ueber einen fall von chronischer progressive bulbar paralyse ohne anatomischen befund. *Virchows Arch fur Pathologische Anatomie und Physiologie* 1887; 180:522-530.
- <sup>13</sup> Eisenlohr C. Ein fall von ophtalmoplegia externa progressive und finaler bulbarparalyse mit negativen sections-befund. *Neurol Centralbl* 1887; 6:337-390.
- <sup>14</sup> Shaw L. A case of bulbar paralysis without structural changes in the medulla. *Brain* 1890; 13:96-98.



- 
- <sup>15</sup>Hoppe HH. Ein Beitrag zur Kenntniss der bulbarparalyse. Berl Klin Wochenschr 1892; 29:332-335.
- <sup>16</sup> Erb W. Zur Casuistik der bulbaren Lahmungen (3) Ueber eine neuen, wahrscheinlich bulbaren symptom-complex. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten 1879;9:336-350.
- <sup>17</sup>Jolly F. Pseudoparalysis myasthenica. Neurologisches Centralblatt 1895;14:34-36.
- <sup>18</sup>Walker M. Treatment of myasthenia gravis with physostigmina. Lancet 1934;7:1.200-1.
- <sup>19</sup>Campbell H, Bramwell E. Myasthenia gravis. Brain 1900;23:277-336.
- <sup>20</sup>Hammar JA. Zur Histogenese und Involution der Thymusdrüse. Anat Anz 1905;27:23-30.
- <sup>21</sup>Loewi O. The humoral transmission of nervous impulses. Harvey Lect 1932-33;28:218-233.
- <sup>22</sup>Dale HH, Feldberg W, Vogt M: Release of acetylcholine at voluntary motor nerve endings. Journal Physiology (Lond) 1936;86:353-380.
- <sup>23</sup>Lindsley DB. Myographic and electromyographic studies of myasthenia gravis. Brain 1935;58:470-482.
- <sup>24</sup>Harvey AM, Masland RL. The electromyogram in myasthenia gravis. Bulletin of the John Hopkins Hospital 1941;69:1-13.
- <sup>25</sup>Simpson JA. Myasthenia gravis: a new hypothesis. Scott Med J 1960;4:419-436.
- <sup>26</sup>Strauss AJL, Seegal BC, Hsu KC, et al. Immunofluorescence demonstration of a muscle binding, complement-fixing serum globulin fraction in myasthenia gravis. Proc Soc Exp Biol Med 1960;105:184-191.
- <sup>27</sup>Elmqvist D, Hofmann WW, Kugelberg J and Quastel DMJ. An electrophysiological investigation of neuromuscular transmission in myasthenia gravis. Journal of Physiology 1964;174:417-434.
- <sup>28</sup>Fambrough DM, Drachman DB, Satyamurti S. Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors. Science 1973;182:293-5.
- <sup>29</sup>Engel AG and Santa T. Histometric analysis of the ultrastructure of the neuromuscular junction in myasthenia gravis and in the myasthenic syndrome. Ann N Y Acad Sci 1971;183:46-63.
- <sup>30</sup>Patrick J, Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptor. Science 1973;180:871-2.

- <sup>31</sup>Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptors in myasthenia gravis and its experimental model. En: Rowland LP.ed. Pathogenesis of human muscular dystrophies. *Experta medica*, Amsterdam-Oxford 1977;121-131.
- <sup>32</sup>Almon RR, Andrew CG, and Appel SH. Serum globulin in myasthenia gravis:inhibition of alfa-bungarotoxin binding to acetylcholine receptors.*Science* 1974;186:55-57.
- <sup>33</sup>Lindstrom JM, Seybold ME,Lennon VA, Whittingham S, Duane DD. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology* 1976;26:1054-9.
- <sup>34</sup>Toyka KV, Drachmann DB,Griffin DE,et al. Myasthenia Gravis: study of humoral immune mechanisms by passive transfer to mice. *N Engl J Med* 1977;296:125-31.
- <sup>35</sup>Hertel G, MertensHG, Reuther P, Ricker K. The treatment of myasthenia gravis with azathioprine. En: Dau PC,ed. *Plasmapheresis and the immunobiology of myasthenia gravis*.Boston:Houghton Mifflin, 1979:315-28.
- <sup>36</sup> Dau PC, Lindstrom JM, Casel CK, Clark EC. Plasmapheresis in myasthenia gravis and polymyositis. En: Dau PC,ed. *Plasmapheresis and the immunobiology of myasthenia gravis*.Boston: Houghton-Mifflin,1979:229-47.
- <sup>37</sup>Drachmann DB. How recognize an antibody-mediated autoimmune disease: criteria. En: Waksman BH,ed. *Immunologic mechanisms in neurologic and psychiatric disease*. Vol 68 of *Research publications: Association for research in Nervous and Mental Disease*. New York:Raven Press,1990:183-6.
- <sup>38</sup> Lambert EH, Elmquist D. Quantal components of end plate potentials in the myasthenic syndrome. *Ann NY Acad Sci* 1971;183:183-199.
- <sup>39</sup> Albuquerque EX, Rash JE, Mayer RJ, et al. An electrophysiological and morphological study of the neuromuscular junction in patients with myasthenia gravis. *Exp Neurol* 1976; 51:536-563.
- <sup>40</sup> Changeux JP. The acetylcholine receptor: its molecular biology and biotechnological prospects. *BioEssays* 1980 ;10:48-54.
- <sup>41</sup> Kuffer SW, Yoshikami D. The number of transmitter molecules in a quantum and estimate from iontophoretic application of acetylcholine at the neuromuscular synapse. *J Physiol* 1975;251:465-482.
- <sup>42</sup> Adams PR. Transmitter action at end plate membrane. En : Salptere MM ed. *The vertebrate neuromuscular junction*. New York: Alan R Liss, 1987;317-359.

- 
- <sup>43</sup> Maselli RA, Soliven BC. Analysis of the organophosphate-induced electromyographic response to repetitive nerve stimulation: Paradoxical response to edrophonium and D-tubocurarine. *Muscle Nerve* 1991;16:1193-1203.
- <sup>44</sup> Wernig A. Estimation of statistical release parameters from crayfish and frog neuromuscular junctions. *J Physiol* 1975;244:207-221.
- <sup>45</sup> Rahamimoff R, Erulkar SD, Lev Tov A, Meiri H. Intracellular and extracellular calcium ions in transmitter release at the neuromuscular synapse. *Ann NY Acad Sci* 1978;307:583-598.
- <sup>46</sup> Peper K, Sterz R. Effect of drugs and antibodies on the post synaptic membrane of the neuromuscular junction. *Ann NY Acad Sci* 1981;377:519-543.
- <sup>47</sup> Stockbridge N, Moore JW. Dynamics of intracellular and its possible relationship to phasic transmitter release calcium and facilitation at the frog neuromuscular junction. *J Neurosci* 1984;4:803 - 811.
- <sup>48</sup> Brockes JP, Bert DK, Hall ZW. The biochemical properties and regulation of acetylcholine receptors in normal and denervated muscle. *Cold Spring Harbor Symp on Quant Biol* 1976;30:253-262.
- <sup>49</sup> Drachman DB, Adams RN, Josikef LF, et al. Antibody-mediated mechanisms of Ach receptor loss in myasthenia gravis: Clinical relevance. *Ann NY Aca Sci* 1981;377:175-188.
- <sup>50</sup> Shyng SL, Xu R, Salpeter MM. Cyclic AMP stabilizes the degradation of original junctional acetylcholine receptors in denervated muscle. *Neuron* 1991;6:469-475.
- <sup>51</sup> Appel SH, Anwyl R, McAdams MW et al. Accelerated degradation and acetylcholine receptor from cultured rat myotubes with myasthenia gravis sera and globulins. *Proc Natl Acad Sci* 1977;74:2130-2134.
- <sup>52</sup> Cohen SA, Pumplin DW. Clusters of intramembrane particles associated with binding sites for  $\alpha$ -bungarotoxin in cultured chick myotubes. *J Cell Biol* 1979;82:494-516.
- <sup>53</sup> Tzartos SJ, Barkas T, Cung MT, et al. The main immunogenic region of the acetylcholine receptor. Structure and role in myasthenia gravis. *Autoimmunity* 1991;8:259-270.
- <sup>54</sup> Gomez CM, Richman DP. Anti-acetylcholine receptor antibodies directed against the  $\alpha$ -bungarotoxin binding site induce a unique form of experimental myasthenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80:4089-4093.
- <sup>55</sup> Maselli RA, Nelson DJ, Richman DP. Effects of a monoclonal anti-acetylcholine receptor antibody on the avian end plate. *J Physiol* 1989;411:271-283.

- 
- <sup>56</sup> Nastuk WL, Plescia OJ, Osserman KE. Changes in serum complement activity in patients with myasthenia gravis. *Proc Soc Exp Biol* 1960;105:177-184.
- <sup>57</sup> Tsujihata M, Yoshimura T, Satoh A, et al. Diagnostic significance of IgG, C3 and C9 at limb motor end plate in minimal myasthenia gravis. *Neurology* 1989;39:359-363.
- <sup>58</sup> Pascuzzi RM, Campa JF. Lymphorrhage localized to the muscle end plate in myasthenia gravis. *Arch Pathol Lab Med* 1988;112:934-937.
- <sup>59</sup> Maselli RA, Richman DP, Wollmann RL. Inflammation at the neuromuscular junction in myasthenia gravis. *Neurology* 1991;41:1497-1504.
- <sup>60</sup> Rash JE, Albuquerque EX, Hudson CS, Mayer RF, Satterfield JR. Studies of human myasthenia gravis: electrophysiological and ultrastructural evidence compatible with antibody attachment to acetylcholine receptor complex. *Ann NY Acad Sci* 1976;73:4584-4588.
- <sup>61</sup> Dahlback O, Elmqvist D, Johns TR, et al. An electrophysiological study of the neuromuscular junction in myasthenia gravis. *J Physiol* 1961;156:336-343.
- <sup>62</sup> Elmqvist D, Hofmann WN, Kukelberg J, et al. An electrophysiological investigation of neuromuscular transmission in myasthenia gravis. *J Physiol* 1964;174:417-434.
- <sup>63</sup> Cull-Candy SG, Miledi R, Trautmann A. End plate currents and acetylcholine noise at normal and myasthenic human end plates. *J Physiol* 1979;287:247-265.
- <sup>64</sup> Cull-Candy SG, Miledi R, Trautmann A, et al. On the release of transmitter at normal, myasthenia gravis and myasthenic syndrome affected human end-plates. *J Physiol* 1980; 299:621-638.
- <sup>65</sup> Sahashi K, Engel AG, Lindstrom J, et al. Ultrastructural localization of immune complexes (IgG and C3) at the end plate in experimental autoimmune myasthenia gravis. *J Neuropathol Exp Neurol* 1978;37:212-223.
- <sup>66</sup> Drachman DB, McIntosh KR, Reim J, Balcer L. Strategies for treatment of myasthenia gravis. En : Penn AS et al. (Eds.) *Myasthenia gravis and related disorders. Experimental and clinical aspects.* *Ann NY Acad Sci* 1993;681:515-527.
- <sup>67</sup> Vincent A, Newson-Davis J. Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for Myasthenia Gravis: results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:1246-52.
- <sup>68</sup> Protti MP, Manfredi AA, Horton RM, Bellone M, Conti-Tronconi BM. Myasthenia Gravis: recognition of a human autoantigen at the molecular level. *Immunol Today* 1993;14:363-368.

- 
- <sup>69</sup> Engel AG, Sahaski K, Lambert EH, Howard FM. The ultrastructural localization of the acetylcholine receptor, immunoglobulin G and the third and ninth complement components at the motor end-plate and their implications for the pathogenesis of myasthenia gravis. En : Aguayo AJ, Karpati G, eds. Current topics in nerve and muscle research. Amsterdam: Excerpta medica, 1979;111-22:.
- <sup>70</sup> Berman PW, Patrick J. Experimental myasthenia gravis-a murine system. *J Exp Med* 1980;151(1):204-223.
- <sup>71</sup> Lisak RP, Levinson AI, Zweiman B. Autoimmune aspects of myasthenia gravis. *Concepts Immunopathol* 1985;2:65-101.
- <sup>72</sup> Ashikawa T, Appel SH. Immunopathologic events at the endplate in myasthenia gravis. *Springer Sem Immunopathol* 1985;8:177-196.
- <sup>73</sup> Levinson AI, Zweiman B, Lisak RP. Immunopathogenesis and treatment of myasthenia gravis. *J of Clin Immunol* 1987;7,3:187-97.
- <sup>74</sup> Engel AG, Tsujimata M, Lindstrom JM, Lennon VA. The motor endplate in myasthenia gravis and in experimental autoimmune myasthenia gravis: a quantitative ultrastructural study. *Ann NY Acad Sci* 1976;274:60-79.
- <sup>75</sup> Sterz R, Holdfield R, Rajki K. Effector mechanisms in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1986;9:306-312.
- <sup>76</sup> Engel AG, Arahata K. The membrane attack complex of complement at the endplate in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1987;505:326-32.
- <sup>77</sup> Kao I, Drachman DB. Myasthenic immunoglobulin accelerates acetylcholine receptor degradation. *Science* 1977;196:527-9.
- <sup>78</sup> Drachman DB, Angus CW, Adams RN, et al. Myasthenic antibodies cross-link acetylcholine receptors to accelerate degradation. *N Engl J Med* 1978;298:1116-22.
- <sup>79</sup> Pumplin DW, Drachman DB. Myasthenic patients 'IgG causes redistribution of acetylcholine receptors: freeze-fracture studies. *J Neurosci* 1983;3:576-84.
- <sup>80</sup> Drachman DB, Adams RN, et al. Functional activities of autoantibodies to acetylcholine receptors and the clinical severity of myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1982;307:769-75.
- <sup>81</sup> Howard FM Jr, Lennon VA, et al. Clinical correlations of antibodies that bind, block, or modulate human acetylcholine receptors in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1987;505:526-38.
- <sup>82</sup> Kachalsky SG, Aladjem M, et al. The ligand binding domain of the nicotinic acetylcholine receptor: immunological analysis. *FEBS lett* 1993;318:264-8.

- 
- <sup>83</sup> Vincent A, Whiting PJ, et al. Antibody heterogeneity and specificity in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1987;505:106-20.
- <sup>84</sup> Lindstrom J, Shelton D, Fujii Y. Myasthenia Gravis. *Adv Immunol* 1988;42:233-84.
- <sup>85</sup> Tzartos SJ, Lung MT, et al. The main immunologic region (MIR) of the nicotinic acetylcholine receptor and the anti-MIR antibodies. *Mol Neurobiol* 1991;5:1-29.
- <sup>86</sup> Nielsen FC, Rodgaard A, Djurup R, et al. A triple antibody assay for the quantitation of plasma IgG subclass antibodies to acetylcholine receptors in patients with myasthenia gravis. *J Immunol Methodes* 1985;83:249-58.
- <sup>87</sup> Drachman DB, de Silva S, Ramsay D, et al. Humoral pathogenesis of Myasthenia Gravis. *Ann NY Acad Sci* 1987;505:90-105.
- <sup>88</sup> Mosman S, Vincent A, et al. Myasthenia Gravis without acetylcholine receptor antibody: a distinct disease entity. *Lancet* 1986;1:116-9.
- <sup>89</sup> Yamamoto T, Vincent A, et al. Seronegative myasthenia gravis: a plasma factor inhibiting agonist-induced acetylcholine receptor function copurifies with IgM. *Ann Neurol* 1991;30:550-7.
- <sup>90</sup> Drachman DB, de Silva S, et al. "Sero-negative" myasthenia gravis: a humorally mediated variant of myasthenia. 1987;37 Suppl 1:214,Abstract.
- <sup>91</sup> Brooks EB, Pachner AR, et al. A sensitive rosetting assay for detection of acetylcholine receptor antibodies using BCBH-1 cells, positive results in "antibody negative" myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 1990;28:83-93.
- <sup>92</sup> Lennon VA, Lindstrom JM, et al. Experimental autoimmune myasthenia gravis: cellular and humoral immune responses. *Ann NY Acad Sci* 1976;274:283-99.
- <sup>93</sup> Sommer N, Harcourt GC, Willcox N, et al. Acetylcholine receptor-reactive T lymphocytes from healthy subjects and myasthenia gravis patients. *Neurology* 1991;41:1270-6.
- <sup>94</sup> Roitt I, Brostoff J, Male D. *Immunology*. Gower Medical Publishing Ltd., London; 1986.
- <sup>95</sup> Steinman RM. The dendritic cell system and its role in immunogenicity. *Annu Rev Immunol* 1991;9:271-296.
- <sup>96</sup> Nelfjes JJ, Ploegh HL. Intracellular transport of MHC class II molecules. *Immunol Today* 1992;13:179-184.
- <sup>97</sup> Sprent J, Webb SR. Function and specificity of T-cells subsets in the mouse. *Adv Immunol* 1987;41:39-133.

- <sup>98</sup> Mueller DL, Jenkins MK, Schwartz RH. Clonal expansion versus functional clonal inactivation: A costimulatory signaling pathway determines the outcome of T-cell antigen receptor occupancy. *Annu Rev Immunol* 1989;7:445-480.
- <sup>99</sup> Abramsky O, Aharonov A, et al. Cellular immune response to acetylcholine receptor rich-fraction, in patients with myasthenia gravis. *Clin Exp immunol* 1975;19:11-6.
- <sup>100</sup> Hohfeld R, Toyka KV, Michels M, et al. Acetylcholine receptor-specific human T-lymphocyte lines. *Ann NY Acad Sci* 1987;505:27-38.
- <sup>101</sup> Richman DP, Agius MA. Acquired myasthenia gravis. *Immunopathology. Neurol Clin of North America* 1994;12,2:273-84.
- <sup>102</sup> Newson-Davis J, Harcourt G, et al. T cell reactivity in myasthenia gravis. *J Autoimmun* 1989;2 suppl:101-108.
- <sup>103</sup> Melms A, Chrestel S, Schalke BC, et al. Autoimmune T lymphocytes in myasthenia gravis. Determination of target epitopes using T lines and recombinant products of the mouse nicotinic acetylcholine receptor gene. *J Clin Invest* 1989;83:785-90.
- <sup>104</sup> Melms A, Malcherek G, et al. T cells from normal and myasthenic individuals recognize the human acetylcholine receptor: heterogeneity of antigenic sites on the  $\epsilon$ -subunit. *Ann Neurol* 1992;31:311-8.
- <sup>105</sup> Moiola L, Protti MP, et al. T-helper epitopes on the human nicotinic acetylcholine receptor in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1993;681:198-218.
- <sup>106</sup> Tesch H, Hohfeld R, et al. Analysis of immunoglobulin and T cell receptor gene rearrangements in the thymus of myasthenia gravis patients. *J Neuroimmunol* 1989;21:169-76.
- <sup>107</sup> Grunewald J, Ahlberg R, et al. Abnormal T-cell expansion and V-gene usage in myasthenia gravis patients. *Scand J Immunol* 1991;34:161-8.
- <sup>108</sup> Lennon VA, Lindstrom JM, et al. Experimental autoimmune myasthenia gravis (EAMG): a model of myasthenia gravis in rats and guinea pigs. *J Exp Med* 1975;141:1365-1375.
- <sup>109</sup> Toyka KV, Drachman DB, et al. Myasthenia Gravis: passive transfer from man to mouse. *Science* 1975;190:397-399.
- <sup>110</sup> Richman DP, Wollmann RL, et al. Effector mechanisms of myasthenic antibodies. *Ann NY Acad Sci* 1993;681:264-273.

- 
- <sup>111</sup> Engel AG. Morphologic and immunopathologic findings in myasthenia gravis and in congenital myasthenic syndromes. *J Neurol Neurosurg psychiatry* 1980;43:577-589.
- <sup>112</sup> Tzartos SJ, Lindstrom JM. Monoclonal antibodies used to probe acetylcholine receptor structure: localization of the main immunogenic region and detection of similarities between subunits. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980;77:755.
- <sup>113</sup> Richman DP, Gómez CM, et al. Monoclonal anti-acetylcholine receptor antibodies can cause experimental myasthenia. *Nature* 1980;286:738-39.
- <sup>114</sup> Protti MP, Manfredi AA, et al. CD4+ T-cell response to the human acetylcholine receptor alpha-subunit in myasthenia gravis: A study with synthetic peptides. *J Immunol* 1990;144:1276-1281.
- <sup>115</sup> Bellone M, Ostlie N, et al. T-helper function of CD4+ cells specific for defined epitopes on the acetylcholine receptor in congenic mouse strains. *J Autoimmun* 1992;5:27-46.
- <sup>116</sup> Vincent A, Newson-Davis J. Acetylcholine receptor antibody characteristics in Myasthenia Gravis.II. Patients with penicillamine-induced myasthenia or idiopathic myasthenia of recent onset. *Clin Exp Immunol* 1982;49:266-272.
- <sup>117</sup> Berrith S, Gaud C, et al. Evaluation of T cell subsets in MG using anti-T cell monoclonal antibodies. *Clin Exp Immunol* 1981;45:1-8.
- <sup>118</sup> Berrith S, LeBrigand H, et al. Depletion of helper/inducer T cells after thymectomy in myasthenia gravis patients. *Clin Immunol Immunopath* 1983;28:272-281.
- <sup>119</sup> Haynes BF, Harden EA, Olanow CW, et al. Effect of thymectomy on peripheral lymphocyte subsets in MG: selective effect on T cells in patients with thymic atrophy. *J Immunol* 1983;131:773-77.
- <sup>120</sup> Miller AE, Hudson BS, et al. Immune regulation in myasthenia gravis: Evidence for an increased suppressor T cell population. *Ann Neurol* 1982;12:341-47.
- <sup>121</sup> Engel WK, Trotter JL, et al. Thymic epithelial cells contain acetylcholine receptor. *Lancet* 1977;1:1310-1311.
- <sup>122</sup> Monell R. Acetylcholine binding sites on peripheral blood an CSF mononuclear cells from myastenic patients. *Ann NY Acad Sci* 1981;377:848-849.
- <sup>123</sup> Richman DP, Antel JP, et al. Nicotinic acetylcholine receptor on human lymphocytes. *Ann NY Acad Sci* 1981;37:427-435.
- <sup>124</sup> Shore A, Limatiblul S et al. Identification of two serum components regulating the expression of T lymphocyte function in childhood myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1979;301:625-29.



- <sup>125</sup> Kelly RE, Keesy JC. Immunoregulation of total IgG synthesis in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1981;377:403-10.
- <sup>126</sup> Mischak RP, Dau PC. Lymphocyte binding antibodies and suppressor cell activity in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1981;377:436-446.
- <sup>127</sup> Zilko PJ, Dawkins RL. Genetic control of suppressor lymphocyte function in myasthenia gravis: Relationship of impaired suppressor function HLA-B8/DRW3 and cold reactive lymphocytotoxic antibodies. *Clin Immunol* 1979;14:222-230.
- <sup>128</sup> Newson-Davis J, Willcox N. Thymus cells in myasthenia gravis selectively enhance production of antiacetylcholine receptor antibody by autologous blood lymphocytes. *N Engl J Med* 1981;305:1312-1318.
- <sup>129</sup> Lefvert AK. Anti-idiotypic antibodies against the receptor antibodies in myasthenia gravis. *Scand J Immunol* 1981;13:493-497.
- <sup>130</sup> Lefvert AK, Pirskanen R. Anti-idiotypic antibodies, acetylcholine receptor antibodies and disturbed neuromuscular function in healthy relatives to patients with myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 1985;9:41-53.
- <sup>131</sup> Dwyer DS, Bradley RJ. Naturally occurring anti-idiotypic antibodies in MG patients. *Nature* 1984;30:611-614.
- <sup>132</sup> Stephansson K, Dieperink ME. Sharing of antigenic determinants between the nicotinic acetylcholine receptor and proteins in *Escherichia Coli*, *Proteus vulgaris* and *Klebsiella pneumoniae*. *N Engl J Med* 1984;312:221-225.
- <sup>133</sup> Dwyer DS, Vakil M. Idiotypic network connectivity and a possible case of myasthenia gravis. *J Exp Med* 1986;164:1310-18.
- <sup>134</sup> Erlanger BF, Cleveland WL. The autoidiotypic route to antireceptor antibodies. *Ann NY Acad Sci* 1986;475:219-226.
- <sup>135</sup> Castleman B, Norris EH. The pathology of the thymus gland in myasthenia gravis. *Medicine* 1949;28, 27-58.
- <sup>136</sup> Buckingham JM, Howard FMJ, et al. The value of thymectomy in myasthenia gravis: a computer-assisted matched study. *Ann Surg* 1976;184:453-8.
- <sup>137</sup> Sommer N, Willcox N, et al. Myasthenic thymus and thymoma are selectively enriched in acetylcholine receptor-reactive T cells. *Ann Neurol* 1990;28:312-9.
- <sup>138</sup> Wekerle H, Paterson B, et al. Striated muscle fibres differentiate in monolayer cultures of adult thymus reticulum. *Nature* 1975;256:493-4.

- <sup>139</sup> Kao I, Drachman DB. Thymic muscle cells bear acetylcholine receptors: possible relation to myasthenia gravis. *Science* 1977;195:74-5.
- <sup>140</sup> Wheatley LM, Urso D, et al. Molecular evidence for the expression of nicotinic acetylcholine receptor  $\alpha$ -chain in mouse thymus. *J Immunol* 1992;148:3105-9.
- <sup>141</sup> Aoki T, Drachman DB, et al. Attempts to implicate viruses in myasthenia gravis. *Neurology* 1985;35:185-92.
- <sup>142</sup> Schwimmbeck PL, Dyrberg T, et al. Molecular mimicry and myasthenia gravis: an autoantigenic site of the acetylcholine receptor  $\alpha$ -subunit that has biologic activity and reacts immunochemically with herpes simplex virus. *J Clin Invest* 1989;84:1174-80.
- <sup>143</sup> Stefansson K, Dieperink ME, et al. Sharing of antigenic determinants between the nicotinic acetylcholine receptor and proteins in *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, and *Klebsiella pneumoniae*: possible role in the pathogenesis of myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1985;312:221-5.
- <sup>144</sup> Carlsson B, Wallin J, et al. Different HLA DR-DQ associations in subgroups of idiopathic myasthenia gravis. *Immunogenetics* 1990;31:285-90.
- <sup>145</sup> Oosterhuis HJGH. Clinical aspects. En: de Baets MH, Oosterhuis HJGH, eds. *Myasthenia gravis*. Boca Raton, Fla. : CRC Press, 1993;13-42.
- <sup>146</sup> Oppenheim H. Weiterer beitrage zur lehre von der acuten, nicht-eitrigen encephalitis und der poliencephalomyelitis. *Deutch Z. Nervenheilk* 1899;15:1-26.
- <sup>147</sup> Lacquer L, Weigert C. Beitrage zur lehre von der Erb'schen krankheit ueber die Erb'sche krankheit (myasthenia gravis). *Neurol Zentralblatt* 1901;20:594-601.
- <sup>148</sup> Buzzard EF. The clinical history and postmortem examination of five cases of Myasthenia Gravis. *Brain* 1905;28:438.
- <sup>149</sup> Bell EJ. Tumors of the thymus in Myasthenia Gravis. *J Nerv Ment Dis* 1917;45:130-143.
- <sup>150</sup> Shumacher and Roth. Thymekfomje bei einen fall von morbus basedowi mit myasthenia. *Mitt Grenzgeb Med Chir* 1913;25:746-765.
- <sup>151</sup> Haberer H von. Zur klinischen bedeutung der thymusdruse. *Arch Klin Chir* 1917;109:193-248.
- <sup>152</sup> Blalock A, Mason MF, Morgan HJ, et al. Myasthenia Gravis and tumors of the thymic region: Report of a case in which the tumor was removed. *Ann Surg* 1939;110:554-561.

- 
- <sup>153</sup> Blalock A. Thymectomy in the treatment of Myasthenia Gravis: Report of 20 cases. *J Thorac Surg* 1944;13:316-339.
- <sup>154</sup> Goldstein G. The thymus and neuromuscular function. A substance in thymus which causes myositis and myasthenic neuromuscular block in guineapigs. *Lancet* 1968; 2:119-122.
- <sup>155</sup> Wekerle H, Müller-Hermelink HK. The thymus in myasthenia gravis. *Curr Top Pathol* 1986;75:179-206.
- <sup>156</sup> Miller JFAP. Thymus and immunity II. The last three decades. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24:1257.
- <sup>157</sup> Germain RN, Margulies DH. The biochemistry and cell biology of antigen processing and presentation. *Annu Rev Immunol* 1993;11:403.
- <sup>158</sup> Janeway JA. The T cell receptor as a multicomponent signalling machine: CD4/CD8 coreceptors and CD45 in T cell activation. *Annu Rev Immunol* 1992;10:645.
- <sup>159</sup> Von Gaudecker B, Müller-Hermelink HK. Ontogeny and organization of the stationary nonlymphoid cells in the human thymus. *Cell Tissue Res* 1980;207:287.
- <sup>160</sup> Owen JJT, Jenkinson EJ. Early events in T-lymphocyte genesis in the fetal thymus. *Am J Anat* 1984;170:301.
- <sup>161</sup> Von Boehmer H, Kisielow P. Lymphocyte lineage commitment: Instruction versus selection. *Cell* 1993;73:207.
- <sup>162</sup> Von Boehmer H, Teh HS, Kisielow P. The thymus selects the useful, neglects the useless and destroys the harmful. *Immunol Today* 1989;10:57.
- <sup>163</sup> Hofmann WJ, Möller P, Otto HF. Thymic hyperplasia II. Lymphofollicular hyperplasia of the thymus: An immunohistologic study. *Klin Wochenschr* 1987;65:53.
- <sup>164</sup> Drenckhahn D, von Gaudecker B., Müller-Hermelink H.K., et al. Myosin and actin containing cells in the human postnatal thymus. Ultrastructural and immunohistochemical findings in normal thymus and in myasthenia gravis. *Virchows Arch B cell Pathol* 1979;32:33.
- <sup>165</sup> Drenckhahn D, Unsicker K, Griesser G-H, et al. Different myosins in myoid and entodermal reticular epithelial cells of the thymus. An immunocytochemical study using specific antibodies against striated and smooth muscle myosin. *Cell Tissue Res* 1978;187:97.

- 
- <sup>166</sup> Kirchner T, Tzartos S, Hoppe F, et al. Pathogenesis of myasthenia gravis. Acetylcholine receptor-related antigenic determinants in tumor-free thymuses and thymic epithelial tumors. *Am J Pathol* 1988;130:268.
- <sup>167</sup> Nelson S, Conti-Tronconi BM. Adult thymus expresses an embryonic nicotinic acetylcholine receptor-like protein. *J Neuroimmunol* 1990;29:81.
- <sup>168</sup> Schluep M, Willcox N, Vincent A, et al. Acetylcholine receptors in human thymic myoid cells in situ: An immunohistological study. *Ann Neurol* 1987;22:212-222.
- <sup>169</sup> Wekerle H, Ketelsen U-P. Intrathymic pathogenesis and dual genetic control of myasthenia gravis. *Lancet* 1977;1:678.
- <sup>170</sup> Kirchner T, Schalke B, Melms A, et al. Immunohistochemical patterns of non-neoplastic changes in the thymus in myasthenia gravis. *Virchows Arch B cell Pathol* 1986;52:237.
- <sup>171</sup> Kirchner T, Hoppe F, Schalke B, et al. Microenvironment of thymic myoid cells in myasthenia gravis. *Virchows Arch B cell Pathol* 1988;54:295.
- <sup>172</sup> Müller-Hermelink HK, Geuder AM, Kirchner T. The pathological basis of thymoma-associated myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1993;681:56-65.
- <sup>173</sup> Mokhtar NS, Hsu M, Lad R, et al. Thymoma: Lymphoid and epithelial components mirror the phenotype of normal thymus. *Hum Pathol* 1984;15:378-384.
- <sup>174</sup> Henry K. An unusual thymic tumor with a striated muscle (myoid) component ( with a brief review of the literature on myoid cells). *Br J Dis Chest* 1972;66:291.
- <sup>175</sup> Olanow C W, Wechsler A S, et al. Thymectomy as primary therapy in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1987;505:595-606.
- <sup>176</sup> Genkins G, Sivar M, et al. Treatment strategies in myasthenian gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1993;681:603-608.
- <sup>177</sup> Wheatley LM, Urso D, et al. Molecular analysis of intrathymic nicotinic acetylcholine receptor. *Ann N Y Acad Sci* 1993;681:74-82.
- <sup>178</sup> Wekerle H, Ketelsen U-P, et al. Intrathymic pathogenesis of myasthenia gravis: Transient expression of acetylcholine receptors on thymus-derived myogenic cells. *Eur J Immunol* 1978;8:579-582.
- <sup>179</sup> Wekerle H. The thymus in myasthenia. *Ann N Y Acad Sci* 1993;681:47-55.
- <sup>180</sup> Protti MP, Manfredi AA, et al. Myasthenia gravis. T cell epitopes on the  $\alpha$  subunit of human muscle acetylcholine receptor. *J Immunol* 1991;146:2253-2261.

- 
- <sup>181</sup> Marx A, O' Connor R, et al. Characterization of a protein with an acetylcholine receptor epitope from myasthenia gravis-associated thymomas. *Lab Invest* 1990;62:279-286.
- <sup>182</sup> Melms A, Schalke B C G, Kirchner T, et al. Thymus in myasthenia gravis: Isolation of T-lymphocyte lines specific for the nicotinic acetylcholine receptor from thymuses of myasthenic patients. *J Clin Invest* 1988;81:902.
- <sup>183</sup> Salvetti M, Jung S, et al. Acetylcholine receptor-specific T-lymphocyte clones in the normal immune repertoire: Target epitopes, HLA restriction, and membrane phenotypes. *Ann Neurol* 1991;29:508.
- <sup>184</sup> Kamo I, Furukawa S, et al. Monoclonal antibody to acetylcholine receptor: Cell line established from thymus of patient with myasthenia gravis. *Science* 1982;215:995.
- <sup>185</sup> Levinson AI, Zweiman B, et al. Thymic B-cell activation in myasthenia gravis. *Neurology* 1984;34:462.
- <sup>186</sup> Fujii Y, Monden Y, et al. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: Production by lymphocytes from thymus or thymoma. *Neurology* 1984;34:1182.
- <sup>187</sup> Emile D, Devergne O, et al. In situ production of interleukins in hyperplastic thymus from myasthenia gravis patients. *Ann N Y Acad Sci* 1993;681:100-102.
- <sup>188</sup> Emile D, Creron MC, et al. In situ production of interleukins in hyperplastic thymus from myasthenia gravis patients. *Hum Pathol* 1991;22:461-468.
- <sup>189</sup> Levinson A I , Wheatley L M. The thymus and the pathogenesis of myasthenia gravis. Short analytical review. *Clin Immunol Immunopathol* 1996;78,(1):1-5.
- <sup>190</sup> Meinel E, Klinkert WEF, et al. The thymus in myasthenia gravis: Changes typical for the human disease are absent in experimental autoimmune myasthenia gravis of the Lewis rat. *Am J Pathol* 1991;139:995-1008.
- <sup>191</sup> Morgutti M, Conti-Tranconi B, et al. Cellular immune response to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. II. Thymectomy and corticosteroids. *Neurology* 1979;29:734-738.
- <sup>192</sup> Eymard B, Aime C, et al. Combined effects of a thymic peptide, thymopoietin, and myasthenic patient sera in a rat myotube culture. *J Neurol Sci* 1992;112:216-221.
- <sup>193</sup> Goldstein G, Aime C, et al. Retraction of Eymard B, Aime C, et al. *J Neurol Sci* 1992;112:216-221. *J Neurol Sci* 1993;120:120.
- <sup>194</sup> Phillips LH, Torner JC, Anderson Ms et al. The epidemiology of myasthenia gravis in central and western Virginia. *Neurology* 1992; 42:1888.

- 
- <sup>195</sup>Phillips LH II. The epidemiology of myasthenia gravis. *Neurol Clin of North Am.* 1994; (12),2:263-271..
- <sup>196</sup>Brooke M. A clinician's view of neuromuscular diseases. Williams Wilkins Company;1976.
- <sup>197</sup>Ponseti, JM. Miastenia gravis. Manual terapéutico. Barcelona : Springer Verlag Iberica; 1995.
- <sup>198</sup>Spinelli A, Marconi G, Gorini M, Pizzi A, Scano G. Control of breathing in patients with myasthenia gravis. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1359-1366.
- <sup>199</sup>Sethi KD, Rivner MH, Ziegler DK, et al. Posttetanic potentiation in a patient with myasthenia gravis. *Neurology* 1987;37:1383-1395.
- <sup>200</sup>Ertas M, Arac N, Kumral K, Tuncbay T. Ice test as a simple diagnostic aid for myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 1994;89:227-229.
- <sup>201</sup>Weiner P, Suo J, Fernández E, Cherniak RM. Efficiency of the respiratory muscles in healthy individuals. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:392-396.
- <sup>202</sup>Szobor A. Crises in myasthenia gravis. New York: Hafner publishing company, 1970: 39-42.
- <sup>203</sup>Oosterhuis H. The natural course of myasthenia gravis: A long term follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:1121-1127.
- <sup>204</sup>Grob, D. Clinical manifestations of myasthenia gravis. Albuquerque, E.X. Eldefrawi, A. T. Eds. *Myasthenia gravis*, Chapman and Hall, Nueva York 1983;319-345.
- <sup>205</sup>Bever CT, Aquino A, Penn A, Lovelace R, Rowland L. Prognosis of ocular myasthenia. *Neurology* 1980;30:387-388.
- <sup>206</sup>Osserman KE, Genkins G. Studies in myasthenia gravis. Review of a twenty year experience in over 1200 patients. *Mt Sinai J Med* 1971;38:497-537.
- <sup>207</sup>Behrman R, Vaughan V. Nelson's textbook of pediatrics 13<sup>th</sup> edition. Philadelphia,: W.B.Saunders C, 1987;1336-1337.
- <sup>208</sup>Osserman KE. Conn H. Current therapy. Philadelphia. W.B. Saunders, 1958;578.
- <sup>209</sup>Osserman KE. Myasthenia gravis New York Ed Grune-Stratton Inc.,U.S.A.,1958:79-80.
- <sup>210</sup>Engel AG, Banker BQ. Myology. Basic and clinical. New York, Mac Graw, 1986;1930.

- <sup>211</sup> Compston DAS, Vincent A, Newson-Davis J, et al. Clinical, pathological, HLA antigen and immunological evidence for disease heterogeneity in myasthenia gravis. *Brain* 1980;103:579-601.
- <sup>212</sup> Osdemir C, Young RR. The results to be expected from electrical testing in the diagnosis of myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1976;274:303-222.
- <sup>213</sup> Walker MB. Some discoveries on myasthenia gravis: the background. *Br Med J* 1973;2:42-43.
- <sup>214</sup> Pattern BM. A hypothesis to account for the Mary Walker phenomenon. *Ann Intern Med* 1975;82:411-415.
- <sup>215</sup> Munsat TL . A standardized forearm ischemic exercise test. *Neurology* 1973;20:1171-1178.
- <sup>216</sup> Khan GA, Bank N. Interpretation of positive edrophonium (Tensilon) test in patients with end stage renal disease. *Ren Fail* 1995;1:65-71.
- <sup>217</sup> Oh SJ, Cho HK. Edrophonium responsiveness not necessarily diagnostic of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1990;13:187-191.
- <sup>218</sup> Hopkins LC. Clinical features of myasthenia gravis. *Neurol Clin North Am* 1994;12,2:243-261.
- <sup>219</sup> Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1978;298:136-142.

- <sup>220</sup> Illa I, Prat C, Juárez C. Autoanticuerpos en la miastenia gravis: su valor en la clínica. En: Diez-Tejedor E. Miastenia gravis y síndromes miasténicos. Barcelona 1995;83-92.
- <sup>221</sup> Ito R, Ishiguro Y, Tetsumoto T, Harada H, Takanasi N, Oka M et al. Rinsho Byori 1995;43:402-408.
- <sup>222</sup> Marino G, Twaddle G, Brambilla E, Grimaldi LM. Detection of anti-acetylcholine receptor antibody by an ELISA using human receptor from a rhabdomyosarcoma cell line. Acta Neurol Scand 1994;89:18-22.
- <sup>223</sup> Oda K. Differences in acetylcholine receptor antibody interactions between extraocular and extremity muscle fibers. Ann NY Acad Sci 1993;68:238-255.
- <sup>224</sup> Jolly F. Über myasthenia gravis pseudoparalytica. Berlin Klin Wschr 1895;32:1-7.
- <sup>225</sup> Desmedt JE. The neuromuscular disorder in myasthenia gravis. New developments in electromyography and clinical neurophysiology. Karger, Basel 1973;1:241-304.
- <sup>226</sup> Cruz Martinez A, Ferrer MT, Pérez Conde MC. Diagnóstico electrofisiológico de la miastenia gravis. En : Diez Tejedor E, Pradas J. (Eds) VI Congreso Nacional de Neurología 1984;79-130.
- <sup>227</sup> Gilchrist J, Massey J, Sanders D. Single fiber EMG and repetitive stimulation of the same muscle in myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci 1993; 681:567-569.
- <sup>228</sup> Howard J, Sanders D, Massey J. The electrodiagnosis of myasthenia gravis and Eaton Lambert myasthenic syndrome. Neurol Clin North Am 1994;12,2:305-330.
- <sup>229</sup> Oh S, Head T, Fesenmeier J, Claussen G. Peroneal nerve repetitive nerve stimulation test : its value in diagnosis of myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Muscle & Nerve 1995;18:867-873.
- <sup>230</sup> Sanders D, Howard J. AAEE minimonograph # 25. : single fiber electromyograph in myasthenia gravis. Muscle & Nerve 1986;9:809-819.
- <sup>231</sup> Oh S. Electrophysiological characteristics in seronegative myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci 1993;681:584-587.



- 
- <sup>232</sup> García RÍo F, Prados C, Díez Tejedor E, Díaz Lobato S, Alvarez-Sala R, Villamor J, Pino JM. Breathing pattern and central ventilatory drive in mild and moderate generalised myasthenia gravis. *Thorax* 1994;49:703-706.
- <sup>233</sup> Penn AS, Richman DP, Ruff RL, Lennon VA, eds. Myasthenia gravis and related disorders: experimental and clinical aspects. *Ann NY Acad Sci* 1993;681:425-514.
- <sup>234</sup> Bucknall RC, Dixon A St J, Glick EN, Woodland J, Zutshi DW. Myasthenia gravis associated with penicillamine treatment for rheumatoid arthritis. *BMJ* 1975;1:600-2.
- <sup>235</sup> Kunel RW, Pestronk A, Drachman DB, Rechthand E. The pathophysiology of penicillamine induced myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1986;20:740-4.
- <sup>236</sup> Howard JF Jr . Adverse drug effects on neuromuscular transmission. *Semin Neurol* 1990;10:89-102.
- <sup>237</sup> O'Neill JH, Murray NMF, Newsom-Davis J. The Lambert-Eaton syndrome: a review of 50 cases. *Brain* 1988;111:557-596.
- <sup>238</sup> Lang B, Johnston I, Ley K, et al. Autoantibody specificities in Lambert.Eaton myasthenic syndrome. *Ann NY Acad Sci* 1993;681:382-393.
- <sup>239</sup> Moraes CT, DiMauro S, Zeviani M, et al. Mitochondrial DNA deletions in progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome. *N Engl J Med* 1989;320:1293-1299.
- <sup>240</sup> Moorthy G, Behrens MM, Drachman DB, et al. Ocular pseudomyasthenia or ocular myasthenia "plus": a warning to clinicians. *Neurology* 1989;39:1150-1154.
- <sup>241</sup> Gomez CM, Maselli R, Gammack J. A beta-subunit mutation in the acetylcholine receptor channel gate causes severe slow-channel syndrome. *Ann Neurol* 1996;39:712-723.
- <sup>242</sup> Engel AG. Síndromes miasténicos congénitos. En : Díez-Tejedor E. Miastenia gravis y síndromes miasténicos. Barcelona, 1995:193-198.
- <sup>243</sup> Johnston I, Lang B, Leys K, Newson-Davis J. Heterogeneity of calcium channel autoantibodies detected using a small-cell lung cancer line derived from a Eaton-Lambert syndrome patient. *Neurology* 1994;44:334-338.
- <sup>244</sup> Anderson HJ, Churchill-Davidson HC, Richardson AT. Bronchial neoplasm with myasthenia : prolonged apnea after administration of succinylcholine. *Lancet* 1953;2:1291.
- <sup>245</sup> Lambert EH, Eaton LM, Rooke ED . Deffect of neuromuscular conduction associated with malignant neoplasms. *Am J Physiol* 1956;187:612.
- <sup>246</sup> McEvoy KM, Windebank AJ, Daube JR, Low PA. 3-4 Diaminopyridine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *New Engl J Med* 1989;321:1567-1571.

- 
- <sup>247</sup> Dau PC, Denys EH. Plasmapheresis and immunosuppressive drug treatment in the Eaton-Lambert syndrome. *Ann Neurol* 1982;11:570-575.
- <sup>248</sup> Kao I, Drachman DB, Price DL. Botulinum toxin: mechanism of presynaptic blockade. *Science* 1976;193:1256-1258.
- <sup>249</sup> Batra P, Hermann C Jr, Mulder D. Mediastinal imaging in myasthenia gravis : correlation of chest radiography, CT, MR and surgical findings. *AJR* 1987;148:515-519.
- <sup>250</sup> Tregnaghi A, De Candia A, Calderone M, Talenti E, Sartori V, Bonifatti DM, Angelini C, Fiore D, Muzzio PC. Imaging of the thymus gland in myasthenia gravis. *Radiol Med* 1995;90:404-409.
- <sup>251</sup> Mygland A, Aarli JA, Hofstad H, Gilhus NE. Heart muscle antibodies in myasthenia gravis. *Autoimmunity* 1991;10:263-267.
- <sup>252</sup> Ruiz J, Yebra M, Sánchez-Vegazo I, Ramos MP, Lacombe F, Gea JC. Giant-cell myocarditis: A systemic disease?. *Med Clin (Barc)* 1993;101:459-461.
- <sup>253</sup> Perlo VP, Poskanzer DC, Schwab RS et al. Myasthenia gravis: evaluation of treatment in 1355 patients. *Neurology* 1966;16:431-439.
- <sup>254</sup> Díez Tejedor E, Frank A, Barreiro P. Tratamiento y manejo de la miastenia gravis. En : Díez Tejedor E, Pradas J (Eds). *Miastenia gravis y síndromes miasténicos*. Ferrer Int, Barcelona, 1984:163-204.
- <sup>255</sup> Díez Tejedor E, Frank A, Barreiro P. Estrategia terapéutica en la miastenia gravis. En : Díez Tejedor E. (Ed). *Miastenia gravis y síndromes miasténicos*. Prodisa, Barcelona, 1995:169-186.
- <sup>256</sup> Osserman KF. Progress report of mestinon bromide (pyridostigmine bromide). *1955;19:737-739*.
- <sup>257</sup> Swab RS. Win 8077 in treatment of sixty myasthenia gravis patients: A twelve months report. *Am J Med* 1955;19:734-736.
- <sup>258</sup> Osserman KE, Kaplan I. Rapid diagnostic test for myasthenia gravis: Increased muscle strength, without fasciculations, after administration of edrophonium. *JAMA* 1952;150:265-268.
- <sup>259</sup> Block RJ, Stallcup WB. Agonist action of neostigmine on acetylcholine receptors of cultured mammalian muscle. *Brain Res* 1979;172:378-381.
- <sup>260</sup> Argov Z, Wirguin I. Drugs and the neuromuscular junction: Pharmacotherapy of transmission disorders and drug induced myasthenic syndromes. En : Lisak RP (Ed.) *Handbook of myasthenia and myasthenic syndromes*. Marcel Dekker Inc., Nueva York, 1994:295-319.

- 
- <sup>261</sup> White MC, DeSilva P, Havard CWH. Plasma pyridostigmine levels in myasthenia gravis. *Neurology* 1981;31:141-150.
- <sup>262</sup> Rothenberg DM, Berns AS, Barkin R, et al. Bromide intoxication secondary to pyridostigmine bromide therapy. *JAMA* 1990;263:1121-1122.
- <sup>263</sup> Parrillo JE, Fauci AS. Mechanisms of glucocorticoid action on immune processes. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1979;19:179-201.
- <sup>264</sup> Tindall RS. Humoral immunity in myasthenia gravis: effects of steroids and thymectomy. *Neurology* 1980;30:554-557.
- <sup>265</sup> Abramsky O, Aharonov A, Teitelbaum D, Fuchs S. Myasthenia gravis and acetylcholine receptor effect of steroids in clinical course and cellular immune response to acetylcholine receptor. *Arch Neurol* 1975;32:684-687.
- <sup>266</sup> Kaplan I, Flakely BT, Pavlath GK, Travis M, Blau HM. Steroids induce acetylcholine receptors on cultured human muscle : implications for myasthenia gravis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:8100-8104.
- <sup>267</sup> Van Wilgenburg H. The effect of prednisolone on neuromuscular transmission in the rat diaphragm. *Eur J Pharmacol* 1979;55:355-361.
- <sup>268</sup> Mann JD, Johns TR, Campa JF. Long term administration of corticosteroids in myasthenia gravis. *Neurology* 1976;26:729-740.
- <sup>269</sup> Matell G, Bergström K, Franksson C, et al. Effects of some immunosuppressive procedures on myasthenia gravis. *Eur Neurol* 1975;13:19-30.
- <sup>270</sup> Galanaud P, Crevon MC, Erard D, Wallon C, Dormont J. Two processes for B cell triggering by T independent antigens as evidenced by the effect of azathioprine. *Cell Immunol* 1976;22:83-92.
- <sup>271</sup> Matell G. Immunosuppressive drugs: azathioprine in the treatment of myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1987;505:588-594.
- <sup>272</sup> Hohfeld R, Michels M, Heininger K, et al. Azathioprine toxicity during long term immunosuppression of generalized myasthenia gravis. *Neurology* 1988;38:258-261.
- <sup>273</sup> Drachman DB, Adams RN, McIntosh K, Pestronk A. Treatment of experimental myasthenia with cyclosporine A. *Clin Immunopathol* 1985;34:174-188.
- <sup>274</sup> Tindall RSA, Phillips JT, Rollins JA, Wells L, Hall K. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1993;681:539-551.
- <sup>275</sup> Schalke BCG, Kappos L, Rohrbach E, et al. Cyclosporine A vs. Azathioprine in the treatment of myasthenia gravis: final results of a randomized, controlled, double blind clinical trial. *Neurology* 1988;38 (Suppl) 1:135 (abstract).

- <sup>276</sup> Kahan DB, Bach JF. Proceedings of the second international congress on cyclosporine: Nov 4-7, 1987, Washington. Therapeutic use in transplantation. *Transplant Proc* 1988;20 (Suppl) 3:1-1131.
- <sup>277</sup> Perez MC, Buot WL, Mercado Danguilan C, et al. Stable remissions in myasthenia gravis. *Neurology* 1981;31:32-37.
- <sup>278</sup> Pinching AJ, Peters DK, Newson-Davis J. Remission of myasthenia gravis following plasma exchange. *Lancet* 1976;2:1373-1376.
- <sup>279</sup> Dau P, Lindstrom JM, Cassel CK, et al. Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. *N Eng J Med* 1977;297:1134-1140.
- <sup>280</sup> Behan PO, Sakir RA, Simpson JA et al. Plasmaexchange combined with immunosuppressive therapy in myasthenia gravis. *Lancet* 1979;2:438-440.
- <sup>281</sup> Kornfeld P, Fox S, Maier K, MahjoubM. Ten years experience with therapeutic apheresis in a community hospital. *J Clin Apheresis* 1992;7:63-68.
- <sup>282</sup> Pasternak JF, Hagemann J, Adams A, Alistairg S, Gardner TH. Exchange transfusion in neonatal myasthenia gravis. *J Pediatr* 1981;99:644-646.
- <sup>283</sup> Miller RG, Milner-Brown HS, Dau PC. Antibody negative acquired myasthenia gravis: successful therapy with plasma exchange (carta). *Muscle Nerve* 1981;4:255.
- <sup>284</sup> Roses AD, Olanow W, McAdams MW, Russell JM, Lane M. No direct correlation between serum antiacetylcholine receptor antibody levels and clinical state of individual patients with myasthenia gravis. *Neurology* 1981;31:220-224.
- <sup>285</sup> Pirofsky B, Reid RH, Bardana et al. Myasthenia gravis treated with purified antithymocyte antiserum. *Neurology* 1979;29:112-116.
- <sup>286</sup> Leovey A, Szobor A, Szegedi G, et al. Myasthenia gravis: ALG treatment of seriously ill patients. *Eur Neurol* 1975;13:422-432.
- <sup>287</sup> Okumura S, McIntosh K, Drachman DB. Oral administration of acetylcholine receptor: effects on experimental myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1994;36:704-713.
- <sup>288</sup> Ahlberg R, Yi Q, Pirskanen R, et al. Treatment of myasthenia gravis with anti-CD4 antibody: improvement correlate to decreased T cell autoreactivity. *Neurology* 1994;44:1732-1737.
- <sup>289</sup> Killen JA, Lindstrom JM. Specific killing of lymphocytes that cause experimental autoimmune myasthenia gravis by ricin toxin acetylcholine receptor conjugates. *J Immunol* 1984;133:2549-2553.

- 
- <sup>290</sup> Edgeworth H. The effect of ephedrine in the treatment of myasthenia gravis: Second report. *JAMA* 1933;100:1402.
- <sup>291</sup> Gallagher JP, Shinnick-Gallagher P. Ephedrine and neuromuscular transmission in vivo. *Neuropharm* 1979;18:749-754.
- <sup>292</sup> Harvey AL, Marshall IG. The action of three diaminopyridines on the chick biventer cervicis muscle. *Eur J Pharmacol* 1977;44:303-309.
- <sup>293</sup> Lundh H. Effects of 4-aminopyridine on neuromuscular transmission. *Brain Res* 1978;153:307-318.
- <sup>294</sup> Kirpekar M, Kirpekar Sm, Prat JC. Effect of 4 amnimopyridine on release of noradrenaline from the perfused cat spleen by nerve stimulation. *J Physiol (Londres)* 1977;272:517-528.
- <sup>295</sup> Murray NMF, Newson-Davis J. Treatment with oral 4- aminopyridine in disorders of neuromuscular transmission. *Neurology* 1981;31:265-271.
- <sup>296</sup> Lundh H, Nilsson O, Rosen I. Treatment of Lambert-Eaton Syndrome: 3,4-diaminopyridine and pyridostigmine. *Neurology* 1984;34:1324-1330.
- <sup>297</sup> Palace J, Wiles CM, Newson-Davis J. 3,4-diaminopyridine in the treatment of congenital myasthenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1069-1072.
- <sup>298</sup> Engel WK, Lichter AS, Dalakas MC. Splenic and total body irradiation reatment of myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1981;377:744-754.
- <sup>299</sup> Hofmann WE, Reuther P, Schalke B, y col. Splenectomy in myasthenia gravis: a therapeutic concept? *J Neurol* 1985;232:215-218.
- <sup>300</sup> Cherrington M. Guanidine and germine in Eaton-Lambert syndrome. *Neurology* 1976;26:944-946.
- <sup>301</sup> Schumacher CH, Roth P. Thymektomie bei einem Fall von morbus Basedowi mit myasthenie. *Mitteilungen Grenzgebieten Med Chir* 1912;25:746-765.
- <sup>302</sup> Adler H. Thymus und myasthenie. *Arch Klin Chir* 1937;189:529.
- <sup>303</sup> Obiditsch RA. Beitrag zur kenntnis der Thymusgeschwulste, im Besonderen derjenigen bei myasthenie. *Virschows Arch [A]* 1937;300:319.
- <sup>304</sup> Walker MB. Case showing the effect of prostigmine on myasthenia gravis. *Proc R Soc Med* 1935;28:33.
- <sup>305</sup> Keynes G. The surgery of the thymus gland. *Br J Surg* 1946;131:201-214.

- 
- <sup>306</sup>Clagett OT, Eaton LM. Surgical treatment of myasthenia gravis. *J Thorac Surg* 1947;16:62.
- <sup>307</sup> Keynes G. Surgery of the thymus gland. Second (and third) thoughts. *Lancet* 1954;1:1197.
- <sup>308</sup> Eaton LM, Clagett OT. Present state of thymectomy in treatment of myasthenia gravis. *Am J Med* 1955;19:703.
- <sup>309</sup> Carlens E. Mediastinoscopy: A method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. *Dis Chest* 1959;36:343.
- <sup>310</sup> Akakura I. Mediastinoscopy. In XI International Congress of Bronchoesophagology. Hakone, Japan, 1965;6.
- <sup>311</sup> Crile G Jr. Thymectomy through the neck. *Surgery* 1966;59:213.
- <sup>312</sup> Carlens E. Thymectomy for myasthenia gravis with the aid of mediastinoscopy. *Opuscula Med* 1968;13:175.
- <sup>313</sup> Kirschner PA, Osserman KE, Kark AE. Studies in Myasthenia Gravis: Transcervical total thymectomy. *JAMA* 1969;209:906.
- <sup>314</sup> Papatestas AE, Genkins G, Kornfeld P, et al. Effects of thymectomy in myasthenia gravis. *Ann Surg* 1987;206:79-88.
- <sup>315</sup> McFarlin DE, Barlow M, Strauss AJL. Antibodies to muscle and thymus in non-myasthenic patients with thymoma: Clinical evaluation. *N Engl J Med* 1966;275:1321-1326.
- <sup>316</sup> Soffer LJ, Gabrilove JL, et al. The effects of anterior pituitary adrenocorticotropic hormone (ACTH) in myasthenia gravis with tumor of the thymus. *J Mount Sinai Hosp* 1948;15:73-82.
- <sup>317</sup> Soffer LJ, Gabrilove JL, et al. Effect of ACTH on thymic masses. *J Clin Endocrinol Metab* 1952;12:690-696.
- <sup>318</sup> Caffey J, DiLiberti C. Acute atrophy of the thymus induced by adrenocorticosteroids; observed roentgenographically in living human infants. A preliminary report. *AJR* 1959;82:530-540.
- <sup>319</sup> Mertens HG, Hertel G, et al. Effect of immunosuppressive drugs (azathioprine). *Ann NY Acad Sci* 1981;377:691-699.
- <sup>320</sup> Gajdos P, Outin H, Elkaharrat D, Brunel D et al. High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis. *Lancet* 1984;1:406-407.

- <sup>321</sup> Newson-Davis J, Willcox N, et al. Immunological heterogeneity and cellular mechanisms in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1987;505:12-26.
- <sup>322</sup> Dabrowski MP, Dabrowska-Bernstein BK. Immunoregulatory role of thymus. Boca Raton, FL, CRC press, 1990;164.
- <sup>323</sup> Monden Y, Uyama T, et al. The characteristics of thymoma with myasthenia gravis: A 28-year experience. *J Surg Oncol* 1988;38:151-154.
- <sup>324</sup> Namba T, Brunner NG, et al. Myasthenia gravis in patients with thymoma, with particular reference to onset after thymectomy. *Medicine* 1978;57:411.
- <sup>325</sup> Willcox N, Schluep M, et al. Myasthenia and non-myasthenic thymoma. An expansion of a minor cortical epithelial cell subset. *AM J Pathol* 1987;127:447-460.
- <sup>326</sup> Kirschner PA. Myasthenia gravis and other parathymic syndromes. *Chest Surg Clin of North America* 1992;2,1:183-201.
- <sup>327</sup> Cooper JD, Al-Jilaihawa AN, et al. An improved technique to facilitate transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1988;45:242-247.
- <sup>328</sup> Jaretzki A, Penn AS, Younger DS, et al. "Maximal" thymectomy for myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95:747-57.
- <sup>329</sup> Henze A, Biberfeld P, Christensson B, et al. Failing transcervical thymectomy in Myasthenia Gravis. *Scand J Thor Cardiovasc Surg* 1984;18:235-238.
- <sup>330</sup> Masaoka A, Nagaoka Y, Kotake Y. Distribution of thymic tissue at the anterior mediastinum. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975;70:747-754.
- <sup>331</sup> Jaretzki A, Bethea M, Wolff M, et al. A rational approach to total thymectomy in the treatment of Myasthenia Gravis. *Ann Thorac Surg* 1977;24:120-130.
- <sup>332</sup> Rosenberg M, Jauregui WO, Herrera MR, et al. Recurrence of thymic hiperplasia after trans-sternal thymectomy in Myasthenia Gravis. *Chest* 1986;89:888-889.
- <sup>333</sup> Fischer JE, et al. Aggressive surgical approach for drug-free remision from Myasthenia Gravis. *Ann Surg* 1987;205:496-503.
- <sup>334</sup> Nussbaum MS, Rosenthal GJ, Samaha FJ, et al. Management of myasthenia gravis by extended thymectomy with anterior mediastinal dissection. *Surg* 1992;112:681-688.
- <sup>335</sup> Jaretzki A, Penn AS, et al. . "Maximal" thymectomy for myasthenia gravis: surgical anatomy and operative technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96:711-6.

- 
- <sup>336</sup> Miller RG, Filler-Katz A, Kiproff D, Roan R. Repeat thymectomy in chronic refractory myasthenia gravis. *Neurology* 1991;41:923-924.
- <sup>337</sup> Yamanaka N, Araki S. Rethymectomy for intractable myasthenia gravis with thymus remnants. *Rinsho Shinkeigaku* 1990;30:563-566.
- <sup>338</sup> Park EA, McClure RD. The results of thymus extirpation in the dog. *Am J Dis Child* 1919;18:317.
- <sup>339</sup> Hagens, EW. Malformation of the auditory apparatus in the newborn. *Arch Otolaryngol* 1932;15:671.
- <sup>340</sup> Forsee JH, Farinacci CJ, Blake HA. Ectopia of primary thymic tumors. *Ann Surg* 1953;138:922.
- <sup>341</sup> Mulder DG, Graves M, Herrmann Ch. Thymectomy for Myasthenia Gravis: Recent observations and comparisons with past experience. *Ann Thorac Surg* 1989;48:551-5.
- <sup>342</sup> Lanska DJ. Indications for thymectomy in myasthenia gravis. *Neurology* 1990;40:1828-1829.
- <sup>343</sup> Cortes E, Mora A, Mateo EM, Roigé J, Cabarrocas E. Miastenia gravis. Relajación muscular con besilato de atracurio. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 1990;37:300-303.
- <sup>344</sup> Engler J, Hiotakis K. A new method of pain sedation following thymectomy in myasthenia gravis. *Anesthesiologie* 1994;29(1):56-58.
- <sup>345</sup> Ponseti JM. Plasmaféresis en el tratamiento de la miastenia gravis. *Med Clin (Barc)* 1983;80:121-122.
- <sup>346</sup> Mullen B, Richardson JD. Primary anterior mediastinal tumors in children and adults. *Ann Thorac Surg* 1986;42:338-345.
- <sup>347</sup> De Vita V, Hellman S, Rosenberg S. Neoplasms of the Mediastinum. En: *Cancer, principles and practice of oncology*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997.
- <sup>348</sup> Ingels GW, Campbell DC Jr, Giampetro AM, et al. Malignant schwannomas of the mediastinum: report of two cases and review of the literature. *Cancer* 1971;27:1190-1201.
- <sup>349</sup> Skandalakis JE, Gray SW, Todd NW. Pharynx and its derivatives. En: Skandalakis JE, Gray SW, eds. *Embryology for Surgeons*, ed 2 Baltimore: Williams & Wilkins, 1994.
- <sup>350</sup> Gaudecker B von. Functional histology of the human thymus. *Anat Embriol* 1991;183:1.
- <sup>351</sup> Sharp JG, Crouse DA, Purtilo DT. Ontogeny and regulation of the immune system. *Arch Pathol Lab Med* 1987;111:1106-1113.



- <sup>352</sup> Morgenthaler T I, Brown RL, Colby TV, et al. Thymoma. *Mayo Clin Proc* 1993;68:1110-1123.
- <sup>353</sup> Linder J. The thymus gland in secondary immunodeficiency. *Arch Pathol Lab Med* 1987;111:1118-1122.
- <sup>354</sup> Rosenow EC III, Hurley BT. Disorders of the thymus: a review. *Arch Intern Med* 1984;144:763-770.
- <sup>355</sup> Hermans P, Clumeck N. Preliminary results on clinical and immunological effects of thymus hormone preparations in AIDS. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1989;6:55-58.
- <sup>356</sup> Sheppard HW, Ascher MS. The relationship between AIDS and immunologic tolerance. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992;5:143-147.
- <sup>357</sup> Trainin N. Prospects of AIDS therapy by thymic humoral factor, a thymic hormone. *Nat Immun Cell Growth Regul* 1990;9:155-159.
- <sup>358</sup> Souadjian JV, Enriquez P, Silverstein MN, et al. The spectrum of diseases associated with thymoma: coincidence or syndrome?. *Arch Intern Med* 1974;134:374-379.
- <sup>359</sup> Björkholm M, Holm G, Johansson B, et al. T-lymphocyte deficiency following adult thymectomy in man. *Scand J Haematol* 1975;14:210-215.
- <sup>360</sup> Bloodworth Jr JMB, Hiratsuka H, Hickey RC, et al. Ultrastructure of the human thymus, thymic tumors and myasthenia gravis. En: Sommers SC (ed) *Pathology annual*, vol 10. Appleton-Century-Crofts, New York, 1975;329-391.
- <sup>361</sup> Rosai J, Levine GD. Tumors of the thymus. En: *Atlas of tumor pathology*, 2<sup>nd</sup> series, fascicle 13. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, 1976.
- <sup>362</sup> Gaudecker B von. The development of the human thymus microenvironment. En: Müller-Hermelink HK (ed) *Histophysiology and pathology of the human thymus*. Springer, Berlin Heidelberg New York, 1985.
- <sup>363</sup> Raedler A, Raedler E, Scholz KU, et al. The intrathymic microenvironment: expression of lectin receptors and lectin-like molecules of differentiation antigens and MHC gene products. *Thymus* 1983;5:311-326.
- <sup>364</sup> Janossy G, Bofill M, Trejdosiewicz LK, et al. Cellular differentiation of lymphoid subpopulation and their microenvironment in the human thymus. En: Müller-Hermelink HK (ed) *Histophysiology and pathology of the human thymus*. Springer, Berlin Heidelberg New York, 1985.

- 
- <sup>365</sup> Hirokawa K, Saitoh K, Hatakeyama S. Enzyme histochemical study on human thymus and its age change. *Acta Pathol Jpn* 1983;33:275-285.
- <sup>366</sup> Kaiserling E, Stein H, Müller-Hermelink HK. Interdigitating reticulum cells in the human thymus. *Cell Tissue Res* 1974;155:47-55.
- <sup>367</sup> Ito T, Hoshino T, Abe K. The fine structure of myoid cells in the human thymus. *Arch Histol Jpn* 1969;32:207-215.
- <sup>368</sup> Kirchner T, Schalke B, Buchwald J, et al. Well-differentiated thymic carcinoma: an organotypical low grade carcinoma with relationship to cortical thymoma. *Am J Surg Pathol* 1992;16:1153-1169.
- <sup>369</sup> Suster S, Rosai J. Thymic carcinoma: a clinicopathologic study of 60 cases. *Cancer* 1991;67:1025-1032.
- <sup>370</sup> Lewis JE, Wick MR, Scheithauer BW, Bernatz PE, Taylor WF. Thymoma: a clinicopathologic review. *Cancer* 1987;60:2727.
- <sup>371</sup> Castleman B. Tumors of the thymus gland. En: *Atlas of tumor pathology, fascicle 19*. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, 1955.
- <sup>372</sup> Jain U, Frable WJ. Thymoma: analysis of benign and malignant criteria. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1974;67(2): 310-321.
- <sup>373</sup> Symmers D. Malignant tumors and tumor-like growths of the thymic region. *Ann Surg* 1932;95:544-572.
- <sup>374</sup> Ewing J. *Neoplastic diseases: A treatise on tumors*, 4<sup>th</sup> ed, Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1160pp, 1940.
- <sup>375</sup> Hellwig CA. Malignant thymoma: Clinical-pathological study of eight cases. *Surg Gynec & Obst* 1941;73:851-863.
- <sup>376</sup> Lowenhaupt E. Tumors of the thymus in relation to the thymic epithelial anlage. *Cancer* 1948;1:547-563.
- <sup>377</sup> Seybold WD, McDonald JR, Clagett OT, Good CA. Tumors of the thymus. *J Thoracic Surg* 1950;20:195-214.
- <sup>378</sup> Iverson L. Thymoma: a review and reclassification. *Am J Path* 1956;32:695-719.
- <sup>379</sup> Effler DB, McCormack LJ. Thymic neoplasms. *J Thorac Surg* 1956;31:60-77.
- <sup>380</sup> Thomson AD, Thackray AC. The histology of tumours of the thymus. *Br J Cancer* 1957;11:348-357.

- <sup>381</sup> Lattes R, Jonas S. The pathological and clinical features in eighty cases of thymoma. *Bull New York Acad Med* 1957;;33:145-147.
- <sup>382</sup> Andritsakis GD, Sommers SC. Criteria of thymic cancer and clinical correlations of thymic tumors. *J Thorac Surg* 1959;37:273-290.
- <sup>383</sup> Bernatz Ph E, Harrison EG, Clagett OT. Thymoma: a clinicopathologic study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1961;42(4):424-444
- <sup>384</sup> Salyer W R, Eggleston JC. Thymoma: a clinical and pathological study of 65 cases. *Cancer* 1976;37:229-249.
- <sup>385</sup> Levine GD, Rosai J. Thymic hiperplasia and neoplasia: a review of current concepts. *Human Pathology* 1978;9(5):495-515.
- <sup>386</sup> Marino M, Müller-Hermelink HK. Thymoma and thymic carcinoma: relation of thymoma epithelial cells to the cortical and medullary differentiation of thymus. *Virchows Arch [Pathol Anat]* 1985;407:119-149.
- <sup>387</sup> Kirchner T, Müller-Hermelink HK. New approaches to the diagnosis of thymic epithelial tumors. *Prog Surg Pathol* 1989;10:167-189.
- <sup>388</sup> Pescarmona E, Rendina EA, Venuta F, et al. The prognostic implication of thymoma histologic subtyping: a study of 80 consecutive cases. *Am J Clin Pathol* 1990;93:190-195.
- <sup>389</sup> Quintanilla-Martinez L, Wilkins EW, Choi N, et al. Thymoma: Histologic subclassification is an independent prognostic factor. *Cancer* 1994;74(2):606-617.
- <sup>390</sup> Pann CC, Wu HP, Yang CF, Chen WYK, Chiang H. The clinicopathological correlation of epithelial subtyping in thymoma: a study of 112 consecutive cases. *Hum Pathol* 1994;25:893.
- <sup>391</sup> Dawson A, Ibrahim NBN, Gibbs AR. Observer variation in the histopathological classification of thymoma: correlation with prognosis. *J Clin Pathol* 1994;47:519.
- <sup>392</sup> Shimizu J, Hayashi Y, Monita K, et al. Primary thymic carcinoma: a clinicopathological and immunohistochemical study. *J Surg Oncol* 1994;56:159.
- <sup>393</sup> Halpern SR, Schoelzel E, Johnson RB. Thymoma in a young child producing symptoms of asthma. *Am J Dis Child* 1966;111:99-104.
- <sup>394</sup> Patterson GA. Thymomas. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1992;4:39.
- <sup>395</sup> Gerein AN, Srivastava SP, Burgess J. Thymoma: a ten year review. *Am J Surg* 1978;136:49-52.

- <sup>396</sup> Durelli L, Maggi G, Casadio G, et al. Actuarial analysis of the occurrence of remissions following thymectomy for myasthenia gravis in 400 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:406-411.
- <sup>397</sup> Wilkins EW Jr, Castleman B. Thymoma: A continuing survey at the Massachusetts General Hospital. *Ann Thorac Surg* 1979;28:252-256.
- <sup>398</sup> Rubin M, Straus B, Allen L. Clinical disorders associated with thymic tumors. *Arch Intern Med* 1964;114:389-398.
- <sup>399</sup> Krantz SB, Dessypris EN. Pure red cell aplasia. *Hematology* 1985;2:229-251.
- <sup>400</sup> Jeunet FS, Good RA. Thymoma, immunologic deficiencies and hematologic abnormalities. *Birth Defects* 1968;4:192-203.
- <sup>401</sup> Souadjian JV, Silverstein MN, Titus JL. Thymoma and cancer. *Cancer* 1968;22:1221-1225.
- <sup>402</sup> Ellis K, Gregg HG. Thymomas: roentgen considerations. *AJR Am J Roentgenol* 1964;91:105-119.
- <sup>403</sup> Brown LR, Muhm JR, Gray JE. Radiographic detection of thymoma. *AJR Am J Roentgenol* 1980;134:1181-1188.
- <sup>404</sup> Ellis K, Austin JHM, Jaretzki A III. Radiologic detection of thymoma in patients with myasthenia gravis. *AJR Am J Roentgenol* 1988;151:873-881.
- <sup>405</sup> Good CA. Roentgenographic findings in myasthenia gravis associated with thymic tumor. *AJR Am J Roentgenol* 1947;57:305-312.
- <sup>406</sup> Miller WT Jr, Geftter WB, Miller WT. Thymoma mimicking a thyroid mass. *Radiology* 1992;184:75-76.
- <sup>407</sup> Weisbrod GL, Herman SJ. Mediastinal masses: diagnosis with non-invasive techniques. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1992;4:3.
- <sup>408</sup> Chen J, Weisbrod GL, Herman SJ. Computed tomography and pathologic correlations of thymic lesions. *J Thorac Imaging* 1988;3:61-65.
- <sup>409</sup> Schnyder P, Candarjis G. Computed tomography of thymic abnormalities. *Eur J Radiol* 1987;7:107-113.
- <sup>410</sup> Scatarige JC, Fishman EK, Zerhouni EA. Transdiaphragmatic extension of invasive thymoma. *AJR Am J Roentgenol* 1985;144:31-35.

- 
- <sup>411</sup> Ikezoe J, Takeuchi N, Johkoh T, et al. MRI of anterior mediastinal tumors. *Radiat Med* 1992;10:176.
- <sup>412</sup> Mayo JR. Magnetic resonance imaging of the chest: where we stand. *Radiol Clin North Am* 1994;32:795.
- <sup>413</sup> Sakai F, Sone S, Kiyono K, et al. MR imaging of thymoma: radiologic-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1992;158:751-756.
- <sup>414</sup> Kohman LJ. Approach to the diagnosis and staging of mediastinal masses. *Chest* 1993;103(Suppl):328S-330S.
- <sup>415</sup> Rivner MH, Swift TR. Thymoma: diagnosis and management. *Semin Neurol* 1990;10:83-88.
- <sup>416</sup> Sterrett G, Whitaker D, Shilkin KB, et al. The fine needle aspiration cytology of mediastinal lesions. *Cancer* 1983;51:127-135.
- <sup>417</sup> Ferguson MK, Lee E, Skinner DB, et al. Selective operative approach for diagnosis and treatment of anterior mediastinal masses. *Ann Thorac Surg* 1987;44:583-586.
- <sup>418</sup> Legg MA, Brady WJ. Pathology and clinical behaviour of thymomas. A survey of 51 cases. *Cancer* 1965;18:1131-1144.
- <sup>419</sup> Sawyers JL, Foster JH. Surgical treatment of thymomas. *Arch Surg* 1968;96:814-817.
- <sup>420</sup> Bergh NP, Gatzinsky P, Larsson S, et al. Tumors of the thymus and thymic region. I. Clinicopathological studies on thymomas. *Ann Thorac Surg* 1978;25:91-98.
- <sup>421</sup> Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, et al. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981;48:2485-2493.
- <sup>422</sup> Yamakawa Y, Masaoka A, Hashimoto T, et al. A tentative tumor-node-metastasis classification of thymoma. *Cancer* 1991;68:1984-1987.
- <sup>423</sup> Maggi G, Casadio C, Cavallo A, et al. Thymoma: results of 241 operated cases. *Ann Thorac Surg* 1991;51:152-156.
- <sup>424</sup> Shimizu N, Moriyama S, Aoe M, et al. The surgical treatment of invasive thymoma: resection with vascular reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:414-420.
- <sup>425</sup> Nakahara K, Ohno K, Hashimoto J, et al. Thymoma: results with complete resection and adjuvant postoperative irradiation in 141 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95:1041-1047.
- <sup>426</sup> Kaiser LR. Thymoma: the use of minimally invasive resection techniques. *Chest Surg Clin N Am* 1994;4:185.

- <sup>427</sup> Ciernik IF, Meier U, Lutolf UM. Prognostic factors and outcome of incompletely resected invasive thymoma following radiation therapy. *J Clin Oncol* 1994;12:1484.
- <sup>428</sup> Jackson MA, Ball DL. Post-operative radiotherapy in invasive thymoma. *Radiother Oncol* 1991;21:77-82.
- <sup>429</sup> Urgesi A, Monetti U, Rossi G, et al. Role of radiation therapy in locally advanced thymoma. *Radiother Oncol* 1990;19:273-280.
- <sup>430</sup> Tomiak M, Evans WK. The role of chemotherapy in invasive thymoma: a review of the literature and considerations for future clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 1993;15:113.
- <sup>431</sup> Bonami PD, Finkelstein D, Aisner S, Ettinger D. EST 2582 phase II trial of cisplatin in metastatic or recurrent thymoma. *Am J Clin Oncol* 1993;16:342.
- <sup>432</sup> Fornasiero A, Daniele O, Ghiotto C, et al. Chemoterapy of invasive thymoma. *J Clin Oncol* 1990;8:1419-1423.
- <sup>433</sup> Curran WJ Jr, Kornstein MJ, Brooks JJ, et al. Invasive thymoma: The role of mediastinal irradiation following complete or incomplete resection. *J Clin Oncol* 1988;6:1722-1727.
- <sup>434</sup> Haniuda M, Morimoto M, Nishimura H, et al. Adjuvant radiotherapy after complete resection of thymoma. *Ann Thorac Surg* 1992;54:311-315.
- <sup>435</sup> Loehrer PJ, Pérez CA, Roth LM, et al. Chemoterapy for advanced thymoma: preliminary results of an intergroup study. *Ann Intern Med* 1990;113:520-524.
- <sup>436</sup> Kirschner PA. Reoperation for thymoma: a report of 23 cases. *Ann Thorac Surg* 1990;49:550-554.
- <sup>437</sup> Tandan R, Taylor R, DiCostanzo DP, et al. Metastasizing thymoma and myasthenia gravis: favorable response to glucocorticoids after failed chemotherapy and radiation therapy. *Cancer* 1990;65:1286-1290.
- <sup>438</sup> Wilkens EW Jr, Grillo HC, Scannell JG, et al. Role of staging in prognosis and management of thymoma. *Ann Thorac Surg* 1991;51:888-892.
- <sup>439</sup> Shamji F, Pearson FG, Todd TRJ, et al. Results of surgical treatment for thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;87:43-46.
- <sup>440</sup> Wick MR. Assessing the prognosis of thymomas. *Ann Thorac Surg* 1990;50:521-522.
- <sup>441</sup> Shimosato Y. Controversies surrounding the subclassification of thymoma. *Cancer* 1994;74(2):542-544.

- <sup>442</sup> Hohlfeld, R. Myasthenia Gravis and thymoma: paraneoplastic failure of neuromuscular transmission. *Lab Invest* 1990;62: 241-243.
- <sup>443</sup> Willcox N. The third Euromyasthenia Conference: Meeting report and update on myasthenia research. *Autoimmunity* 1992;11:209-212.
- <sup>444</sup> Morris CS, Esiri MM, Marx A, et al. Immunocytochemical characteristics of small cell lung carcinoma associated with the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Am J Pathol* 1992;140:839-845.
- <sup>445</sup> Chan WC, Zataari CS, Tabei S, et al. Thymoma: An immunohistochemical study. *Am J Pathol* 1984;82:160-166.
- <sup>446</sup> Wekerle H, Ketelsen UP. Thymic nurse cells-Ia bearing epithelium involved in T-lymphocyte differentiation?. *Nature* 1980;283:402-404.
- <sup>447</sup> Monden Y, Nakahara K, Kagotani K, et al. Myasthenia gravis with thymoma: Analysis of and postoperative prognosis for 65 patients with thymomatous myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1984;38:46-52.
- <sup>448</sup> Evoli A, Batocchi AP, Provenzano C, et al. Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis: report on 247 patients. *J Neurol* 1988;235:272-276.
- <sup>449</sup> Monden Y, Uyama T, Nakahara K, et al. Clinical characteristics and prognosis of myasthenia gravis with other autoimmune diseases. *Ann Thorac Surg* 1986;41:189-192.
- <sup>450</sup> Müller-Hermelink HK, Marx A, Kirchner T. Thymus. En: Damjanov I, Lindner J (eds) *Anderson's Pathology*. 10<sup>th</sup> edn. Mosby Year-Book, St.Louis, 1996;1218-1243.
- <sup>451</sup> Willcox N. Myasthenia gravis. *Curr Opin Immunol* 1993;5:910-917.
- <sup>452</sup> Conti-Tronconi BM, McLane KE, Raftery MA, et al. The nicotine acetylcholine receptor: structure and autoimmune pathology. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 1994;29:69-123.
- <sup>453</sup> Shimosato Y. Morphological and clinical aspects of non-organotypic thymic epithelial tumors (category II malignant thymomas of Levine and Rosai). En: Marx A, Müller-Hermelink HK (eds) *Thymic epithelial tumors. Pathology, biology, treatment*. Plenum Press. London, 1996.
- <sup>454</sup> Nenninger R, Schultz A, Wilisch A, et al. Abnormal T cell maturation in myasthenia gravis-associated thymomas. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1996;80:256-260.

- 
- <sup>455</sup> Mygland A, Aarli JA, Matre R, et al. Ryanodine receptor antibodies related to severity of thymoma associated myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;75:384-386.
- <sup>456</sup> Mygland A, Kuwajima G, Mikoshiba K, et al. Thymomas express epitopes shared by the ryanodine receptor. *J Neuroimmunol* 1995;62:79-83.
- <sup>457</sup> Gattenlöhner S, Brabletz T, Schultz A, et al. Cloning of a cDNA coding for the acetylcholine receptor alpha-subunit from a thymoma associated with Myasthenia gravis. *Thymus* 1994;23:103-113.
- <sup>458</sup> Kornstein MJ, Asher O, Fuchs S. Acetylcholine receptor alpha-subunit and myogenin mRNAs in thymus and thymomas. *Am J Pathol* 1995;146:1320-1324.
- <sup>459</sup> Siara J, Rüdell R, Marx A. Absence of acetylcholine induced current in epithelial cells from thymus glands and thymomas of myasthenia gravis patients. *Neurology* 1991;41:128-131.
- <sup>460</sup> Marx A, Wilisch A, Schultz A, et al. Expression of neurofilaments and of a titin epitope in thymic epithelial tumors. *Am J Pathol* 1996;148:1839-1850.
- <sup>461</sup> Marx A, Kirchner T, Greiner A, et al. Neurofilament epitopes in thymoma and anti-axonal autoantibodies in myasthenia gravis. *Lancet* 1992;339:707-708.
- <sup>462</sup> Ponseti JM. Miastenia Gravis y Timoma. *Rev Neurol* 1975;13:279-287.
- <sup>463</sup> Monreal M, Rey G, Escribano JC, Foz M, Ponseti JM. Miastenia Gravis, Timoma e hipertiroidismo. 1978;71:350-353.
- <sup>464</sup> McCart JA, Gaspar L, Inculet R, Casson AG. Predictors of survival following surgical resection of thymoma. *J Surg Oncol* 1993;54:233-238.
- <sup>465</sup> Buenaventura I, Ponseti JM, Arnau E, Matias Guiu J, Codina A. High-dose intravenous immunoglobulin in the management of Myasthenia Gravis. *Arch Intern Med* 1987;147:207.
- <sup>466</sup> Fort JM, Ponseti JM. Altas dosis de globulina gamma intravenosa en el tratamiento de la Miastenia Gravis. *Med Clin (Barc)* 1988;91:325-328.
- <sup>467</sup> Ponseti JM, Fort JM, Vicens C, López Cano M, Armengol M. Preoperative medical therapy with high dose intravenous gammglobulin in Myasthenia Gravis. *Br J Surg* 1994; 81(S1):64.
- <sup>468</sup> Ho FCS, Fu KH, Lam SY, et al. Evaluation of a histogenetic classification for thymic epithelial tumours. *Histopathology* 1994;25:21-29.



- 
- <sup>469</sup> Pescarmona E, Rendina EA, Venuta F, et al. Analysis of prognostic factors and clinicopathological staging of thymoma. *Ann Thorac Surg* 1990;50:534-538.
- <sup>470</sup> Wilkins KB, Sheikh E, Green R, et al. Clinical and Pathologic predictors of survival in patients with thymoma. *Ann Surg* 1999;230 (4):562-574.
- <sup>471</sup> Batata MA, Martini N, Huvos AG, et al. Thymomas: clinicopathologic features, therapy, and prognosis. *Cancer* 1974;34:389-396.
- <sup>472</sup> Bulkley GB, Bass KN, Stephenson GR, et al. Extended cervicomedial thymectomy in the integrated management of myasthenia gravis. *Ann Surg* 1997;226:324-335.
- <sup>473</sup> Monden Y, Nakahara K, Ioka S, et al. Recurrence of thymoma: clinicopathological features, therapy, and prognosis. *Ann Thorac Surg* 1985;39:165-169.
- <sup>474</sup> Tsuchida M, Yamato Y, Souma T, Yoshiya K, Watanabe T, Aoki T, Hayashi J. Efficacy and safety of extended thymectomy for elderly patients with myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1999;67(6):1563-1567.
- <sup>475</sup> Okumura M, Miyoshi S, Takeuchi Y, Yoon HE, Minami M, Takeda SI, Fujii Y, Nakahara K, Matsuda H. Results of surgical treatment of thymomas with special reference to the involved organs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117(3):605-613.
- <sup>476</sup> De Assis JL, Zambon AA, Souza PS, Marchiori PE. Myasthenia Gravis and Thymoma. Evaluation of 41 patients. *Arq Neuropsiquiatr* 1999;57(1):6-13.
- <sup>477</sup> Bril V, Kojic J, Dhanani A. The long-term clinical outcome of myasthenia gravis in patients with thymoma. *Neurology* 1998;51(4):1198-1200.
- <sup>478</sup> Grob D, Brunner NG, Namba T. The natural course of myasthenia gravis and effect therapeutic measures. *Ann NY Acad of Scien* 1981;377:652-669.
- <sup>479</sup> Cohen MS, Younger D. Aspects of the natural history of myasthenia gravis: crisis and death. *Ann NY Acad of Scien* 1981;377:670-677.
- <sup>480</sup> Oosterhuis HJ. Observations of the natural history of myasthenia gravis and the effect of thymectomy. *Ann NY Acad of Scien* 1981;377:678-690.
- <sup>481</sup> Levy Y, Afek A, Sherer Y, Bar-Dayyan Y, Shibi R, Kopolovic J, Shoenfeld Y. Malignant thymoma associated with autoimmune diseases: a retrospective study and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28(2):73-79.
- <sup>482</sup> Gripp S, Hilgers K, Wurm R, Schmitt G. Thymoma: prognostic factors and treatment outcomes. *Cancer* 1998;83(8):1495-1503.

- 
- <sup>483</sup> Cosi V, Romani A, Lombardi M, Raiola e, Bergamaschi R, Piccolo G, Citterio A, Berzuini C. Prognosis of Myasthenia Gravis: a retrospective study of 380 patients. *J Neurol* 1997;244(9):548-555.
- <sup>484</sup> Li Z, Cui Y, Zhang Z, Ji Z, Fei L, Liu W. Analysis of thymoma excision in patients with myasthenia gravis. *Chin Med J Engl* 1996;109(12):946-948.
- <sup>485</sup> Lee WS, Heo DS, Bang YJ, Lee KS, Ahn JS, Jung CV, Han SK, Sung SW, Kim JH, Shim YS, Park CI, Kim NK. Prognostic factors of patients with thymoma. *Korean J Intern Med* 1996;11(1):40-49.
- <sup>486</sup> Regnard JF, Magdeleinat P, Dromer C, Dulmet E, de Montpreville V, Levi JF, Lévassieur P. Prognostic factors and long-term results after thymoma resection: a series of 307 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112 (2):376-384.
- <sup>487</sup> Pandit L, Rao SN. Thymomatous myasthenia gravis. *J Assoc Physicians India* 1995;43 (8):543-545.
- <sup>488</sup> Ponseti JM. Contribución al estudio de la Miastenia Gravis. Valor de la espirometría como índice de recuperación. Tesis doctoral (Dirección: Prof. Balibrea Cantero). Universidad Autónoma de Barcelona, 1976.
- <sup>489</sup> Verley JM, Hollmann KH. Thymoma. A comparative study of clinical stages, histologic features, and survival in 200 cases. *Cancer* 1985;55:1074-1086.
- <sup>490</sup> Blumberg D, Port JL, Weksler B. Thymoma: a multivariate analysis of factors predicting survival. *Ann Thorac Surg* 1995;60:908-914.
- <sup>491</sup> Espin E. Preparación preoperatoria para la timectomía en la miastenia gravis. Influencia de la fracción S7 de la IgG. Tesis doctoral (Dirección: Prof. Armengol Carrasco y JM Ponseti Bosch). Universidad autónoma de Barcelona, 1999.
- <sup>492</sup> Marx A, Müller-Hermelink HK. From basic immunobiology to the upcoming WHO-clasificación of tumors of the thymus. The Second Conference on Biological and Clinical Aspects of Thymic Epithelial Tumors and related recent developments [editorial]. *Pathol Res Pract* 1999;195(8):515-533.
- <sup>493</sup> Müller-Hermelink HK, Marx A. Pathological aspects of malignant and benign thymic disorders. *Ann Med* 1999;31,Suppl 2:5-14.
- <sup>494</sup> Lardinois D, Rechsteiner R, Lang RH, Gugger M, Betticher D, Von Briel C, Krueger T, Ris HB. Prognostic relevance of Masaoka and Müller-Hermelink classification in patients with thymic tumors. *Ann Thorac Surg* 2000;69 (5):1550-1555.
- <sup>495</sup> Thomas CR, Wright CD, Loehrer PJ. Thymoma: state of the art. *J Clin Oncol* 1999;17 (7):2280-2289.

- <sup>496</sup> Lara PN Jr. Malignant Thymoma: current status and future directions. *Cancer Treat Rev* 2000;26(2):127-131.
- <sup>497</sup> Yoneda S, Kawahara K, Okabayashi K, Shiraishi T, Iwasaki A, Shirakusa T, Khono J, Kikuchi M. Evaluation of the malignant grade of thymic epithelial tumors according to the epithelial subclassification. *Sug Today* 2000;30 (1):43-48.
- <sup>498</sup> Aarli JA. Late-onset myasthenia gravis: a changing scene. *Arch Neurol* 1999;56(1):25-27.
- <sup>499</sup> Otto TJ, Strugalska H. Surgical treatment for myasthenia gravis. *Thorax* 1987;42:199-204.
- <sup>500</sup> Whooley BP, Urschel JD, Antkowiak JG, Takita H. A 25 year thymoma treatment review. *J Exp Clin Cancer Res* 2000;19(1):3-5.
- <sup>501</sup> Cañizares MA, Arnau A, Alberola A, Perez A, Hostalet F, Montalva E, Martin E, Canto A. Thymoma. A retrospective study. *Arch Bronconeumol* 1999;35 (7):324-328.
- <sup>502</sup> Langelfeld J, Graeber GM. Current management of thymoma. *Surg Oncol Clin N Am* 1999;8(2):327-339.
- <sup>503</sup> Turani E, Szathmary I, Molnar J, Szobor A. Myasthenia Gravis: prognostic significance of clinical data in the prediction of post-thymectomy respiratory crises. *Acta Chir Hung* 1992-93;33(3-4):353-360.