

11233
2e)
1



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios Superiores
Curso de Especialización en Neurología
Hospital 20 de Noviembre I.S.S.S.T.E.

TIMECTOMIA EN MIASTENIA GRAVIS. PRESENTACION DE 12 CASOS Y REVISION DE LA LITERATURA.

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA
Que para obtener el grado de:
ESPECIALISTA EN NEUROLOGIA
P r e s e n t a :
MA. VICTORIA GRANADOS RIOS

México, D. F.

1980

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE.

	Página.
I. - Introducción.	4
II. - Definición.	4
II. 1 Frecuencia.	4
II. 2 Edad y sexo.	4
III. - Fisiopatología.	4
III. 1 Función neuromuscular.	5
III. 2 Timo y Miastenia	9
III. 3 Miastenia y otras enfermedades Inmunológicas.	12
III. 4 Miastenia y antígenos HLA.	13
IV. - Cuadro clínico.	14
IV. 1 Clasificación de Osserman.	15
IV. 2 Formas clínicas.	16
IV. 3 Crisis miasténicas.	20
V. - Pruebas diagnósticas.	22
V. 1 Prueba de Marie Walker	22
V. 2 Prueba de Tensilón	22
V. 3 Electromiografía	23
V. 4 Otros estudios.	23
VI. - Diagnóstico diferencial.	25
VI. 1 Síndrome de Eaton Lambert	25
VI. 2 Alteraciones neuróticas	25
VI. 3 Neuropatías.	26
VI. 4 Enfermedades mionáticas.	26
VI. 5 Miscelánea.	26
VI. 6 Drogas contraindicadas.	27
VII. - Tratamiento.	28
VII. 1 Medidas generales.	29
VIII. Drogas anticolinérgicas.	30
VIII. 1 Drogas anticolinérgicas comunemente usadas.	33
VIII. 2 Respuesta a tratamiento y mortalidad.	34

IX. - Timectomía.	
IX. 1 Antecedentes.	35
IX. 2 Indicaciones	35
IX. 3 Contraindicaciones.	37
IX. 4 Valoración preoperatoria	38
IX. 5 Vía de abordaje.	39
IX. 6 Cuidados posoperatorios.	39
IX. 7 Hallazgos.	40
IX. 8.1 Hiperplasias.	41
IX. 8. 2 Tumores	42
A) - Benignos	43
B) - Malignos.	43
	45
IX. 9 Inicio de Miastenia despues de timectomia.	49
IX. 10 Resultados.	51.
X. - Terapia Corticoesteroides.	
X. 1 Indicaciones.	51
X. 2 Contraindicaciones	53
X. 3 Administración	54
	54
XI. - Inmunosupresores.	55
XII. - Manejo de pacientes con Miastenia Gravis.	55
XIII. - Casos estudiados.	57
XIV. - Material y métodos.	83
XV.- Selección de pacientes.	89
XVI. - Discusión.	94
XVII. - Conclusiones.	101
XVIII. - Bibliografía.	103

INTRODUCCION.

La Miastenia Gravis es una enfermedad que ha interesado a los médicos desde que fué descrita en 1572 por Thomás Willis, quién la definió como una enfermedad caracterizada por debilidad y fatigabilidad fácil de diversos grupos musculares que preferentemente afecta los faciales, oculomotores, laríngeos, faríngeos y respiratorios.

Desde la primera descripción se han hecho importantes avances acerca del conocimiento de la enfermedad y las bases fisiopatológicas que permiten un manejo racional de esta alteración. Actualmente se acepta como enfermedad autoinmune pero existen aún puntos que no han sido suficientemente aclarados.

Su evolución es caprichosa en cuanto a presentación, afectación muscular y agravaciones. Esta enfermedad no obedece a ninguna regla y parece tener relación de naturaleza actualmente desconocida con el timo, ya que se han observado mejorías con la timectomía aunque esto no siempre es la regla.

Se acepta actualmente que la lesión esta a nivel de placa neuromuscular, algunos autores reportan como defecto de la sensibilidad del músculo estriado a la acetil colina, otros como un defecto en la síntesis de acetil colina o bien que existe un exceso de colinesterasa que al inhibir la liberación de acetil colina

produce debilidad muscular. Para la Miastenia sería la consecuencia de que en el timo se produzca proteína anormal que funciona como autoanticuerpo antimuscarínico. Se han encontrado estos anticuerpos fijos en músculos esqueléticos.

Es la razón por la cual la Miastenia podría incluirse en el cuadro de autoinmunización y autosensibilización.

Que el timo miasténico tiene una relación autoinmune se funda en los hechos clínicos, por la frecuente asociación con otras enfermedades autoinmunes como son : Poliartritis, Asma, LES, Tiroiditis, Polimiositis, Anemia Aplástica, etc. Si el timo segregara alguna sustancia tóxica de tipo antimuscarínico que fuera la causa de la Miastenia, esto no concuerda con la localización de la debilidad muscular, que generalmente esta a nivel de los ojos, laringe, respiratorios y muy raramente extendida a la totalidad del cuerpo. Tampoco concuerda con la teoría de la toxicidad el hecho de que los extractos de timo procedentes de enfermos miasténicos no produzcan una Miastenia experimental. Si explicaría el origen tóxico tífico de la Miastenia el hecho de que la mujer miasténica mejora durante el embarazo, posiblemente el feto neutralizaría parte de esta toxina y también esta de acuerdo con la teoría tóxica - el dato de que el 40 - 50 % de los timomas se acompañan de Miastenia.

Los autores que defienden la no participación del timo en la Miastenia se funda en parte en el alto porcentaje de miasténicos

que no mejoran con la timectomía, esto podría explicarse porque después de la timectomía quedarían otros elementos del sistema reticulo-endotelial (bazo, nódulos linfáticos etc.) que podrían continuar produciendo anticuerpos antimuscarínicos.

Actualmente esto es un tema de controversia ya que permanecen puntos por aclarar, en esta enfermedad, sobre todo acerca del tratamiento. El quirúrgico parece ser el electivo; existe gran número de reportes acerca de la mejoría que se obtiene con este tratamiento cuando ha fracasado el tratamiento médico.

En el presente estudio se hace referencia a los conceptos clínicos de la Miastenia Gravis, desde su definición, fisiopatología cuadro clínico y diagnóstico diferencial. Se hace énfasis en lo referente al tratamiento y se presenta la experiencia del Servicio de Neurología del Hospital 20 de Noviembre en pacientes miasténicos manejados con timectomía y el resultado del seguimiento.

II. DEFINICION.

El término Miastenia viene del Griego Mys = músculo, Astheneia = debilidad y Gravis viene del latín Gravis = pesado.

La Miastenia Gravis es una enfermedad neuromuscular manifestada por debilidad y fatigabilidad de músculos voluntarios. (1)

II. 1 FRECUENCIA.

La incidencia es de 1/20,000 - 25,000 habitantes. (2).

La prevalencia se estima entre 2:10 por 100,000 habitantes con un 20% de casos que tienen su inicio después de los 20 años de edad. (3)

II. 2 EDAD DE INICIO Y SEXO.

La edad de inicio es bimodal en distribución. El primer modo es comprendido predominantemente por mujeres jóvenes en la edad de 20 años (relación mujer/hombre 3:1) y la hiperplasia de timo es eventualmente demostrable en una proporción significativa en este grupo; el segundo modo consiste predominantemente por hombres viejos quienes tienen una alta probabilidad de timoma (relación hombre/mujer 3:1).

III. FISIOPATOLOGIA.

III. 1. FUNCION NEUROMUSCULAR.

La acetil colina es un neurotransmisor sintetizado en nervios --

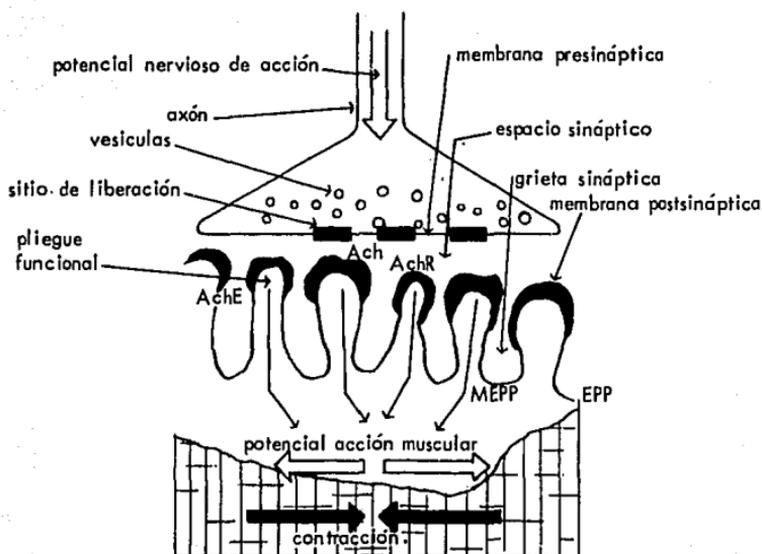
motores y almacenado en vesículas en el axón terminal, cada vesícula o "quantum" contiene aproximadamente 10,000 moléculas de acetilcolina. La eliminación del contenido de éstas vesículas se efectúa por un proceso de exocitosis, la acetilcolina es liberada dentro del espacio sináptico y difundido a través de 200 Å .

Los sitios de liberación están situados en áreas opuestas directamente en donde hay altas concentraciones de receptores de acetilcolina en la membrana postsináptica. Cuando la acetilcolina se combina con su receptor existe aumento transitorio en la permeabilidad de la membrana postsináptica de sodio y potasio con una generación de potencial de despolarización eléctrica. Una vesícula de acetilcolina -- puede ser liberada espontáneamente dando lugar a una despolarización local de placa terminal de pequeña amplitud que se ha llamado potencial miniatura de placa terminal. Si se libera un gran número de --- "cuartas" (aproximadamente 150-200) da lugar a un potencial de placa terminal. Este potencial de placa terminal es suficiente para desencadenar un potencial de acción en músculo y una contracción muscular, el proceso tarda milisegundos y se termina cuando la acetilcolina es removida por difusión o hidrólisis fuera de la función neuromuscular, en parte por la acción de la enzima acetilcolinesterasa.

La amplitud de despolarización depende del número de moléculas de acetilcolina que interactúan con moléculas del receptor. Solo una pequeña fracción de 30-40 millones de receptores por función neuromuscular son activados a un tiempo (1)

fig. 1

FUNCION NEUROMUSCULAR NORMAL



Ach acetilcolina.

AchE acetilcolinesterasa.

AchR receptor acetilcolina.

EPP potencia de placa terminal.

MEPP potencia de placa terminal miniatura.

Los músculos de miasténicos muestran un 70-80 % de reducción en número de receptores de acetil colina, se supone que la disminución de receptores de acetil colina puede acontecer por el defecto en la transmisión.

La figura I muestra la función neuromuscular normal.

Se ha postulado que en la Miastenia Gravis existe un defecto en la sensibilidad del músculo estriado a la acetil colina, pero también parece existir un defecto en la síntesis de la acetil colina.

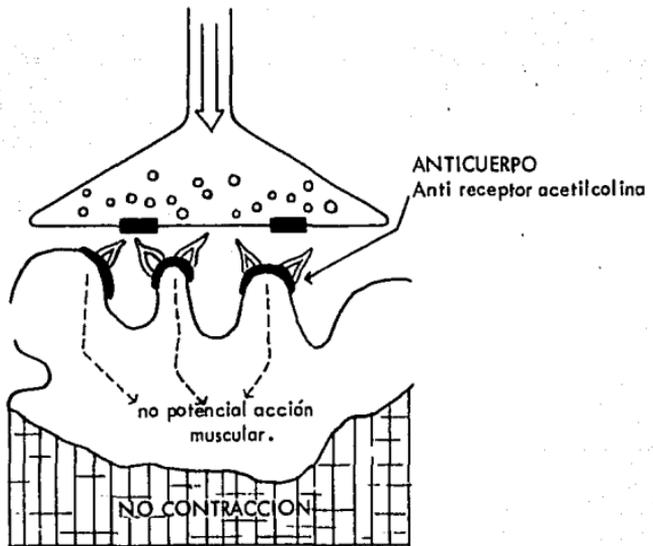
Se han detectado títulos de anticuerpos específicos de receptores para acetil colina y se ha encontrado que 87% de pacientes con -- Miastenia Gravis su presencia no parece estar correlacionada con edad, sexo, terapia esteroidea o duración de síntomas. Los pa-- cientes con Miastenia Ocular pura tuvieron bajos títulos de anti-- cuerpos y los mayores títulos se observaron en pacientes con Timoma.

Existen evidencias de que los anticuerpos anti-receptores de -- acetil colina bloquean el sitio activo a receptor de protefna y ace-- leran la degradación. (4).

La figura 2 muestra la alteración en la Miastenia.

fig. 2

FUNCION NEUROMUSCULAR MIASTENICO



III. 2. TIMO Y MIASTENIA.

El timo es un órgano de origen epitelial compuesto en su parte cortical de timocitos y linfocitos y en su parte medular de células epiteliales que al agruparse algunas de ellas forman los corpúsculos de Hassal; la proporción de esta estructura varía en gran medida de -- unos casos a otros. (5)

Normalmente el timo involuciona pero no desaparece totalmente y tiene tardíamente en su composición mayor cantidad de grasa, disminución de linfocitos y atrofia epitelial, transformándose ésta última con el tiempo en tejido conectivo.

La mayor parte de éste órgano se halla en el tórax inmediatamente por detrás del mango esternal, su parte superior penetra en el cuello, cada lóbulo tienen forma alargada hay uno a cada lado pero se superponen a nivel de la línea media.

El timo al nacimiento pesa entre 10 -15 gramos, en la pubertad llega a pesar hasta 30 gramos, de ahí en adelante su peso disminuye lentamente pero conserva todavía un tamaño importante en los individuos de mayor edad.

Existe confusión en diferencial un agrandamiento tímico o hiperplasia de una neoplasia de timo. Se observan a veces falsos aumentos tímicos ocasionados por diferentes estados patológicos, se ha comprobado que el timo aumenta de tamaño en presencia de tirotoxicosis y en los animales adrenalectomizados. En sentido contrario se ha visto una reducción del timo después de la pubertad y con la administración de ACTH.

El timo parece participar en la función inmunológica a través del estímulo neonatal de la linfopoyesis y de su maduración de los linfocitos. Los linfocitos formados en el timo tienen una vida - corta de varios días, en contraste con los linfocitos formados en otros órganos que son de vida larga, siendo estos los encargados de las reacciones inmunológicas, los linfocitos tímicos en contacto con los antígenos se transforman en linfocitos de vida larga, de aquí la importancia del timo en el proceso inmunitario.

Otra posible función del timo es su participación en el crecimiento del organismo, el desarrollo gonadal, maduración sexual y varias alteraciones endocrinas y una posible inhibición de la carcinogénesis. (5)

El timo normal contiene células mieloides que imparten algunas características de músculo estriado, incluyendo la presencia de receptor de superficie de acetil colina. Una infección o proceso neoplásico, inflamatorio en la glándula induce linfocitos intrínsecos y produce anticuerpos receptores a acetil colina en músculo esquelético periférico.

La asociación de Miastenia Gravis con anomalías del Timo ha sido reconocida desde 1901; se ha estimado que entre 8 y 15 % de pacientes con Miastenia Gravis tienen Timoma. (6)

Las anomalías tímicas observadas son:

a). - Hiperplasia tímica en un 65% de casos de Miastenia, esta hiperplasia tímica se caracteriza por la presencia de centros germinativos, estos centros germinativos son casi carac-

terfísticos de la Miastenia Gravis pues aunque se puede encontrar en la Enfermedad de Basedow y en la Enfermedad de Addison no suele observarse en sujetos normales.

b). - Tumores de Timo. La aparición de un timoma en la --
M^lastenia parece suceder en el curso evolutivo de ésta, no encon-
trándose en su fase precoz, de aquí se deduce la importancia de
la timectomía en los casos de M^lastenia sin tumor dados los ma-
los resultados en general de la timectomía en los casos de timo-
ma y miastenia. Su frecuencia varía mucho de unos autores a
otros, aproximadamente 10 %.

La relación del timo, Miastenia Gravis y otras enfermedades
inmunitarias todavía no está clara científicamente, aunque sí se
ha visto una relación estadística. Si bien es cierto que la ex-
tirpación del timo en personas normales no parece producir
ningún efecto nocivo, la resección del timo en pacientes mias-
ténicos conlleva en muchos casos una mejoría y a veces una cu-
ración. La acción del timo en la transmisión sináptica de la
placa neuromuscular en la Miastenia Gravis parece ser por me-
canismo inmunitario . (7)

En 1968 Goldstein aisló en el timo de ternera una substancia,
la timina que era capaz de producir una enfermedad miasténi-
ca en el animal de laboratorio (8) . Asimismo se ha compro-
bado que los hijos de madres miasténicas tienen un periodo --
posnatal asintomático, posiblemente por la presencia de anti-

cuerpos que han traspasado la placenta (IgG) para después adquirir la Miastenia Gravis y que los hijos de madres miasténicas timectomizadas no padecen de Miastenia Gravis, como hecho paradójico se ha comprobado que en algunos casos timectomizados por enfermedad inmunitaria o por timoma sin Miastenia adquieren la Miastenia Gravis. (9)

Se ha visto que los centros germinales que a veces se presenta en los timos de la Miastenia Gravis recuerdan los observados en Tiroiditis de Hashimoto.

Se ha propuesto que la Miastenia Gravis como enfermedad autoinmune en que la característica es un defecto en la transmisión neuromuscular resultado de bloqueo parcial de receptores de acetil colina por un anticuerpo circulante, con participación del timo.

III. 3. MIASTENIA Y OTRAS ENFERMEDADES.

La asociación de Miastenia Gravis con procesos autoinmunes es mas alta que en la población general. Se ha reportado la asociación de Miastenia Gravis y Enfermedad Tiroidea (10), el Hipertiroidismo e Hipotiroidismo estan representados en este grupo en cerca de 15% sobre todo en pacientes jóvenes.

También se ha reportado la asociación de Tiroiditis, Miastenia Gravis y Púrpura Trombocitopénica por Segal y Wintraub (11), ellos sugieren que esta asociación puede ser debida a un mecanismo patogénico secundario a un defecto en respuesta inmunológica. (12)

También se ha reportado la asociación de Anemia Perniciosa y Tiroiditis de Hashimoto (13). Se ha considerado una alteración genética y la asociación de antígenos HLA ya que se ha demostrado HLA B8 en un 70% de pacientes con Púrpura Trombocitopénica la cual se asocia con Miastenia Gravis y un 45% HLA B12. (14)

Se han encontrado anticuerpos circulantes en aproximadamente el 20 al 40 % de pacientes los cuales son: 35% tiroglobulinas, 5 - 6% factor reumatoide (7) Los anticuerpos antimúsculo pueden demostrarse en 23% y anticuerpos antinúcleo en 15%. (15)

Los anticuerpos receptores de acetil colina pueden ser una prueba útil en el diagnóstico. (16)

III. 4. MIASTENIA Y HLA.

La inexplicable frecuencia de ciertos tipos de antígenos de HLA en ciertos grupos de miasténicos sugieren una predisposición genética sobre todo el HLA A1 B8 DW3 (21).

Datos de estudio indican que los pacientes jóvenes miasténicos con glándula tímica hiperplásica llevan HL A8, Hombres viejos con Miastenia y Timoma tienen una alta incidencia de anticuerpos antimúsculo y muestran una alta frecuencia de HL A3 y HL A2 y menos frecuente HL A8. La presencia de HL A8 es mas característico de mujeres de mas de 35 años que sufren de esta enfermedad, 60 80% tienen HLA B y I, los cuales son asociados con un aumento en el rechazo a trasplantes en otros estudios. (17) (15)

IV. CUADRO CLINICO.

El primer síntoma común de Miastenia Gravis es la debilidad de músculos oculares, el 60% de los pacientes tienen visión doble o ptosis palpebral al principio y la cifra aumenta en el curso de la enfermedad. La debilidad facial, dificultad para la masticación deglución y lenguaje que se presentan en aproximadamente 65% de los casos son manifestaciones típicas de afección bulbar.

La debilidad de cuello y musculatura de brazos es frecuente y en ocasiones en forma asimétrica. Los músculos diafragmáticos y respiratorios pueden estar afectados y la disnea es un síntoma de inadecuada ventilación.

Las características de la Miastenia Gravis incluyen :

- a). - fatiga rápida con ejercicio.
- b). - variabilidad diurna, como es disminución de fuerza en el curso del día.

La ptosis palpebral puede ser asimétrica y estar asociada con debilidad del orbicular, las respuestas pupilares pueden estar conservadas o verse alteradas (22).

Una clasificación clínica de Miastenia Gravis propuesta por Osserman en 1958 ha sido de valor considerable en la planeación, evaluación y alternativas terapéuticas y es la siguiente:

CLASIFICACION CLINICA DE LA MIASTENIA GRAVIS.
(Según Osserman)

Grado I	Forma ocular.
Grado II-A	Forma generalizada moderadamente severa con síntomas oculares.
Grado II-B	Forma generalizada moderadamente severa con afectación bulbar.
Grado III	Forma grave y aguda que se desarrolla en semanas o meses. Afectación bulbar importante.
Grado IV	Forma tardía con severa afectación bulbar.

IV. 2 FORMAS CLINICAS.

Existen reportes de varias formas clínicas en la infancia y entre ellas se describen: (3)

A.) MIASTENIA JUVENIL. Este término se ha usado en todas las formas que se presentan en la infancia, pero se aplica a casos que son similares a la forma clínica del adulto.

El primer síntoma se observa después de 1 año de edad, el 75% de casos comienzan después de los 10 años, las mujeres se afectan más que los hombres, los síntomas iniciales son ptosis unilateral o bilateral y/o diplopia, en otros casos existe debilidad generalizada en los dos primeros años de la enfermedad. En algunos niños la debilidad esta limitada a músculos extraoculares y progresa hasta alterar los músculos de la expresión facial. Puede observarse disartria, disfagia, dificultad para masticar y fatigabilidad de los músculos esqueléticos.

De todos los miasténicos juveniles aproximadamente 20 % tienen una remisión espontánea completa. La forma fulminante aguda de miastenia ha sido descrita en niños en edades de 2 a 10 años, en quienes una crisis respiratoria es el inicio de la enfermedad; estos niños sin historia previa de Miastenia muestran una parálisis bulbar progresiva, disnea y cianosis en 24 horas. Frecuentemente el síndrome facilmente se confunde con Polio-mielitis Bulbar o Síndrome de Guillain Barré. Los anticolinésterásicos tienen un efecto dramático.

B) MIASTENIA EN EL RECIEN NACIDO.

Miastenia Neonatal Transitoria. En 1942 Strickroot y cols (18) describieron el caso de un recién nacido de madre miasténica, el cual desarrolló debilidad generalizada en el tercer día de vida y murió de Insuficiencia Respiratoria en el 7o. día. Posteriormente se determinó que la incidencia de este síndrome en niños recién nacidos de madres miasténicas es de 12%. Todas las madres tenían Miastenia generalizada.

En la comunicación inicial el inicio de síntomas se presentó el tercer día, pero se ha demostrado que el 78% de niños, la debilidad se presenta el primer día, unas horas después del nacimiento. La duración media de síntomas es de 18 días con un rango de 5 - 47 días. (3)

La manifestación clínica más común es dificultad en la alimentación. La debilidad generalizada e hipotonía están presentes en 69 % y pueden ser de suficiente magnitud para causar dificultad respiratoria. El llanto débil y expresión facial débil se presenta en 50 - 60 % de niños pero la limitación de movimientos oculares y ptosis se presentan solamente en 15%. La muerte ocurre -- cuando no se establece un adecuado tratamiento. Las autopsias revelan atelectasias pulmonares, congestión y obstrucción bronquial.

El diagnóstico se confirma por la inyección intramuscular o subcutánea de cloruro de Edrofonio 0.1 mg.

El manejo terapéutico de Miastenia Neonatal se dirige al mantenimiento de la respiración ya que la debilidad remite espontáneamente. En los casos graves deben usarse anticolinesterásicos. En 20% de los casos los síntomas son leves y la terapia es innecesaria.

C) MIASTENIA CONGENITA.

Este síndrome fué descrito por Bowman y más tarde elaborado por Levin (19). Los síntomas comunes son:

1. - Ausencia de Miastenia en la madre pero tendencia a la ocurrencia en familiares.
2. - Presencia de síntomas la nacer o poco tiempo después.
3. - Alteración de músculos extraoculares con pobre o ausencia de debilidad generalizada.

El mecanismo de esta enfermedad parece genético debido a un factor circulante en la madre. Casos familiares de Miastenia (excluyendo la forma neonatal transitoria) acontece en 4% de pacientes de todas edades; 42 % de casos familiares tuvieron su inicio después de la edad de 2 años y 66 % después de los 20 años.

La oftalmoplejia puede ser incompleta pero casi siempre es simétrica y permanente, la debilidad facial es frecuentemente asociada y puede ser de suficiente magnitud que interfiera con la alimentación. La fatigabilidad anormal de músculos esqueléticos es común y no progresa a debilidad generalizada.

No se han descrito remisiones completas. En estos pacientes se han utilizado anticolinesterásicos, terapia esteroidea y timestomia con pobre mejoría de la oftalmoplejía.

D) MIASTENIA FAMILIAR INFANTIL.

El primer caso de Miastenia Familiar Infantil fué reportado por Geer y Schotland (20). Las características esenciales de este grupo son: a) ausencia de miastenia en madre, pero ocurrencia familiar en otros miembros; b) insuficiencia respiratoria severa y dificultad para alimentación al nacimiento; c) ninguna evidencia de limitación en la motilidad extraocular; d) tendencia a remisión espontánea; e) recurrencia tardía con infecciones.

Este síndrome difiere de la forma neonatal en que las madres no son miasténicas y la duración de síntomas es largo, también difiere de la forma congénita por la falta de oftalmoplejía y la tendencia a remisión espontánea.

E) MIASTENIA DEL ADULTO.

Aparece después de la pubertad y desarrolla cuadros diversos que van desde las formas localizadas y poco evolutivas hasta -- las formas difusas que se declaran bruscamente con una evolución subaguda o aguda. En general la evolución es algo caprichosa, con períodos de remisión y a veces muy largos, pero entonces también pueden presentarse crisis miasténicas con agravación de signos y dificultad respiratoria que ponen en juego el pronóstico vital y obligan a una respiración asistida.

IV. 3 CRISIS MIASTENICAS.

Las crisis miasténicas pueden ser precipitadas por infección intercurrente o cirugía o bien ocurrir espontáneamente. Raramente es resultado de sobredosis con medicación anticolinesterásica.

IV. 3.1 MANEJO DE CRISIS MIASTENICAS;

Ante la presencia de debilidad, capacidad vital menor de 1000 ml, en un adulto de peso promedio, requiere intubación traqueal y ventilación asistida. El paciente deberá ser transferido a la Unidad de Cuidados Intensivos o a una Unidad RESpiratoria. La infección pulmonar, la obstrucción, el edema y la atelectasia son los principales peligros que pueden acontecer. Se suspenderán las drogas anticolinesterásicas por un día o dos para reducir secreciones y asegurar que el exceso de droga sea eliminado.

Se puede utilizar la prueba de tensilón (edrofonio) para control posterior del paciente hasta observar mejoría.

Después de que haya sido controlado el cuadro agudo deberán reiniciarse los medicamentos anticolinesterásicos a dosis bajas ya que el paciente es más sensible a estas drogas.

En el siguiente cuadro se indican los signos y síntomas por crisis miasténicas y los de intoxicación por anticolinesterásicos . (23)

SIGNOS Y SINTOMAS DE CRISIS MIASTENICA

Y CRISIS COLINERGICA.

CRISIS MIASTENICA	SINTOMAS Y SIGNOS MUSCARINICOS.	SIGNOS Y SINTOMAS NICOTINICOS.
Prosis ocular Disartria o Anartria. Disfagia o afagia Disnea o apnea. Debilidad facial. Dificultad masticatoria. Dificultad en manejo de secreciones. Debilidad general.	Sudoración Salivación Lagrimeo. Náusea. Vómito. Diarrea. Frecuencia urinaria. Incontinencia de intestino y vejiga. Miosis. Visión borrosa Bradicardia. Broncorrea. Opresión subesternal. Disnea y jadeo. Broncoespasmo. Edema pulmonar.	Fasciculaciones musculares. Disfagia. Trismus. Espasmos musculares. Debilidad general. SNC. SINTOMAS Y SIGNOS. Insomnio. Anorexia. Vértigo. Dolor de cabeza. Confusión y estupor. Coma. Convulsiones.

V. PRUEBAS DIAGNOSTICAS.

V. 1 PRUEBA DE MARIE WALKER.

La prueba de Marie Walker consiste en colocar un esfigmomanómetro en un brazo, se insufla aire hasta la presión sistólica normal, se le indica al paciente efectuó ejercicio con la mano y unos minutos mas tarde se observa ptosis muscular.

Se ha postulado la hipótesis de que los efectos son debidos a la liberación de ácido láctico producto del metabolismo muscular y a la disminución de calcio sérico que tiene un efecto adverso en la función del músculo esquelético, especialmente en pacientes miasténicos. (24)

V. 2 PRUEBA DE TENSILON.

Esta prueba consiste en la aplicación de Edrofonio (Tensilon) 1 cc. IV en forma lenta observando al paciente entre 10 a 30 segundos después de la aplicación, se observa mejoría clínica la cual dura aproximadamente 5 minutos por el efecto rápido del medicamento. La dosis en niños es de 0.2 mg por kilogramo de peso.

También se puede utilizar la Neostigmina IM (Prostigmina) como prueba diagnóstica. Su acción es lenta y la respuesta se observa en 10-15 minutos o más con un máximo de 30 minutos. El efecto dura 3 a 4 horas.

V. 3 ELECTROMIOGRAFIA.

La electromiografía es anormal en los pacientes miasténicos. Se efectúa con estimulación eléctrica repetitiva observando la fatiga muscular. La práctica de este método es en el nervio del músculo deltoides (circunflejo humeral, ulnar o mediano) se estimula a razón de 3 por segundo, los potenciales musculares son detectados por electrodos de superficie en el músculo apropiado observándose decremento de respuestas en 95% de pacientes miasténicos. Este fenómeno resulta de insuficiencia progresiva de funciones neuromusculares en quién la transmisión es precaria. (25)

V. 4 OTROS ESTUDIOS .

Como se menciona los anticuerpos a receptor de acetil colina se han detectado en el suero de pacientes con Miastenia Gravis en un 87%, por el método de radioinmunoensayo. Estos pueden ser la causa de la anomalía fisiológica al receptor en los pacientes miasténicos. (26) Los anticuerpos al receptor de acetil colina pueden disminuir después de la timectomía.

También se han detectado anticuerpos antimúsculo estriado en 20 - 40 % de pacientes miasténicos, con una alta proporción en aquellos que tienen Miastenia y Timoma.

La proporción de linfocitos B en pacientes miasténicos es mas alta que en la población general, aunque también pueden encontrarse normales. Se ha observado la disminución en el número de linfocitos T después de Tinectomia varios años despues. (27)

También se ha detectado antígeno de histocompatibilidad anormal en pacientes miasténicos; mujeres jóvenes con hiperplasia tímica tienen alta prevalencia de HLA-8 y hombres viejos con miastenia y timoma tienen HLA-2.

La función tiroidea debe evaluarse en todos los casos que se sospeche disfunción tiroidea, por la asociación de Enfermedad Tiroidea y Miastenia Gravis.

El Lupus Eritematoso Sistémico debe también excluirse por su asociación con la Miastenia Gravis, (15) con exámenes de células LE factor antinuclear, electroforesis de proteínas.

La biopsia muscular es poco útil, la morfología de la placa terminal se investigará por microscopía electrónica. El músculo muestra signos de atrofia que son focales o de pobre denervación, ocasionalmente se observan colecciones focales de linfocitos (linforrages) sugestivos de un proceso de inmunidad celular mediada.

La radiografía de tórax es útil, ya que existen tumoraciones tímicas que pueden ser detectadas por éste método. Se presentan como una tumoración localizada en el mediastino superior y anterior en los planos anteroposterior, se manifiesta como una sombra que sobresale a ambos lados del mediastino aunque a veces puede estar enmascarada por las estructuras mediastínicas.

VI. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

Entre las condiciones importantes que se debe hacer diagnóstico diferencial con Miastenia Gravis estan: Síndrome de Eaton Lambert, Neuropatías, alteraciones neuróticas y Enfermedades Miopáticas. (2)

VI. 1 SINDROME DE EATON LAMBERT.

Es una variante rara de la Miastenia asociada con malignidad generalmente del carcinoma broncogénico. Esto es debido a la deficiencia de acetil colina en el axón terminal. La característica clínica es la debilidad simétrica de músculos proximales con atrofia. Se diferencia de la Miastenia además en que la alteración bulbar y ocular son poco frecuentes.

La debilidad muscular mejora con contracciones repetidas, observación confirmada por electromiografía (fenómeno contrario al miasténico). Responde a la Guanidina y es rebelde a drogas anticolinesterásicas.

VI. 2 ALTERACIONES NEUROTICAS.

La debilidad es común en pacientes con histeria y otros problemas psiquiátricos y el diagnóstico es a través de los factores emocionales que juegan un papel importante en las exacerbaciones miasténicas. La electromiografía es normal en pacientes con debilidad funcional.

VI.3 NEUROPATIAS.

La disfunción cerebral temprana debido a enfermedades desmielinizantes, tumor de fosa posterior, parálisis bulbar progresiva e insuficiencia de arteria basilar pueden inicialmente ser difícil de distinguir de la Miastenia, especialmente si los resultados de las pruebas de Neostigmina o Edrofonio son equívocos. Las neuropatías se distinguen clínicamente y por la presencia de sensibilidad y alteración en los reflejos, proteínas elevadas en el LCR y disminución de velocidades de conducción.

VI.4 ENFERMEDADES MIOPATICAS.

La Distrofia Muscular y Polimiositis pueden alterar los músculos en una "distribución miasténica" y algunas responden a la administración de anticolinesterásicos ocasionalmente. La miopatía debe sospecharse en base a una historia familiar positiva, movimientos extraoculares conservados, electromiografía, niveles elevados de CPK, aldolasa y TGO. El hipertiroidismo ocasionalmente produce debilidad muscular y frecuentemente coexiste con Miastenia Gravis.

VI.5 MISCELANEA.

Un gran número de drogas puede producir una exacerbación de la Miastenia Gravis o un Síndrome Miasténico. (28) Algunos antibióticos como la Neomicina, Estreptomina, Kanamicina, Polimixina B, Colistín y otros, causan bloqueo neuromuscular, en pacientes con Enfermedad Renal Hipocalémica o después de instilación peritoneal.

En una minoría de pacientes que han desarrollado un Síndrome Mias-ténico se han encontrado antígeno de histocompatibilidad HL A1 y B8 (28) El botulismo y parálisis de garrapata pueden también presentarse co-mo un cuadro semejante al miasténico.

En el cuadro siguiente se esquematizan los medicamentos que deben estar contraindicados en todo paciente miasténico ya que pueden exacerbar la Miastenia Gravis existente o bien desencadenarla. (28) (29)

DROGAS CONTRAINDICADAS EN MIASTENIA GRAVIS.

- | | |
|---|-------------------|
| 1. - Curarizantes. | |
| 2. - Quinín. | |
| 3. - Quiridina. | |
| 4. - Procainamida. | |
| 5. - Propanolol. | |
| 6. - Practolol. | |
| 7. - Lidocaina. | Estreptomina. |
| 8. - Antibióticos aminoglucósidos: | Kanamicina. |
| 9. - Polimixina. | Gentamicina. |
| 10. - Viomicina. | Neomicina. |
| 11. - Tetraciclinas. | Aminosidina, etc. |
| 12. - Colistin. | |
| 13. - Morfina. | |
| 14. - Barbitúricos. | |
| 15. - Otros tranquilizantes: (benzodiazepina, clorpromazina | |
| 16. - Fentoina. | etc). |
| 17. - Trimetadione. | |
| 18. - Colchicina. | |
| 19. - Hormonas tiroideas. | |
| 20. - Tiazidas. | |
-

VII. TRATAMIENTO.

La terapéutica de la Miastenia Gravis es un constante desafío para el médico. La dificultad estriba fundamentalmente en: a) escasa experiencia que sobre esta entidad poseen la mayoría de los médicos que no ejercen su actividad en clínicas especializadas; b) en las variaciones de la intensidad en el curso de la enfermedad dentro de un mismo día (generalmente con empeoramiento vespertino) y a lo largo de días y semanas así como la aparición de las temidas crisis miasténicas; c) en el escaso margen terapéutico con las drogas anticolinesterásicas con riesgos de sobredosificación y hasta aparición de crisis colinérgicas.

Toda gama de posibilidades terapéuticas de que dispone el médico en la actualidad van encaminadas en dos direcciones:

A. - Etiológico (si admitimos la naturaleza autoinmune de la enfermedad como cada día es más evidente) que consiste en timectomía y/o empleo de esteroides o inmunosupresores y por otra parte,

B. - Sintomático con drogas anticolinesterásicas fundamentalmente.

La elección de cada una de las anteriores posibilidades terapéuticas o de la asociación de varias de ellas dependerá de las circunstancias de cada paciente, fundamentalmente de la edad del enfermo, sexo, edad de comienzo de la enfermedad, asociación o no con timoma y respuesta a terapéuticas anteriores.

Antes de organizar un posible esquema terapéutico se debe tener presente que éstos enfermos son marcadamente sensibles a los bloqueadores neuromusculares tanto a curarizantes como a otras drogas a las que normalmente no se atribuyen acciones de bloqueo neuromuscular pero que lo manifiestan estos pacientes.

VII.1 MEDIDAS GENERALES DE TRATAMIENTO.

Como norma general el paciente no debe realizar ejercicios físicos intensos o sostenidos, pero en las formas leves esto es compatible con una vida prácticamente normal, hay que valorar cada caso particular. Para evitar la aparición de las crisis se les debe instruir sobre el tipo de enfermedad que padecen y sobre el modo de evitar las situaciones que aumentan la debilidad muscular, así como los síntomas que se presentan por baja dosificación o sobredosis.

Con frecuencia se plantea el problema de la conveniencia o no de embarazo en pacientes jóvenes, sin embargo no puede predecirse su efecto sobre la enfermedad ya que puede permanecer sin variación, mejorarse o agravarse, esto último ocurre con frecuencia al final del embarazo o en el postparto.

VIII. DROGAS ANTICOLINESTERASICAS.

Son los medicamentos de primera elección. Estas drogas inhiben la destrucción de la acetil colina y favorece su acumulación en la sinapsis; los nervios motores son el blanco terapéutico. Para iniciar el tratamiento, la elección es arbitraria entre la Neostigmina o Piridostigmina, ya que la eficacia de ambos fármacos es casi la misma. Muchos pacientes prefieren la Piridostigmina porque los efectos desagradables gastrointestinales son menos intensos (diarrea, dolor abdominal).

La dosis de administración varía de un enfermo a otro, es frecuente comenzar con 1 tableta (15-30 mg) de Neostigmina, o de Piridostigmina (60-120), 3 a 4 veces al día. Esto puede ser suficiente en casos leves pero en casos moderadamente graves requerirá una dosis mayor la cual se aumentará en forma gradual hasta que se obtenga un beneficio máximo.

El comienzo de acción del fármaco después de la administración oral es de cerca de 30 minutos ya que se considera normalmente que la duración de la acción es cerca de 4 horas. No existe evidencia de que se desarrolle tolerancia a efectos benéficos del medicamento anticolinérgico, ni siquiera después del uso prolongado.

Los síntomas gastrointestinales provocados por el medicamento son a veces un problema, en especial cuando se inicia la terapéutica; estos pueden ser transitorios o bien controlados mediante la toma

del fármaco con leche o galletas. En algunos pacientes la atropina a dosis de 0.4 a 0.6 mg. con cada dosis de medicación anticolinérgica suprime los efectos gastrointestinales y permite alcanzar niveles de medicación que no hubieran sido posibles sin ésta. (23)

La medicación parenteral es raramente requerida se aconseja durante un ataque agudo, después de cirugía o en pacientes con disfagia.

DROGAS ANTICOLINESTERASICAS. (23)

DROGA	PRESENTACION	Dosis Adulto	DURACION EFECTO.
Tensilon (cloruro de Edrofonio.	10 mg. x ml	2-10 mg. IV.	10 min (2 min a 2 hs).
Prostigmina (bromuro neostigmina	15 mg. tab.	15 mg. V.O.	3 hrs (2-5 hrs).
Prostigmina (metil-sulfato neostigmina)	.25 -0.5 y 1.0 mg. x ml.	1 mg. IM	2 hrs (2-4 hrs).
Mestinon (bromuro de Piridostigmina).	10 mg. x 2 ml	2 mg. IM	2 hrs (2-4 hrs).
Mestinon (bromuro de Piridostigmina).	60 mg. tab.	60 mg. V.O.	4 hrs (3-7 hrs).
Mestinon (bromuro de Piridostigmina)*	180 mg. tab	90-180 V.O.	8 hrs (6 -12 hrs).
Mestinon Jarabe *	60 mg. x 5 ml	60 mg.	4 hrs (3 a 7 hrs).
Mytelase (cloruro de ambenonium) *	10 mg. tab.	5-10 mg. V.O.	6 hrs (4-8 hrs)

* Estos medicamentos no se pueden adquirir en México.

DROGAS ANTICOLINESTERASICAS
DOSIS. (29)

DROGA	VIA.	D O S I S.			FRECUENCIA.
		Adulto	Niños	Lactante.	
Bromuro de Piri- dostigmina, (prostigmin)	VO	15 mg	10 mg	1-2 mg.	cada 3-4 hrs.
Metilsulfato de Neostigmina. (Prostigmin)	IM IV	0.5 mg.	0.1mg	0.05mg.	cada 2-3 hrs.
Bromuro de Pi- ridostigmina. (Mestinon)	VO	6mg.	30 mg.	4-10 mg.	cada 2-4 hrs.
	IM, IV	2mg	0.5-1.5 mg/kg.	0.1-0.5 mg.	cada 2-3 hrs.
Mestinón * acción prol.	VO	180mg.	_____	_____	cada 8-10 hrs.
Cloruro de Am- benomio (Myte- lase) *	VO	30 mg.	5 mg.	_____	cada 3- 6 hrs.

* Estos medicamentos no se pueden adquirir en México.

RESPUESTA A TRATAMIENTO ANTICOLINESTERASICO
Y MORTALIDAD. (2)

Grupo	Tipo	Respuesta a Terapia	Mortalidad
I	Miastenia ocular	no	nula.
II-A	Ocular generalizada	Satisfactoria.	baja.
II-B	Generalizada modera- damente severa.	Menos satisfactoria que II- A	baja.
III	Aguda fulminante.	Pobre Alta incidencia de crisis.	Alta.
IV	Tardia severa.	Pobre	Alta.

TIMECTOMIA.

IX. 1 ANTECEDENTES.

La cirugía de glándula tímica viene desde 1911 cuando Sauerbruck realizó una timectomía en una paciente miasténica e hipertiroidea, sin resultados favorables.

La primera observación de que la timectomía influenciaba el curso de Miastenia Gravis fué hecho por Blalock quién en 1936 realizó una timectomía en una mujer miasténica de 19 años de edad, retiró un quiste tímico, observando mejoría dramática del cuadro (30).

Otro autor que realizó varias timectomías concluye que éste procedimiento debería efectuarse en un grupo seleccionado previamente (31).

Ross en 1952 observó que efectuando una extirpación amplia del timo podía obtenerse remisión de la enfermedad (32) Eaton y Claget, (33) revisando la literatura y resultados concluyen que: a) la timectomía es de valor en el tratamiento de pacientes miasténicos quiénes no presentan timoma y son menores de 50 años; b) el valor de la timectomía en pacientes hombres no ha sido bien demostrado; c) la timectomía para extirpación de tumores tímicos conlleva riesgo relativo para el paciente y no demostró ser de valor.

En una revisión hecha en base a la experiencia de 27 años del Hospital Universitario Jefferson en Filadelfia se confirma el efecto benéfico de la timectomía, observándose que la anormalidad más

común en individuos jóvenes fué hiperplasia folicular y con una duración de enfermedad de menos de 5 años . (34)

Simpson concluye que la mejoría se obtiene cuando la enfermedad es menor de 5 años y si no hay timoma, ocurre en ambos sexos, que el pronóstico de vida es pobre cuando existe timoma. Hace referencia en cuanto a la estirpe histológica y evolución clínica. (35)

Papatestas apoya la hipótesis de enfermedad autoinmune debido a clones anormales de proliferación de linfocitos inmunocompetentes en los centros germinales tímicos. (36)

Se ha observado correlación entre la histología del timo y la respuesta clínica, haciéndose notar que los pacientes que muestran hiperplasia responden a la timectomía y que las de peor pronóstico son los timomas invasivos; los timomas no invasivos tienen mejor pronóstico. (37).

Los casos de timoma invasivo requieren de radiación posoperatoria, (los datos tomados para el pronóstico es la invasión del timo: a pleura, síndrome de la vena cava superior, invasión traqueal, metastasis a distancia: nodulos en cuello, axilares, paraaorticos, hueso, hígado, cerebro, meninges) (6)

Simpson (25) menciona que la mejoría se observa en ambos sexos pero mas significativo y de mejor pronóstico en la mujer que en el hombre y en aquéllos pacientes que presentaron síntomas mas tempranamente, así como los que no presentaron timoma, con una duración de enfermedad de menos de 5 años.

Como se ha mencionado previamente los reportes coinciden en que este es el tratamiento de elección para la Miastenia Gravis, siempre y cuando se ajusten a las indicaciones para este procedimiento quirúrgico.

IX. 2 INDICACIONES DE TIMECTOMIA.

La indicación de Timectomía en Miastenia Gravis es según varios autores como sigue: (5) (38) (39)

a). - cuadro clínico de Miastenia Gravis con historia de debilidad muscular generalizada acentuada con el ejercicio, prueba de tensión positiva, ausencia de enfermedad neurológica central, pobre respuesta a drogas anticolinesterásicas.

b). - respuesta variable a los medicamentos a pesar de ser formas ligeras.

c). - cuando existe una progresión de los síntomas a pesar de un tratamiento médico correcto.

d). - cuando la evolución de la enfermedad no es muy larga con un promedio no mayor de cinco años.

e). - pacientes menores de 50 años de edad.

f). - cuando la miastenia se acompaña de timoma, en estos casos a pesar de la evolución imprevisible de la Miastenia Gravis se debe operar por la posible malignidad del tumor. Esta es una indicación precisa.

g). - Miastenia Gravis con afección a músculos de la deglución y respiración.

En cuanto a la evolución de la enfermedad algunos autores consideran que es de gran importancia ya que de esto dependen los resultados a -- obtener y clasifican a la Miastenia Gravis en 3 estadios: (40)

I. - Estadio activo, caracterizado por remisiones, con mejor respuesta a timectomía después de 5 a 7 años.

II. - Estadio inactivo, menor riesgo de muerte pero con pobre remisión espontánea y pobre respuesta a timectomía.

III. - Estadio quemado, puede tener mejoría pero la timectomía no reporta beneficio y la respuesta a drogas anticolinesterásicas es menor.

Se hace mención que los mejores resultados se obtienen en los pacientes del estadio I. (40)

IX. 3. CONTRAINDICACIONES DE TIMECTOMIA.

Algunas de las contraindicaciones para efectuar tratamiento quirúrgico en Miastenia Gravis son las siguientes: (5)

1. - Crisis miasténicas.
2. - En caso de tratamiento médico eficaz.
3. - Miastenia generalizada de larga duración.
4. - Miastenia de localización ocular, aunque respecto a este punto existe controversia, ya que es uno de los cuadros que no responde a tratamiento médico.
5. - Pacientes embarazadas.

IX. 4 VALORACION PREOPERATORIA.

Es importante hacer una valoración preoperatoria del enfermo con vistas a una posible traqueostomía preoperatoria y a una mejor preparación medicamentosa. Se efectuará traqueostomía previa a la cirugía cuando:

- a). - exista una afectación bulbar con una deficiencia de los músculos bucofaríngeos.
- b). - Si el enfermo presenta crisis miasténicas frecuentes.
- c). - cuando la capacidad vital pulmonar sea menor de 1800.

La finalidad de la traqueostomía preoperatoria es mejorar el estado general de los enfermos, facilitar la respiración y disminuir la dosis necesaria de colinérgicos así como evitar la hipersecreción faríngea que se presenta en los primeros días de la traqueostomía.

En la anestesia se debe evitar toda medicación curarizante, por el efecto nocivo que tiene sobre estos enfermos, sobre todo la succinilcolina; el curare se puede dar en dosis muy pequeñas en casos muy especiales, cuando haya necesidad de un período de relajación corta.

IX. 5 VIAS DE ABORDAJE.

El timo en la Miastenia se puede quitar por varias vías de abordaje, las cuales son a elección del cirujano y de el grado de la enfermedad, así como el tamaño del timo. Las vías de abordaje

son: (41)

a). - Esternotomía media parcial, indicada cuando la Miastenia Gravis se acompaña de un timo normal, la cicatrización de la herida es buena y la posible mediastinitis cuando se acompaña de traqueostomía es rara.

b). - Esternotomía media total, estaría indicada en los casos de Miastenia que se acompañan de timoma, sobresaliente éste en la radiografía por ambas caras del mediastino. (40)

En casos de timoma infiltrante se aconseja abrir ambas pleuras mediastínicas y explorar las cavidades pleurales por la posible asociación de timomas en diafragma, pleura mediastínica, pleura parietal etc.

c). - Vía Transcervical, ha sido utilizada hace varios años por varios autores. Está indicada en los casos de Miastenia Gravis en los que está indicada la timectomía y que no se acompañan de un aumento de tamaño del timo. Esta técnica está contraindicada cuando se observa un timoma a rayos X ya que puede haber invasión a estructuras mediastínicas. Además esta contraindicada en los casos de traqueostomía baja previa. (35)

IX. 6. CUIDADOS POSTOPERATORIOS.

Después de la operación existe una mejoría espectacular en las primeras 24 horas que a veces pueden durar hasta el quinto día.

Se aconseja que en el posoperatorio inmediato se traslade al enfermo a una Unidad de Cuidados Intensivos donde permanecerá intubado unas horas más, vigilando constantemente la función respiratoria. En las primeras horas no se administraran colinérgicos sino hasta el segundo día se reiniciarán en dosis mínimas, aumentando progresivamente hasta las dosis óptimas.

Los problemas postoperatorios que se presentan son las crisis miasténicas.

IX.7 HALLAZGOS.

Son varios los factores que van a influir en el resultado positivo de la timectomía en la Miastenia Gravis.

Perlo (39) observó que para tener buenos resultados la timectomía influiría si se trata de paciente del sexo femenino, más joven de 40 años, con una evolución menor de cinco años y si no se acompaña de timoma. Estos factores parecen influir en los resultados pero su participación no es tan predominante, encontrándose resultados positivos independientemente del sexo, edad, evolución de la enfermedad, incluso con resultados positivos en casos de Miastenia y Timomas.

Según otros autores los resultados de la timectomía en la Miastenia Gravis dependerán de:

- a). - presencia de timoma.
- b). - duración de enfermedad.
- c). - presencia de centros germinales en el timo.
- d). - alteraciones inmunológicas desconocidas.

Las remisiones tardías que a veces pueden presentarse después de cinco años, están en relación con la presencia de células inmunocompetentes en la sangre, las que a su vez se relacionarían con la presencia de centros germinales en el timo, enfermedades de larga evolución con afectación respiratoria, existencia y permanencia de linfocitos anormales inmunológicamente y presencia de timomas, observándose que en enfermedades de menos de un año, no existían en el timo centros germinales con una cifra normal de linfocitos.

Cuando la enfermedad está avanzada existe una disminución de linfocitos y un aumento de los centros germinales, todo ello muy en relación con los resultados de la timectomía.

Los hallazgos que se han reportado en asociación con Miastenia Gravis y timo son de dos tipos:

I. - Hiperplasias y

II. - Tumores tímicos (5)

I. - Hiperplasias: se encuentran en un 65 a 80% de los casos de Miastenia Gravis, la hiperplasia se caracteriza por la presencia de centros germinativos.

Bigelow y Ehler (47) en 1952 prefirieron el término de Lipotimoma para enfatizar el elemento tímico, subsecuentes descripciones alrededor de 50 ejemplos han sido reportados en la literatura. Estos tumores se observan en pacientes entre las edades de 3 a 60 años, no muestran predilección de sexo (con una media de edad de 22 años). En cerca del 50% de los casos reportados no mostraron síntomas clínicos y fueron detectados por radiografías de tórax de rutina. La apariencia radiológica del timolipoma es variable, cerca de 40% de los pacientes presentan sospecha de cardiomegalia, otros dan la impresión de tumor pleural, atelectasias basales, tumores pericardicos o quistes y hemangiomas pericardicos. (48)

Cuatro teorías han sido propuestas acerca de la patogénesis de esta lesión:

a) que la degeneración grasa de un timoma puede ocurrir en el camino a reemplazar a células tímicas por grasa.

b). -que una involución hiperplásica de la glándula mas que un timoma, hay una hiperplasia anormal de todos los elementos de la glándula, seguido por parcial o completa involución tímica asociado con reemplazo grasa.

c). -otros autores proponen que hay una neoplasia de grasa tímica con absorción de remanentes tímicos. Esta proliferación multifocal benigna de grasa comienza en la médula y jala al tejido tímico dentro de esta substancia.

4. - Otros investigadores suponen el concepto de tumor mixto en quién hay proliferación sincrónica de ambos elementos adiposo y tímico.

Todos los puntos mencionan aumento de tejido tímico así como abundante tejido adiposo en timolipoma. Si un tumor ha sufrido degeneración grasa el crecimiento fué en un tiempo timoma.

El peso de tejido tímico ha sido estimado de 6 gramos. NO hay evidencia de proliferación de linfocitos tímicos o células epiteloides sugestivo de un tumor mixto.

La mejoría dramática de los pacientes después de la extirpación de un timolipoma sugiere la relación de este tumor con la Miastenia Gravis. Además se ha reportado la asociación del timolipoma a un número de enfermedades sistémicas, Anemia Aplástica y Enfermedad de Grave's. (48)

B. - TUMORES MALIGNOS.

La asociación de tumor tímico y Miastenia Gravis fué originalmente descrito por Weigert en 1901.

Se ha estimado que entre 8 a 15% de pacientes con Miastenia Gravis tienen asociado un timoma. La frecuencia de timomas en casos de Miastenia Gravis varía mucho de unos autores a otros.

Bernaz (49) observa la asociación de Miastenia Gravis mas

timoma en un 40% de los casos, cifra que coincide con otros autores. En cambio Perlo (39) observó una proporción menor, siendo de 9.5% de los casos, esto podría explicar el que estos casos se operaron en estadio precoz, no dando lugar al desarrollo de timomas.

Los timomas son tumores de crecimiento lento y se han -- clasificado por el predominio histológico de tipo celular -- (epitelial y linfocítico) y son: epitelial, linfocítico y linfoepitelial.

En la serie de Slater (6) se reporta un 72% de linfoepitelial 24% linfocítico y 4% epitelial. Otros autores lo clasifican en: epitelial, linfocítico, de células en forma de huso y en mixtos (linfoepitelial). Las clasificaciones varían muy poco. (50).

Se ha reportado que la edad de presentación de éstos tumores varía de 10 a 70 años, con una media de 40 años (37).

Los síntomas de presentación son: dolor pleurítico, disnea, tos, pérdida de peso, proceso neumónico, derrame pleural y obstrucción de la vena cava superior. (6) (40) (50)

Algunos pacientes no presentan síntomas y se descubre por la tumoración en radiografía de tórax de rutina, la cual se observa como una masa mediastinal. El diámetro del tumor varía de 4 a 20 cms. Su localización es en mediastino anterior con crecimiento hacia la derecha o izquierda en igual frecuencia.

Solamente en un 30% es posible la escisión total del tumor, los no resecables son por la invasión. Se aconseja radiación después de la cirugía de aproximadamente 4000 rads o más, y en los casos inoperables deben de ser radiados y valorar la asociación de quimioterapia. (50)

Se han descrito los factores que ensombrecen el pronóstico de los timomas y son:

a). - Derrame pleural con citología positiva en el fluido pleural aspirado.

b). - Síndrome de la Vena Cava Superior notado clínicamente o por angiografía.

c). - Invasión traqueal detectado por Broncoscopia, citología de esputo o lavado bronquial.

d). - Metástasis a distancia. (50)

También se han encontrado otras enfermedades sistémicas asociadas a Timoma y son: (51)

CONDICIONES MAS FRECUENTEMENTE ASOCIADAS
A TIMOMA.

Miastenia Gravis
Citopenias
Cancer
Hipogamaglobulinemia o agamaglobulinemia
Polimiositis y mielopatía.
Lupus eritematoso sistémico
Tiroiditis
Artritis Reumatoide
Colitis ulcerativa crónica
Dermatomiositis
Escleroderma
Síndrome de Takayasu
Síndrome de Cushing
Hipertiroidismo
Panhipopituitarismo
Enfermedad de Addison
Macrogintomía precoz
Neurofibromatosis
Pénfigo vulgar
Megaeosofago
Talasemia
Cirrosis de Laennec
Sprue no tropical
Enfermedad de Whipple
Infecciones severas: tuberculosis, sífilis, infestaciones parasitarias, micosis, citomegalovirus, abscesos por estafilococo diseminados.
Embarazo

IX. 9. INICIO DE MIASTENIA DESPUES DE TIMECTOMIA.

Se ha reportado el inicio de Miastenia Gravis posterior a la Timectomía, sin antecedentes previos de Miastenia Gravis, en un período variable después de la cirugía de hasta 5 años. El primer reporte fué hecho en 1951 por Fershtand y Shaw. (52)

En estos pacientes se ha considerado la posibilidad de tejido tímico residual, (53) por lo que deberá considerarse la reexploración y extirpación de tejido residual o ectópico. El timo ectópico ocurre en 20% de los humanos.

El desarrollo de la Miastenia Gravis posterior a la extirpación de timoma aún no ha sido bien explicado ya que ambos pueden tener un factor etiológico no conocido. (27)

También se ha observado que la regeneración de timo puede aparecer de novo después, en el curso del tiempo en pacientes viejos (54)

Existen reportes del inicio de enfermedades sistémicas tardías después de la timectomía o irradiación como serían leucopenia, hipogamaglobulinemia y lupus eritematoso sistémico, un año, tres y nueve años después respectivamente. (55) (56)

IX. 10 RESULTADOS.

De los resultados mencionados por varios autores se concluye que las mujeres con Miastenia Gravis sin timoma y por debajo de los

cuarenta años los resultados son mucho mejores en las operadas que en las tratadas medicamente; que en los hombres los resultados son pobres, pero que también deben operarse porque éstos son mejores que en los tratados médicamente.

También es importante que la timectomía se haga precozmente aconsejándose antes de los cinco o seis años del comienzo de la enfermedad. Se obtienen mejores resultados en los miasténicos operados sin timomas, aunque a veces con la presencia de timomas se obtienen buenos resultados con la operación. Un hecho clínico de observación importante es que los enfermos de Miastenia Gravis operables que remitieron después de la operación muy raramente recidivan, manteniéndose libres de Miastenia Gravis. Otro hecho importante observado es que las mejorías son imprevisibles y no están en relación con la localización de la parálisis. También se ha observado que los enfermos operados son mas sensibles a la medicación colinérgica necesitando menos dosis de medicamento para controlar la enfermedad. (5) (26) (34)

X. TERAPIA CORTICOESTEROIDEA.

En 1944 (57) se utilizó el ACTH con poco éxito, ya que se observaba un empeoramiento marcado de la fatigabilidad a los pocos días del comienzo de su administración, por lo que más bien se consideraba contraindicada, pero en 1966 (58) Von Reis y Cols. comunicaron que el efecto inicial era seguido de una marcada mejoría en los casos de afectación mas severos y desde entonces se acepta el ACTH como uno de los posibles tratamientos de elección en la Mias-tenia Gravis.

La administración recomendada era de 100 Unidades diarias durante 10 días, con restricción del aporte de sodio a 4 gramos al día. La mejoría clínica ocurre en 90% de los pacientes en 3 a 4 días después de finalizado el tratamiento (59, 60, 63)

El método tiene desventajas que incluyen fluctuaciones en la fuerza muscular, la necesidad de hospitalización y el inconveniente de la medicación parenteral que lo han hecho obsoleto. El mecanismo de acción se supone se debe a un mecanismo inmunitario indirecto, aunque aún permanece obscuro. En 1948 se utilizaron los corticoesteroides observando al inicio que los pacientes empeoraban requiriendo asistencia ventilatoria y vigilancia intensiva. Inicialmente se utilizó hidrocortizona con conjunto con anticolinesterásicos provocando se exacerbación de la debilidad. (63).

Posteriormente se utilizó prednisona hasta 60mg. al día reduciéndose posteriormente hasta 5-15 mg. en días alternos, obser-

vándose también aumento de la debilidad en los primeros días. (61).

Con éste método se observa exacerbación de la debilidad aproximadamente 5 días después del inicio con mejoría posterior al doceavo día. Para abolir este problema se ha recomendado:

DOSIS BAJAS DE ESTEROIDES.

Se ha recomendado iniciar dosis pequeñas (ejemplo 25 mg. de Prednisona) e incrementarla gradualmente hasta obtener resultados (aproximadamente 100 mg) posteriormente reducir dosis en días alternos. La mejoría ocurre entre 6 - 7 semanas de terapia con dosis bajas y puede ser continuada por 3 meses después de haber abandonado el tratamiento.

También se ha utilizado la dexametazona a dosis de 20 mg. diarios por 10 días obteniéndose remisión hasta por 3 meses o más después que la droga ha sido suspendida.

La metilprednisolona ha sido usada a dosis de 60 mg. al día IM por 10 días con lo que se ha reportado mejoría. (60)

Las drogas anticolinesterásicas pueden ser necesarias durante la terapia esteroidea y es importante ajustar dosis durante el inicio del tratamiento esteroideo. La sugestión que los anticolinesterásicos se suspendan después de la administración de esteroides ha sido abandonada. Este método de tratamiento puede ser posible en algunos miasténicos cuando la ingesta de drogas anticolinesterásicas potencia el riesgo de aumentar la debilidad. (61, 62)

Después del uso de terapia esteroidea la necesidad de anticoli-

linesterásicos decrece, por lo que se deberá ajustar la dosis. El mecanismo de acción de los esteroides en la Miastenia Gravis no ha sido bien establecido.

Los efectos adversos de la terapia esteroidea prolongada son: formación de cataratas, osteoporosis, hiperglucemia, retención de fluidos, acné, sangrado gastrointestinal, reducen la resistencia a infección. Estos efectos se minimizan con la terapia en días alternos. (63)

X. 1 INDICACIONES.

Actualmente las indicaciones del tratamiento esteroideo puede ser considerado en algunos pacientes miasténicos en quienes la debilidad no es satisfactoriamente controlada con medicación anticolinesterásica o timectomía. Las indicaciones más precisas son:

- A) Insuficiente respuesta a timectomía.
- B) Paciente que rehusa timectomía y no se controla con anticolinesterásicos.
- C) Después de extirpación de timoma invasivo.
- D) Pacientes ancianos especialmente hombres.
- E) En preparación para timectomía puede ser considerado una posible indicación. En casos con debilidad generalizada, la mejoría con terapia esteroidea simplifica grandemente el manejo posoperatorio. (25, 29)

F) Estatus post timectomia.

G) Ha sido recomendado en conjunto con la timectomía cuando el efecto de la timectomía se demora. (29)

H) Afectación puramente ocular.

X. 2 CONTRAINDICACIONES.

Las contraindicaciones del tratamiento esteroideo son la presencia de Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial o Infección crónica. Estos problemas pueden ser controlados médicamente de ser necesario la administración de este medicamento. (29)

X. 3 ADMINISTRACION.

Dosis altas. Se inicia con dosis elevadas (ej. 50-100 mg. de prednisona) éstas dosis son mantenidas aproximadamente 2 semanas, posteriormente se disminuyen gradualmente (5 a 15 mg. en días alternos) hasta tener dosis mínimas de mantenimiento y en algunos pacientes se pueden suspender dependiendo de la mejoría clínica.

XI INMUNOSUPRESORES.

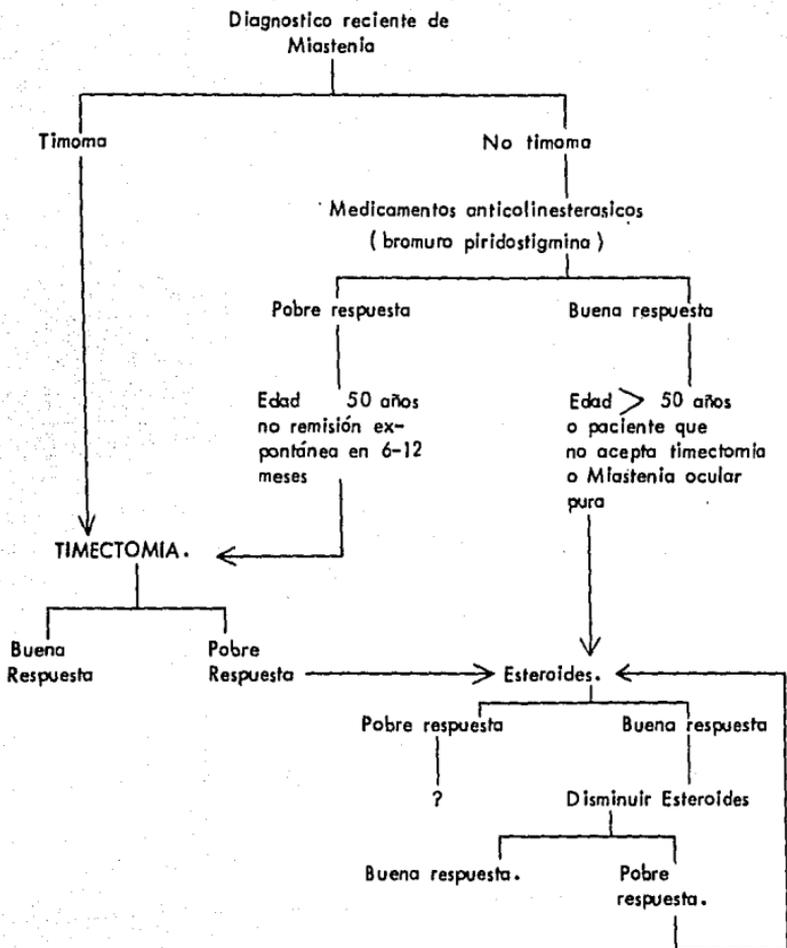
Se ha usado en casos rebeldes a toda terapéutica. La azatiopirina (50-100 mg) y otras drogas citotóxicas (actinomicina C, 6 mercaptopurina 50-70 mg/día) han sido usadas solas o en combinación con prednisona. 70-80% de pacientes han sido reportados que responden a azatiopirina sola después de 6-12 semanas con mejoría máxima de 6-30 meses. (61).

Al comienzo del tratamiento aparece también un aumento de la debilidad, los efectos benéficos se manifiestan 2-3 semanas y debe mantenerse medicación meses o años hasta conseguir clara mejoría y posteriormente se disminuye la medicación muy lentamente. Las desventajas de la terapia inmunosupresora incluyen el riesgo de depresión medular, baja resistencia a infección y especialmente asociación de neoplasias.

Contraindicaciones: jóvenes en crecimiento, embarazadas y en período fértil sin el uso de anticonceptivos.

XII PLASMOFERESIS.

Este nuevo tratamiento para Miastenia Gravis fue introducido en 1976. (65) Se ha reportado que la plasmoferesis asociada con prednisona y azatiopirina produce mejoría en pacientes con Miastenia Gravis. Estas medidas son mas bien de interés teórico que práctico. (66).



XIII CASOS ESTUDIADOS.

Caso 1
JABC 41 10 11/2000

Paciente del sexo femenino de 38 años de edad, con antecedentes de fiebre reumática a los 8 años, apendicectomía en 1961, siete años antes se le diagnosticó cardiopatía reumática. Ocupación: enfermera radica en el D. F. desde los 15 años. En 1968 presentó ptosis palpebral derecha, desviación de comisura bucal a la izquierda y diplopía. En esa ocasión se le diagnosticó Miastenia Gravis G I, iniciándole tratamiento con Neostigmina 1 x 4 con lo que hubo mejoría y permaneció asintomática hasta 1972 en que suspendió medicamento motivo por el cual ingreso a este Hospital, por exacerbación de sintomatología. (25 VIII 72)

A la E. F. se encontró ptosis palpebral derecha, diplopía, fatigabilidad muscular, en área cardíaca soplo holosistólico chasquido y retumbo en foco mitral. El laboratorio dentro de límites normales, triyodotironina 28.4. (nl 25-36) Tele de tórax normal

El 14 de IX 1972 se efectuó timectomía por esternotomía media obteniendo tejido tímico en fragmentos, con peso de 9 gramos y con estudio histológico sin alteraciones. Presentó como complicación operatoria neumotórax izquierdo que se resolvió con sello de agua. Al 8o día se retiró canula orotraqueal. Egreso a su domicilio el 21 septiembre 1972 con mejoría clínica y con tratamiento con piridostigmina 1 x 2, tratamiento con el cual continuo hasta 1979.

En febrero de 1973 se le practicó laparotomía exploradora por cuadro compatible con aborto incompleto vs embarazo tubario, encontrando miomatosis uterina y proceso pelvico adherencial inflamatorio. Se efectuó histerectomía con salpingooforectomía bilateral. En marzo de 1979 presentó edema facial, bradicardia debilidad generalizada, se le solicitó captación yodo a las 6.00 53.13 a las 24 hrs 47.02 a las 48.00 1.85; el gammagrama tiroideo reportó tiroides desigual y crecido con reborde externo izquierdo irregular, tiroxina libre 1.4(nl) T4 1.9 (nl 4.5-11.5) Se confirmó hipotiroidismo y se inicio tratamiento con triyodotironina 1 x3 hasta diciembre de 1979 en que se suspendio medicamento por encontrarse en estado eutiroidico.

En octubre de 1980 se encuentra asintomatica sin medicamentos.

CASO 2
74 26 Oló

Paciente del sexo femenino de 24 años de edad, con antecedentes de Diabetes Mellitus en la madre y una tía, dos tíos paternos con neoplasia de sitio no precisado, fallecidos; Originaria de Durango Dgo, casada, ocupación: secretaria.

Inició padecimiento en marzo de 1974 después de cuadro gripal presentó dificultad para deglutir líquidos, permanece así durante dos semanas y posteriormente se agrega dificultad para deglución de semisólidos y alteraciones del lenguaje sobre todo para formación de palabras con letra R, escosor faríngeos y tosaduras aisladas. Ingresó a esta Unidad el 1 de octubre de 1974 enviada de su lugar de origen. A la E. F. en ese primer ingreso se encontró con funciones mentales normales, lagofthalmos, lengua desviada a la derecha, no podía movilizarla hacia ambos lados, úvula central con reflejo nauseoso abolido, facies inexpresiva, elevaba hombros con dificultad, fuerza muscular disminuida. Evoluciona con datos de insuficiencia respiratoria por lo que el 18 de octubre de 1974 se transfiere a la Unidad de Cuidados Intensivos donde se efectuó traqueostomía y se manejó con respiración asistida, esteroides, penicilina y dicloxacilina, con lo que se obtuvo mejoría clínica. En ese ingreso se sospecho probable glioma del puente. Egresó con mejoría el 22 de noviembre. El laboratorio mostro: BH, Q. S. EGO VDRL normales, electroforesis

de proteínas normales, células LE positivas 1:2 una determinación, biopsia muscular: atrofia por denervación.

En mayo de 1975 reingresa por parálisis facial de inicio súbito, dislalia, disfagia para sólidos. Se le efectuó prueba de Tensión el cual fue positivo. Se propone timectomía y se clasificó como Miastenia Gravis tipo III. El 25 VI 75 se efectuó timectomía por esternotomía media obteniendo timo con peso de 11 gramos, con reporte histológico sin alteraciones. Curso el posoperatorio con datos de insuficiencia respiratoria, el 5º día del posoperatorio se detectó atelectasia basal derecha, se le efectuó broncoscopia extrayendo gran cantidad de secreciones, se dejó traqueostomía y se reiniciaron anticolinéstricos (piridostigmina media tableta cada 8 hrs) Diez días después egreso con mejoría clínica con piridostigmina 1 x 3.

El 17 X 75 reingresa con datos de insuficiencia respiratoria abundantes secreciones y con antecedente de haber suspendido medicación anticolinéstrásica. Se reinició tratamiento con piridostigmina 1 x 3 obteniendo mejoría clínica. Egresó el 16 de diciembre 1975. El 5 de diciembre de 1975 nuevo ingreso por disminución de fuerza muscular y datos de insuficiencia respiratoria. Se elevó la dosis de piridostigmina a 2 tabletas cada 8 horas observando remisión de sintomatología. Egresó el 2 de diciembre de 1975.

5º Ingreso. - El 3 de enero de 1976 reingresa para efectuarle gastrostomía tipo Stamm por la dificultad para el paso de alimentos. Se dejó gastrostomía permanente para alimentación.

6o. Ingreso: 18 de febrero 1977 por cuadro de 2 meses de evolución que se inició con hipertermia, secreciones de óido derecho, hipoacusia derecha, fué vista por el servicio de otorrinolaringología encontrando otitis media adhesiva multitratada por disfunción tubarica por afección de músculos que abren la trompa de oído. Se dió tratamiento a base de penicilina y egresó por mejoría.

7o. ingreso: 19 IX 78 enviada de Durango en donde se encontraba confinada en su clínica de adscripción desde hace seis meses dependiendo de asistencia respiratoria. A la E. F. se encontró palida, hipotrofia de masas musculares, polipneica, lagofthalmos, con traqueostomía y con datos de insuficiencia respiratoria por lo que se hospitalizó en la Unidad de Cuidados Intensivos donde se complicó con estado séptico, hepatitis séptica, anemia normocromica, salmonelosis confirmada por reacciones febriles tífico O 1:16 tífico H 1:320 y probable ileoparaltico.

El primero de enero de 1979 presentó paro cardiorrespiratorio el cual fué reversible a maniobras externas y el 5 de enero nuevo paro respiratorio el cual fué irreversible. Su manejo en esa ocasión fué con hidrocortizona 100 mg. al dia desde su ingreso habiéndose suspendido el 7 octubre 1978 por infección de vías urinarias.

CASO no 3
MAZM 54 04 17/2000

Paciente del sexo femenino de 23 años de edad, maestra de primaria, reside en el D. F., con antecedente de Cardiopatía congénita tipo CIA por la cual fué intervenida quirúrgicamente en marzo de 1975. Su padecimiento lo inició en marzo de 1977 con alteraciones de fuerza en extremidades superiores e inferiores, disartria, visión borrosa y diplopia, no podía trabajar por agotarse la voz. Se efectuó prueba de tensión la cual fué positiva y se inició tratamiento con Piridostigmina 180 mg. al día, con pobre respuesta, por lo que el 2 marzo de 1978 se inició tratamiento con prednisona a dosis de 40 mg. al día.

E. F. debilidad generalizada, lenguaje nasal, cambio de expresión facial, lengua de 3 surcos, ptosis palpebral moderada, fuerza muscular disminuida. Se clasificó como Miastenia Gravis II C. Laboratorio: BH, Q. S. EGO VDRL normales, linfocitos T 48%, linfocitos B 55%, células LE no se observaron rosetas, anticuerpos antimúsculo estriado negativo, electroforesis de proteínas normal, C3 94 C4 16 CH 50, IGA 190 IGG 1300 IGM 180, combs indirecto negativo, tele de torax normal, EMG estudio compatible con síndrome miasténico, biopsia de tejido sin alteración.

El 6 III 78 se efectuó timectomía por esternotomía media se disecó timo y accidentalmente se lesionó 2/3 de su diámetro de nervio frénico izquierdo, se repara. El timo 9.6 x 1.5 de superficie nodular con reporte histológico de timolipoma.

En el posoperatorio inmediato presento atelectasia de pulmón derecho y en la Unidad de Cuidados Intensivos se efectuó traqueotomía. Al octavo día se retiró respirador y al día siguiente egreso de la UCI con mejoría de fuerza muscular. El 7 IV 78 egresó a su domicilio con mejoría clínica y piridostigmina 1 tableta cada 4 hrs, además prednisona en días alternos 40 mg al día, la cual fue disminuyendo hasta la suspensión asimismo fue disminuyendo la piridostigmina en forma paulatina hasta suspenderla en octubre de 1979 por mejoría clínica. Actualmente continúa asintomática sin medicamento trabajando en dos turnos como maestra.

CASO 4
VEOC 78 10 342

Paciente del sexo femenino de 15 años de edad, con antecedente de Ca. uterino en abuela materna, DM en padre y madre, alérgica a penicilina, originaria de Culiacán Sinaloa, reside en Baja California estudiante de bachillerato. Inició padecimiento en mayo de 1977 con dificultad para elevar párpados, lo que se acentuaba por las tardes, posteriormente presenta diplopía, dificultad para deglutir alimentos, debilidad muscular en miembros inferiores y dificultad para la deambulaci6n, consult6 m6dico particular qui6n indico piri-dostigmina 2 tabletas cada 8 horas con discreta mejorfa.

El 16 V 78 fu6 vista en el servicio de Neurologfa encontrando a la E. F. ptosis palpebral, fatigabilidad muscular con recuperaci6n despu6s de descanso, se clasifico como II A. La prueba de tensi6n fu6 positiva.

Laboratorio: BH QS, EGO VDRL normal, proteinas normales, crioglobulinas negativo, IGA 40 mg. IGG 1500 IGM 140 mg (normales) anticuerpos antim6sculo negativo, celulas LE negativas, tele de t6-rax y tomografia de mediastino sin alteraciones.

El 26 de junio 1978 se efectu6 timectomia por esternotomia media estirpando timo de 48 gramos con diagn6stico histol6gico de timo con hiperplasia. Su evoluci6n posoperatoria en la Unidad de cuidados intensivos sin complicaciones, se retir6 ventialci6n asis-tida al tercer dia posoperatorio. El 3 VIII 78 egres6 de la Unidad de Cuidados Intensivos, el 7 del mismo mes egres6 a su domicilio

con tratamiento con piridostigmina 1/2 tableta cada 4 horas.

Durante su control a través de la consulta externa estuvo asintomática, en septiembre de 1978 se disminuye dosis de piridostigmina cada 6 horas y en octubre de 1978 se suspendió medicamento, permaneció asintomática hasta junio de 1980 en que presentó debilidad y fatigabilidad muscular, cuadro que remitió espontáneamente.

Continúa asintomática sin medicamentos.

CASO no 5
78 654 NDH.

Paciente del sexo femenino de 22 años de edad, con antecedente de Ca en un tfo, originaria de Venezuela, reside en el distrito federal estudiante de medicina.

Desde los 18 años de edad presentó disminución de fuerza en miembros superiores, ptosis palpebral izquierda, fué vista por médico en su lugar de origen quién indico piridostigmina 1 x 3 sin aparente mejoría por lo que suspendió medicamento y por remisión de sintomatología, permaneció asintomática hasta los 21 años de edad; en enero de 1978 presnetó diplopía a la mirada hacia adá ante, dificultad para movilización de párpados, estrabismo convergente, dificultad para la deglución de alimentos sólidos, disnea evolutiva de medianos a pequeños esfuerzos, dificultad para articulación de palabras, se efectuó prueba de tensión la cual fué positiva, se inició tratamiento con parametazona 8 mg. al día VO la que suspendió por intolerancia gastrica. En junio del 1978 se inició tratamiento con Imurán 50 mg. cada 12 horas y prednisona 60 mg. al día con pobre respuesta por lo que se le propuso timectomía. Se clasificó como Miastenia Gravis II C.

E. F. ptosis palpebral, lenguaje nasal, movimientos extraoculares limitados en la mirada extrema, disfonía, lengua de 3 surcos e hipotrofica, fatigabilidad muscular fácil.

Laboratorio: BH Q. S. EGO VDRL normales C3, C4 CH50 dentro de límites normales, inmunoglobulinas normales, linfocitos T 48%, linfocitos B 44%, anticuerpos antimúsculo estriado negativo, HLA BW 40 CW 4.

tele de torax y tomografía de timo normales, EMG sugestivo de miastenia gravis.

El 25 VII 78 se efectuó timectomía por esternotomía media se extirpó timo con peso 9.4 gramos; el reporte histológico fué timo sin alteraciones. Su evolución en la Unidad de Cuidados Intensivos fué satisfactoria, se retiró respiración asistida al segundo día de posoperatorio. Egresó a su domicilio el 3 VIII 78 asintomática con prednisona 50mg. diarios y disminuir en días alternos hasta suspender medicamento.

Ha continuado asintomática sin medicamentos.

Caso No 6
GARD 34 10 24/1000

Paciente del sexo masculino de 44 años de edad, originario de Villahermosa Tabasco, maestro y bibliotecario, padeció paludismo a los 18 años de edad, fractura de tibia derecha hace 10 años.

En marzo de 1977 presentó ptosis de párpado izquierdo, 15 días más tarde conjuntivitis bilateral y ptosis párpado derecho, crisis de sensación de asfixia acompañada de palpitaciones de predominio nocturno así como cansancio general con disminución de fuerza muscular en miembros inferiores, posteriormente se agregó dificultad para la masticación y disminución de fuerza en miembros superiores que le impedían ejecutar actos simples como peinarse. Se efectuó prueba de tensión la cual fue positiva, posteriormente se aumentó a 1 tableta cada 6 hrs un mes después con pobre respuesta por lo que se agregó el 12 V 77 prednisona 5 mg cada 8 hrs observando mejoría de síntomas, se incrementó dosis de prednisona en forma progresiva hasta 40 mg. al día, por presentar caídas frecuentes y continuar sin mejoría ya que tenía que caminar auxiliándose de bastón, se sospecho hipertiroidismo y el 2 VI 78 se inició tratamiento con tapazole 1 tableta cada 8 hrs observando mejoría de los síntomas.

E. F. facies miasténica, oftalmoplejía completa, diplejía facial, voz gutural, fuerza disminuida en forma proximal en extremidades superiores reflejos osteotendinosos disminuidos, tiroides aumentado de tamaño en forma difusa, consistencia aulada, piel húmeda temblor fino en extremidades superiores. Se clasificó como Mias-

tenia II B.

Laboratorio: BH EGO QS VDRL normales, IGA 2100, IGG 1500 IGM 120 mg. normales, crioglobulinas negativo, C3 C4 Ch50 normales. anticuerpos antimúsculo estriado negativos, determinación de tiroxina en suero 15.0 (nl 4.5-11.5) índice de tiroxina libre 4.55 (nl 1.58-5.18) T7 3.75 (nl 1.58-5.18) T4 11.1 (nl 4.5-11.5). tele tórax normal, gamagrama tiroideo: situación normal, anomalía por confluencia de ambos lóbulos, tamaño aumentado; campimetría; oftalmoplejía importante, escotoma central O. I. EMC: estudio bajo medicación.

El 15 VIII 78 se efectuó timectomía por esternotomía media extirpando timo con peso de 40 gramos con reporte histológico de timolipoma.

En el posoperatorio que fue manejado en la UCI presentó cuadro bronconeumónico basal derecho, el 21 VIII 78 se retiró ventilación asistida, el 28 del mismo mes egresó con diplopía izquierda pero con mejoría de la fuerza muscular y con tratamiento con tapazole 1-1-1/2 prednisona 50 mg. al día. Durante su control posoperatorio continúa con mejoría de fuerza muscular, continúa con impotencia sexual por lo cual se solicitó valoración por Psiquiatría, En octubre de 1978 se disminuyó dosis de tapazole en forma progresiva hasta suspenderlo en noviembre del mismo año. En octubre se inició disminución de prednisona cada tercer día hasta suspenderla en noviembre, continuó con piridostigmina 1 x 4

En enero de 1980 se inició disminución de dosis de piridostigmina y el 25 II 80 se suspendió medicamento. Actualmente persiste con impotencia sexual probablemente de origen psicológico.

El último gammagrama tiroideo del 17 nov 79 se observa tamaño y situación normal, distribución uniforme en toda la glándula
T4 11.1 (nl) T7 3.75 (nl).

Caso 7
VACR 29 07 16/2000

Paciente del sexo femenino de 49 años de edad, originaria de Uruapan Michoacán, reside en Poza Rica Veracruz, maestra de -- educación primaria, apendicectomía a los 13 años, amigdalectomía a los 19 años. Hace 15 años presentó disminución de fuerza en miembros superiores de predominio distal, fatigabilidad y cansancio fácil, pérdida progresiva de fuerza muscular generalizada, ptosis palpebral bilateral, diplopía y dificultad para la deglución. Se efectuó prueba de tensión la cual fué positiva. En la tomografía de mediastino se observó ensanchamiento de mediastino anterior, por lo que fué referida al servicio de Oncología donde recibió radioterapia 7 sesiones, cursó con síndrome anémico por lo que se suspendió el tratamiento y se trató con fumarato ferroso y vitamina C con lo que se controló la anemia hipocrómica y permaneció exclusivamente con anticolinesterásicos (piridostigmina 1 x 3) con mejoría clínica.

En agosto de 1978 presenta diplopía, disminución de fuerza muscular, disartría, disfagia. A la E. F. ptosis palpebral bilateral exoftalmos, VI par bilateral, III par bilateral incompleto, disartría. Se efectuó prueba de Tensión y Marie Walker siendo positivas. Se le clasificó como Miastenia II B etapa tardía (quemada).

Laboratorio: B_h QS EGO VDRL normales, anticuerpos antimúsculo estriado negativo, anticuerpos antinúcleo negativo, anticuerpos

antitiroideos negativo, linfocitos B 44%, linfocitos T 40%, normales, captación triyodotironina 32:47 (nl 35-45%) gamagrama tiroideo: normal.

El 9 VII 79 se inició tratamiento con prednisona 40 mg. al día el 28 X 78 se efectuó timectomía por esternotomía media, se extirpó tejido tímico con peso de 17 gramos, durante el acto quirúrgico se rompió accidentalmente pleura izquierda. El reporte histológico fue tejido adiposo e hiperplasia tímica. En la unidad de cuidados intensivos cursó con atelectasia de hemitorax izquierdo. Se retiró ventilación asistida el tercer día posoperatorio. El 23 de noviembre de 1978 egresó con mejoría de la motilidad ocular con discreta incapacidad para mirada hacia arriba. La evolución posttimectomía hacia la mejoría, ha continuado con tratamiento con prednisona con reducción en forma paulatina. En octubre continúa con prednisona 5 mg cada tercer día asintomática.

CASO No. 8
SAGP 41 04 27/1000

Paciente del sexo masculino de 37 años de edad, con antecedentes familiares de infarto de miocardio en un hermano, originario del estado de Hidalgo, maestro de primaria; en 1978 estuvo en tratamiento por Pielonefritis crónica y estenosis de cuello de vejiga.

Padecimiento de 8 años de evolución que se presentaba por episodios, manifestado por ptosis palpebral y diplopía que se acentuaba durante el día haciéndose más manifiesto durante la tarde, ocho meses antes presentó acentuación de síntomas motivo por el cual fue valorado por Oftalmología donde se efectuó prueba de tensión la cual fue positiva y se canalizó al servicio de Neurología.

E. F. ptosis palpebral izquierda, diplopía a mirada extrema lateral izquierda. Se clasificó como Miastenia Grado I (ocular)

Laboratorio: BH QS EGO VDRL normales, anticuerpos antimúsculo estriado negativos, anticuerpos antinucleares negativos, linfocitos B 49% linfocitos T 35%, tórax normal, electromiografía en orbicular de párpados con estímulo al facial, se reportó compatible con miastenia ocular.

El 31 X 78 se efectuó timectomía por esternotomía media, se disecó timo el cual pesó 20 gramos con reporte histológico de hiperplasia de timo. El posoperatorio se manejó en la UCI sin complicaciones. Al 2o. día se retiró cánula orotraqueal, el 7 XI 78 se egresó a su domicilio asintomático sin medicamentos.

El 12 VI 79 presentó falta de fuerza en extremidad superior, fatigabilidad muscular, ptosis izquierda. Se inició tratamiento con piridostigmina a dosis 1/2 tableta cada 4 horas obteniendo remisión de sintomatología por lo que el 24 VII 80 se suspendió medicamento

En octubre de 1980 continúa asintomático.

Caso No. 9
ROCJ 46 05 10

Paciente del sexo femenino de 21 años de edad, con antecedente de diabetes mellitus en una tía materna, originaria de Hermosillo Sonora, estudiante de bachillerato, padeció otitis media a los 13 años.

Su padecimiento lo inició hace 4 años con diplopía, ptosis palpebral izquierda, remitió a los 4 meses, posteriormente presentó ptosis derecha, a los seis meses presentó dificultad para mover mandíbula inferior, dificultad para articulación de palabras, cambio de voz y dificultad para mover lengua y tragar alimentos, fué vista por varios especialistas en esta ciudad y posteriormente canalizada a esta Unidad. Se le efectuó prueba de neostigmina la cual fué positiva. No recibió tratamiento previo.

E. F. ptosis palpebral izquierda, voz nasal, fatigabilidad fácil, disminución de fuerza en extremidades proximal. La prueba de Marie Walker fué positiva.

Laboratorio: BH QS EGO VDRL normales, anticuerpo antinúcleo negativo, anticuerpos antinúcleo estriado negativo, C3 96 C4 50 CH50 200, linfocitos T 48% linfocitos B 50% normales, inmunoglobulinas dentro de límites normales, tele de tórax y tomografía de mediastino normales. Se clasificó como Miastenia Gravis II B

El 9 enero 1979 se efectuó timectomía por esternotomía media extirpando timo con peso de 8 gramos con reporte histológico sin alteraciones.

Su evolución posoperatorio sin complicaciones, manejado en la unidad de cuidados intensivos. Al tercer día del posoperatorio se retiró respiración asistida. Egreso el 24 enero 79 a su domicilio asintomática y con prednisona 50 mg cada tercer día y con indicaciones de disminuir dosis en forma alterna hasta suspenderla en 4 semanas.

En diciembre de 1979 continuaba asintomática.

CASO 10
MONG 48 09 16/1000

Paciente del sexo masculino de 30 años de edad, con antecedentes de padre fallecido por complicaciones de Diabetes Mellitus, abuelo materno falleció por Ca pulmonar, tío muerto por Ca vesical, originario del Distrito Federal, médico pediatra, a los 20 años presentó cuadro catalogado de Guillain Barre que ameritó hospitalización.

Su padecimiento lo inició el 15 de diciembre de 1978 con visión borrosa, náusea cefalea occipital, el 24 del mismo mes presentó diplopia y náuseas ocasionales.

E. F. mostró afectación de recto interno, recto externo y superior izquierdo interno y externo derecho. Se efectuó prueba de tensión la cual fue positiva en 3 ocasiones. Se clasificó como Miastenia Ocular. Se inició tratamiento con piridostigmina 1 x 3.

Laboratorio: BI QS EGO VDRL normal. C3 128 C4 32 CH50 181, anticuerpos antimúsculo negativos, anticuerpos antinúcleo negativo, anticuerpos antitiroideos negativos, HL A 2 B7 tele de tórax normal, EMG sugestivo de síndrome miasténico.

El 12 febrero 1979 se efectuó timectomía por esternotomía media, se disecó timo el cual se encontró ligeramente aumentado de tamaño con peso de 22 gramos con reporte histológico de timolipoma. Durante el acto quirúrgico se perforó pleura izquierda. Se retiró respiración asistida el 14 de febrero en la UCI.

evolucionó en forma satisfactoria. Egresó con prednisona 20 mg. cada tercer día con indicaciones de disminuir dosis a razón de 5 mg. cada tercer día. Por persistir ptosis palpebral izquierda se aumentó dosis de prednisona a 40 mg. al día la cual se mantuvo por dos meses y posteriormente se disminuyó en forma paulatina cada tercer día hasta suspenderla en septiembre de 1979.

Actualmente continúa asintomático sin medicamentos.

CASO II
OABJ 17 04 15/1000

Paciente del sexo masculino de 63 años de edad, con antecedente de padre hipertenso, originario y residente de Tampico Tamps, jubilado, padeció paludismo a los 24 y 30 años tratado con quinina, hipertensión arterial sistémica de 10 años de evolución controlada con alfa metil dopa. En 1979 se le diagnosticó pericarditis tratada con esteroides.

En octubre de 1979 presentó debilidad de músculos de la faringe, disartria sensación de falta de aire, visto por médico en su lugar de origen quien lo hospitalizó y se manejo con angioverin y carbógeno, con lo que mejoró; 5 días después presentó dificultad para masticación trastornos de la deglución, visión borrosa, diplopia, ptosis palpebral, se efectuó prueba de tensión la cual fué positiva. Se inició tratamiento con piridostigmina 3 tabletas cada 6 horas con lo que notó agudización de sintomatología por lo que fué hospitalizado, se le instaló sonda nasogastrica habiéndosele pasado a tráquea y se administró alimento provocándole paro respiratorio por lo que se efectuó traqueostomía de urgencia y se instaló ventilación asistida con lo que se obtuvo mejoría. Egresó sin medicación y se envió a esta Ciudad de México.

A la exploración física se encontró con ptosis palpebral, diplopia a la mirada extrema, fatigabilidad muscular generalizada. La prueba de Marie Walker fué positiva. Se reinstaló tratamiento con piridostigmina a dosis de una tableta cada 6 horas con mejoría clínica, este tratamiento se inició el 11 de febrero de 1980. El 17 de febrero se presentó al servicio de urgencias con sensación de asfixia dificultad para la

respiración, debilidad generalizada, ptosis palpebral de predominio derecho, visión borrosa, dificultad para la masticación, fué transferido a la Unidad de Cuidados Intensivos con diagnóstico de crisis miasténica, se manejó con prednisona 50 mg. al día y Penicilina Cristalina 5 millones cada 4 hrs, la cual se suspendió al día siguiente, por notar acentuación de la debilidad. Además se instaló ventilación asistida la cual permaneció 10 días. Se clasificó como Miastenia Gravis grado III.

Laboratorio: la BH, Q. S. EGO, VDRL fueron normales, celulas LE negativas, aldolasa sérica 6.1; anticuerpos antimúsculo estriado negativos, TGO 7 TGP 6 CPK 6; IGA 340 IGG1700 IGM 125 Al AW33 B 27.

El 24 de marzo de 1980 se efectuó timectomía por esternotomía media obteniendo pequeños fragmentos de tejido tímico, con estudio histológico sin alteraciones. Su evolución posoperatoria fué satisfactoria, continuó con ptosis palpebral derecha.

Al cuarto día posoperatorio se retiró ventilador, egreso el 11 de abril con mínima ptosis palpebral y con tratamiento a base de prednisona 50 mg. al día y Gel de hidróxido de aluminio y magnesio, así como piridostigmina 1 tableta cada 6 hrs.

En septiembre del mismo año se inició disminución lenta de esteroides presentando en octubre exacerbación de debilidad muscular por lo que se aumento a 40 mg. de prednisona con lo cual continúa asintomático.

CASO 12
AAPF 45 10 03/1000

Paciente del sexo masculino de 34 años de edad, empleado de oficina, originario de aguascalientes, con antecedente de madre y abuela materna hipertensas y diabéticas.

Su padecimiento lo inició el 5 de noviembre de 1979 al notar diplopía fugaz, acudió a oftalmólogo quién indico gotas no especificadas. Al día siguiente nuevamente presentó diplopía, por lo que acudió a su clínica de donde fué enviado a este Centro Hospitalario. La primera consulta fué en el servicio de Oftalmología donde se le diagnosticó Oftalmoplejía supranuclear y se canalizó al servicio de Neurología.

A la exploración física se observó ptosis palpebral izquierda, paresia de recto externo de ojo derecho, paresia de recto interno, externo, oblicuo mayor de ojo izquierdo. Se efectuó prueba de Tensión la cual fué positiva. La prueba de Marie Walker fué positiva.

Laboratorio: BH, QS, EGO VDRL normales, T4 11.3 (normal 4.5-11.5) T7 5.51 (normal 1.5-5.18) anticuerpos antímúsculo estriado positivo, C3 112 C4 54 CH50 208 unidades, células LE negativas, anticuerpos antitiroideos negativo; la tele de tórax mostro tumoración en hemitorax derecho bien delimitada.

Se inició tratamiento con piridostigmina cada seis horas una tableta (23 noviembre 1979) con pobre respuesta por lo que el 18 de diciembre de 1979 se agregó prednisona 40 mg, con disminución paulatina hasta 10 mg dosis que mantuvo hasta la fecha de la timectomía.

El 12 de marzo de 1980 se efectuó timectomía por toracotomía

media encontrando adherencias firmes y laxas muy vascularizadas, la tumoración quística de aproximadamente 20 centímetros cubierta parcialmente por pleura parietal, durante la disección se lesionó el recurrente. El reporte histológico de timo fue: timoma tipo linfocítico. Se transfirió a la Unidad de Cuidados Intensivos donde se le detectó atelectasia del tercio inferior de pulmón derecho al tercer día de posoperatorio. El 18 de marzo 1980 se retiró ventilación asistida. Egresó el 22 de marzo a su domicilio con prednisona 40 mg al día, asintomático.

En agosto de 1980 se inició disminución de dosis de esteroides en forma lenta, 5 mg por semana. Actualmente se controla con 10 mg. de esteroides y se encuentra asintomático.

XIV MATERIAL Y METODOS.

La población estudiada estuvo constituida por 7 mujeres (58.4%) y 5 hombres (41.6%), cuyas edades oscilaron entre 18 y 63 años como se muestra en la siguiente tabla.

SEXO Y EDAD DE DISTRIBUCION DE PACIENTES.

Grupos de edad.

	10-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61- 70
Hombres		1	2	1		1
Mujeres	1	4	1	1		
TOTAL:	1	5	3	2		1 + 12

Con lo cual puede construirse una gráfica que tiene características bimodales siendo el mayor pico a los 20 años y el segundo a los 60.

FRECUENCIA SEGUN EDAD

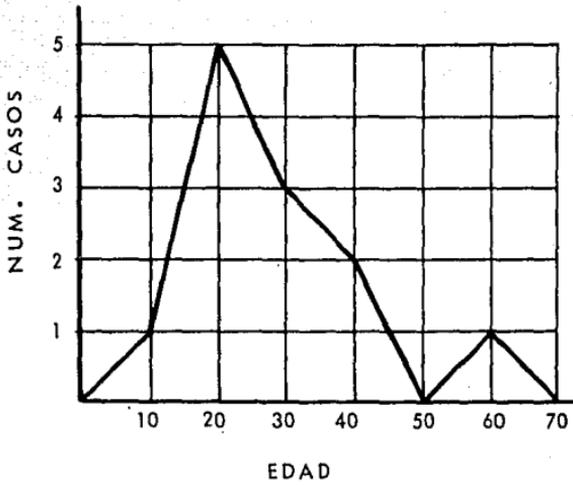
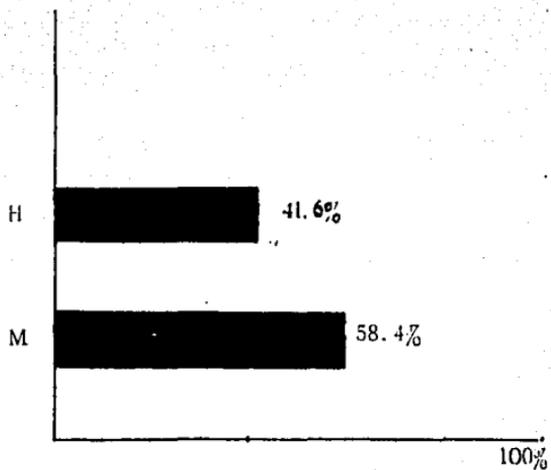


fig. 3

FRECUENCIA SEGUN SEXO.



El lugar de origen y ocupación fué:

CASO	ORIGEN	OCUPACION.
1	Distrito Federal	enfermera.
2	Durango Durango	secretaria.
3	Distrito Federal.	maestra de primaria.
4	Cullacán Sinaloa	estudiante
5	Venezuela	estudiante de medicina.
6	Villahermosa Tabasco	bibliotecario.
7	Uruapan Michoacán	maestro de primaria.
8	Estado de Hidalgo	maestro de primaria.
9	Hermosillo Sonora	estudiante bachillerato.
10	Distrito Federal	médico.
11	Tampico Tamaulipas	jubilado
12	Agascalientes	empleado federal.

Por ser este Centro Hospitalario un Centro en el cual se canalizan pacientes del Interior de la República y de las Clínicas del Distrito Federal, no se puede hablar de que exista un lugar en donde el padecimiento sea más frecuente.

Los síntomas de inicio de los pacientes fueron:

SINTOMAS	CASOS.											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Diplopia	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Ptosis palpebral	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x
Estrabismo					x							
Disartria		x	x						x			x
Disfagia		x	x	x	x	x	x		x			x
Cambio voz		x	x			x	x		x			x
Regurgitación		x										
Debilidad muscular	x	x	x	x	x	x	x		x			x
Insuficiencia Respiratoria		x			x	x						x

A todos los pacientes se les clasificó según el grado de afectación clínica que presentaron tomando como base la clasificación de Osserman de la Miastenia Gravis y que incluye:

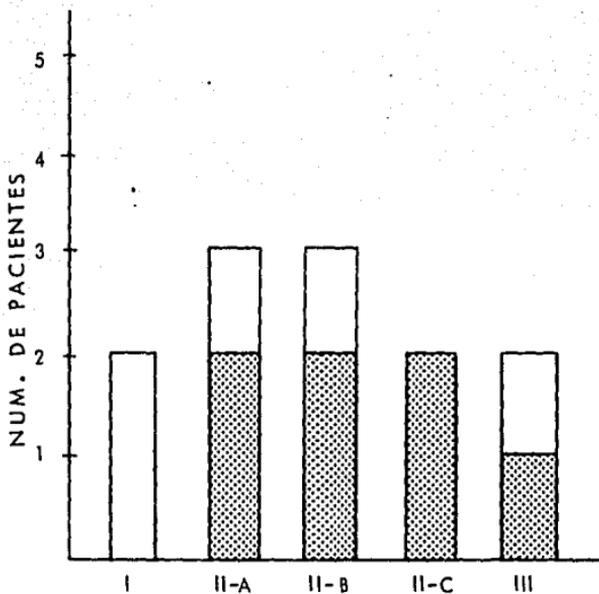
- Grado I Forma ocular
- Grado II-A Forma generalizada moderadamente severa con síntomas oculares.
- Grado II- B Forma generalizada moderadamente severa con afectación ocular y levemente bulbar.
- Grado II-C Miastenia generalizada moderadamente severa con afectación bulbar.
- Grado III Forma grave y aguda que se desarrolla en semanas o meses. Afectación bulbar importante.
- Grado IV Forma tardía con severa afectación bulbar.

Al llegar al servicio de Neurología, 10 de los pacientes tenían el diagnóstico correcto de Miastenia Gravis y 2 pacientes tenían otro diagnóstico: de probable Glioma del Puente (caso 2) y O^Fta Implejfa Supranuclear (caso 12).

Para confirmar la sospecha clínica se hizo la prueba de tensión la cual resultó positiva en todos los pacientes. La prueba de Marie Walker solamente se efectuó en 4 pacientes, y también fué positiva en todos ellos (casos 7, 9, 11 y 12).

La electromiografía se hizo en 7 pacientes resultando positiva en 4 (casos 3, 4, 8, 10). La negatividad de la prueba en los restantes fué debido a que ya estaban en tratamiento con anticolinesterásicos.

FRECUENCIA SEGUN
CLASIFICACION DE OSSERMAN



H.

M.

XV SELECCION DE PACIENTES.

La selección de los pacientes fué de acuerdo a los criterios referidos por varios autores (25 y 27) que incluyen: cuadro de miastenia gravis con respuesta variable a medicamentos a pesar de ser formas ligeras, progresión de síntomas a pesar de tratamiento correcto, evolución de enfermedad menor de 5 años. Dos de nuestros pacientes tenían evolución mayor de 5 años (casos 7 y 8). Pacientes menores de 40 años y cuando se sospecha timoma.

Además se observaron los criterios propuestos por Fraser y Simpson de los estadios de enfermedad y respuesta a timectomía que son: (40)

Estadio I: estadio activo caracterizado por remisiones y mejor respuesta a timectomía.

Estadio II: hay menor riesgo de muerte pero pobre remisión espontánea y menor respuesta a timectomía.

Estadio III: estadio quemado puede haber mejoría con timectomía y la respuesta a drogas anticolinesterásicas es a dosis menores. Dentro de ésta categoría se incluyó un paciente (caso 7).

En un solo paciente la Miastenia Gravis se asoció con hipertiroidismo habiéndose controlado con Tapazole 1 x 3 y esto facilitó el manejo de la Miastenia Gravis. En nuestra casuística representó el 8% (caso 6).

Se ti:nectomizaron con fines profilácticos para evitar desarrollo progresivo de Miastenia Gravis ya que el 40% de casos leves pasan a fase avanzada o sufren aparición de timoma a pesar de tratamiento médico y los mejores resultados quirúrgicos incluídas las remisiones totales cuando se operan en esta fase precoz (61).

Al llegar al servicio de Neurología 10 de los pacientes tenían el diagnóstico correcto de Miastenia Gravis y 2 pacientes tenían otros diagnósticos: de probable glioma del puente (caso 2) y oftalmoplejía supranuclear (caso 12).

Para confirmar la sospecha clínica se hizo la prueba de Tensión la cual resultó positiva en todos los pacientes. La prueba de Marie Walker solamente se efectuó en 4 pacientes y también fué positiva (casos 7, 9, 11 y 12).

La electromiografía se hizo en 7 pacientes resultando positiva en 4 (casos 3, 5, 8 y 10). La negatividad de la prueba en los restantes fué debido a que ya estaban en tratamiento con anticolinesterásicos.

El manejo médico que recibieron los pacientes fué el tradicional de iniciar con anticolinesterásicos, con respuesta aceptable al inicio pero posteriormente fué necesario aumentar dosis por la fatigabilidad que presentaron los pacientes. La mejoría varió de unos meses hasta 15 años (en un caso). Debido a la respuesta parcial a estos medicamentos se consideró la timectomía.

Las dosis de anticolinesterásicos variaron de 180 a 240mg. por día.

En 6 pacientes (casos 3, 5, 6, 7, 11 y 12) se utilizó prednisona antes de la timectomía a dosis que variaron de 40 a 50 miligramos durante un lapso de 4 meses, un mes, un año, dos meses y un mes los dos últimos para mantener estable al paciente antes de la timectomía. En ninguno de los pacientes se observaron efectos indeseables de los medicamentos y en ninguno se utilizó la atropina para disminuir efectos de anticolinesterásicos.

El tiempo de evolución de enfermedad varió desde 2 meses hasta 15 años.

En un paciente se efectuó traqueostomía previa a la cirugía por presentar crisis miasténica (caso 11) resuelta parcialmente en otro hospital pero que no ameritó nueva traqueostomía al ser timectomizado.

Sólo 3 pacientes requirieron traqueostomía post timectomía (casos 3, 2 y 7).

De nuestros pacientes estudiados a varios se les administró tratamiento esteroideo a excepción de los casos 4, 1 y 8, en quienes no se administró éste tratamiento antes de la Cirugía. Durante el posoperatorio inmediato todos fueron manejados con esteroides, al principio con dosis elevadas y con disminución paulatina hasta la dosis mínimas de mantenimiento. A todos los pacientes se les administró el siguiente esquema de manejo esteroideo, con resultados satisfactorios.

A. - Hidrocortizona 50 mg. IM a las 24 hrs el día previo a la cirugía y 50 mg. a las 6 AM el día de la cirugía.

B. - Transoperatorio 500 mg. de solución salina y 100 mg. de hidrocortizona para pasar a razón de 50 gotas por minuto, éste esquema repetir cuantas veces sea necesario en el transoperatorio.

C. - Posoperatorio inmediato, la misma solución anterior a razón de 35 gotas por minuto.

D. - Posoperatorio: Primer día; hidrocortizona 50 mg. IV cada 6 hrs, en bolo a través de las soluciones parenterales.

Segundo día; continuar con soluciones parenterales, mismo esquema en caso contrario administrar la dosis via IM.

Tercer día; igual al 2o. día si aún no ha iniciado vía oral
En caso contrario administrar 50 mg. cada 24 hrs, 30 mg. por la mañana y 20 mg. por la noche,

Cuarto día: disminuir 10 mg. cada 24 horas hasta 5 mg por la mañana como dosis de mantenimiento, posteriormente se valoró la suspensión del medicamento.

Actualmente solamente dos pacientes continúan con tratamiento esteroideo a dosis mínimas (casos 11 y 12).

COMPLICACIONES POSOPERATORIAS.

CASO	TIMECTOMIA FECHA.	COMPLICACIONES,
1	14 IX 72	neumotórax izquierdo.
2	25 VI 75	atelectasia izquierda. Insuf. Resp.
3	6 III 77	lesión 2/3 nervio frénico. Atelectasia derecha.
4	26 VI 78	sin complicaciones.
5	25 VII 78	hematoma mediastinal.
6	15 VIII 78	proceso bronconeumónico basal izq.
7	29 X 78	ruptura pleura izquierda.
8	31 X 78	sin complicaciones.
9	9 I 79	sin complicaciones.
10	18 I 79	perforación pleura izquierda.
11	24 III 80	sin complicaciones.
12	12 III 80	lesión del recurrente. Insuf. Resp. atelectasia tercio inf. pulmon der.

XVI DISCUSION.

La timectomía es un procedimiento que se considera curativo para la Miastenia Gravis, las indicaciones recomendadas en la literatura son en pacientes jóvenes, menores de 40 años, con una evolución de enfermedad menor de 5 años y en pacientes con sospecha de tímomas. (1, 2, 29) Sin embargo en nuestra casuística de solo 12 casos se incluyeron tanto casos de miastenia ocular como de miastenia en fase quemada, con evolución post-timectomía hacia la remisión pero con tratamiento éste último caso con anticolinesterásicos.

Todos los pacientes presentaron como síntoma inicial ptosis palpebral (100%), diplopiá en solamente 11 pacientes (92%) disartria en 5 pacientes (41%), cambios de voz en 4 pacientes (33%), debilidad muscular en 10 pacientes (83%) y 2 pacientes presentaron datos de afectación bulbar (16%).

La tele de tórax se efectuó en todos los pacientes encontrando anomalía en 2 pacientes (casos 7 y 12), en el primer caso se observó ensanchamiento de mediastino, motivo por el cual recibió radioterapia habiéndosele suspendido por cursar con Anemia Hipocrómica la cual respondió a tratamiento con fumarato ferroso, permaneció con mejoría durante 15 años y por exacerbación de sintomatología se le propuso timectomía, en el segundo caso se observó una tumoración en

CASOS INCLUIDOS PARA TIMECTOMIA.

CASO	SEXO	EDAD	CLASIFICACION OSSERMAN.	TIEMPO EVOLUCION.
1	F	31	II A	4 años.
2	F	22	III	1 año.
3	F	23	II C *	1 año.
4	F	18	II A	1 año.
5	F	22	II C *	1 año.
6	M	44	II B	1 año.
7	F	49	II B	15 años.
8	M	37	I	8 años.
9	F	21	II B	4 años.
10	M	30	I	6 meses
11	M	63	III	3 meses.
12	M	34	II A	2 meses

* esta sería una transición de la forma bulbar con la forma grave.

base y parte media de hemitorax derecho de aproximadamente 10 cms. habiéndose sospechado timoma.

La distribución según la edad fué en forma bimodal como se menciona por varios autores (2) predominando en la primera fase el sexo femenino y en la segunda el sexo masculino.

La asociación de Hipertiroidismo y Miastenia Gravis en nuestra casuística fué de un solo caso que correspondió al 8% (la literatura menciona de 15 a 18%) (10, 12), y en otro caso 6 años posteriores a la timectomía curso con hipotiroidismo diagnosticado clínicamente y por laboratorio (caso 1)

Se menciona que en Miastenia Gravis el hipo o hipertiroidismo puede permanecer en forma latente y manifestarse ya sea antes de la miastenia o después de que ésta se manifiesta.

Todos los pacientes recibieron tratamiento con drogas anticolinesterásicas con respuesta variable a éstos fármacos y en los pacientes que presentaron crisis miasténicas se agregó tratamiento con corticoides antes de la timectomía (casos 2 y 11)

El estudio histológico de los timos fué: hiperplasia en un 25% (casos 4, 7 y 8) los cuales tenían un tiempo de evolución de enfermedad de un año, 15 y 15 años respectivamente, que coincide con los reportes de varios autores de que esta alteración se encuentra en cuadros de mas de 5 años de duración (67).

RESULTADOS.

CASO	PESO	HISTOLOGIA.
1	9 gr.	sin alteraciones.
2	11 gr.	sin alteraciones.
3	sin peso*	timolipoma.
4	48 gr.	hiperplasia.
5	9.4 gr.	sin alteraciones.
6	35 gr.	timolipoma.
7	17 gr.	hiperplasia.
8	20 gr.	hiperplasia.
9	8 gr.	sin alteraciones.
10	22 gr.	timolipoma.
11	sin peso*	sin alteraciones.
12	sin peso*	timoma tipo linfocitario.

Nota: peso normal al nacer 10-15 gr.
en la pubertad 30-40 gr. después disminuye de peso.

* El timo no fué pesado pero se describe como "pequeños fragmentos."

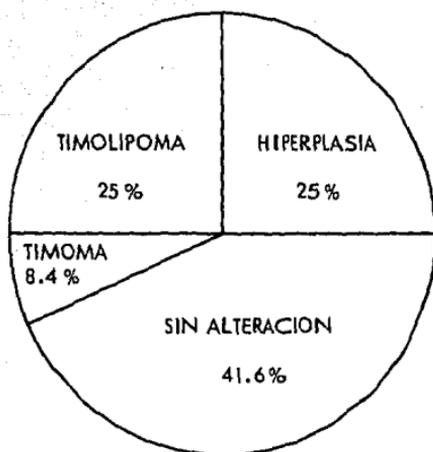
Solamente un 25% presentó timolipoma, los cuales tenían una duración de la enfermedad de un año aproximadamente (casos 10, 6 y 3). En ninguno de éstos pacientes se había descubierto tumoración de timo. En todos estos pacientes se obtuvo mejoría de síntomas pero continua con tratamiento médico en dosis mínimas de drogas anticolinésterasicas un sólo paciente (caso 6)

En un solo paciente se encontró una tumoración en hemitórax derecho asociado con la Miastenia Gravis (caso 12) habiéndosele efectuado broncoscopia con citología por cepillado bronquial los cuales fueron negativos. Se inició en este paciente tratamiento anticolinésterásico con pobre respuesta por lo que se asoció a prednisona a dosis de 40 mg. con disminución de dosis en forma decreciente y se mantuvo con dosis mínimas de 10 mg. hasta la fecha de timectomía. En éste paciente se observaron adherencias fijas y laxas en toda proyección anterior de mediastino, éstas muy vascularizadas, firmemente adheridas, formación lobular rentente color blanco amarillento la cual se prolongaba desde la altura de aorta ascendente y cayado, estando en esta prolongación el lobulo inferior derecho del timo en forma pediculada y firmemente adherida. La tumoración quística de tamaño aproximado en su diametro mayor supero inferior de 20 cms. cubierta parcialmente de pleura parietal, se extirpo masa tumoral íntegramente. El reporte histológico de la tumoración fué timoma tipo linfocítico. En nuestra serie correspondió al 8.4%

A todos los pacientes se siguió su control posterior durante un tiempo que vario de un año a 8 años.

PACIENTES MIASTENICOS TIMECTOMIZADOS (12)

ESTUDIO HISTOLOGICO DEL TIMO



RESULTADOS	I	IIA	IIB	IIC	III	IV
Remisión	2	2	1	2		
Mejoría		2	1		1	
Sin cambio muerte					1	
TOTAL:	2	4	2	2	2	= 12

XVII CONCLUSIONES.

1. - Los pacientes estudiados en cuanto a edad de presentación de la enfermedad se comportan como se describe en la literatura.

2. - El tratamiento médico previo a la timectomía en ninguno de los casos fué seguido de remisión.

3. - Las complicaciones inmediatas de la timectomía estuvieron en relación a accidentes quirúrgicos y se resolvieron favorablemente.

4. - Después de la timectomía fué necesario emplear en todos los pacientes esteroides y anticolinesterásicos para controlar sintomatología miasténica en tiempos variables.

5. - La suspensión de dichos medicamentos en promedio fué de seis meses.

6. - La timectomía mejoró a los pacientes en 91 %. Dicha mejoría aparece en un período variable de uno a seis meses.

7. - Todos los pacientes a excepción de un caso (11) tenían menos de 45 años de edad con estadíos clínicos variables de I a III según la Clasificación de Osserman, con un promedio de duración de enfermedad menor de 5 años a excepción de dos casos (6y7) en quienes también se observó mejoría. Esto no concuerda con los reportes publicados acerca del período de la enfermedad que debe ser menor de 5 años. No observamos relación en cuanto a sexo.

8. - Dos pacientes tuvieron Miastenia asociada con enfermedades del tiroides, uno antes y otro después de la timectomía.

9. - Los pacientes no han presentado enfermedades relacionadas con la inmunidad después de la extirpación del timo.

10. - El estudio histológico del timo solo reveló un timoma en paciente joven, hecho poco común en la literatura.

11. - La timectomía es un tratamiento que ha permitido resolver el cuadro de Miastenia en 91% de los pacientes.

12. - En nuestra casuística sólo observamos un fallecimiento por enfermedades intercurrentes, y correspondió al 8.4%.

BIBLIOGRAFIA.

1. - Drachman D. B.; Myasthenia Gravis; New England J. Med; 298 (3) 136-142 1978.
2. - Winkler LH; Winkler GF: Myasthenia Gravis, pathogenesis, diagnosis, therapy; Postgraduate Med. 66 (2) 60-63 1979.
3. - Fenichel Gerald M; Clinical Syndromes of Myasthenia Gravis in infancia and childhood; Arch Neurol 35: 97-103 1978.
4. - Gutman L, Chou SM: Myasthenia Gravis; Arch Pathol Lab Med 100:401-404 1978.
5. - Serrano Muñoz F, Trueba A, Toledo Gonzalez J, Casillas M: Timo y Miastenia Gravis; Rev Clin Esp 120:(3) 198-207 1971.
6. - Slater G, Papatestas A E, Genkis G, Kornfeld P, Horowitz SJ, Bender A: Thymomas in patients with Myasthenia Gravis; Ann Surg 171-174 1978.
7. - Adner MM, Sherman JD, Shwab RS and Dayeshek W; An Immunologic survey fo 48 patients with Myasthenia Gravis New Engl J Med 271:1327 1974.
8. - Goldstein G Mckay Jr; The human Thynus; London W. Heinemann 1979.
9. - Ehrenreich T, Allen AC; Myasthenia Gravis following extirpation of an asymptomatic thymoma; Cancer: 11:172-180 1958.
10. - Shay BM, Blendis LM, Geene R; Relation between Myasthenia Gravis and Thyroid disease; Br Med J. 1:762-765 1965.
11. - Segal, Wintraub: Hashimoto's Thyroiditis; Myasthenia Gravis Idiopathic, Thrombocytopenic Purpura; Ann Int Med 85:(6) 761-762 1976.
12. - Pinals RS, Tomar H: Grave's Disease, Myasthenia Gravis and Purpura; Ann Int Med 87 (2): 250 1977 (letter)
13. - Krol TC; Myasthenia Gravis, Pernicious Anemia and Hashimoto's Thyroiditis; Arch Neurol 36: 594 595 1979.

14. - Remuzzi GG et al; Myasthenia Gravis Trombocytopenia y HLA antig: Ann Intern Med 87 (2): 250-251 1977.
15. - Penn AS; Myasthenia Gravis, Dermatomyositis y Polimiositis Immunopathological Diseases, Advances Neurol 17:41-61 N. Y. 1977.
16. - Lindstrom Jm, Seybold ME, Lennon VA et al: Antibody to acetylcholine receptor in Myasthenia Gravis: Neurology 26:1054-1059 1976.
17. - A. Clinician's View of Neuromuscular Diseases; Michael H. Booke M. D; The Williams & Wilkins Company; Baltimore 1977.
18. - Strickroot FL, Schaeffer RL, Bergo HL: Myasthenia Gravis occurring in an infant born of Myasthenic Mother; JAMA 120: 1207-1211 1942
19. - Levin PM; Congenital Myasthenia in sblings: Arch Neurol 2:745-748 1949.
20. - Greer M, Schotland M; Myasthenia Gravis in the Newborn, Pediatrics 26:101-108 1940.
21. - Fritze D, Herman C Jr, Neeim F, Smith GS and Walord RC; HLA Antigen in Myasthenia Gravis: Lancet 1:240-242 1974.
22. - Yamasaki A, Isikawa S; Abnormal pupillary responses in Myasthenia Gravis: Br J Ophthal: 60 : 575-580 1976.
23. - Current Therapy 1979, Conn Howard F. W.B. Saunders Company / Phyladelphia / London / Toronto.
24. - Patten BM; Hypothesis to account for the Marye Walker Phenomen; Ann Int Med 82:411;415 1975.
25. - Drackman DB; Myasthenia Gravis (second of two parts) New Engl J Med 296(4) 186-193 1978.
26. - Simpson JA; An evaluation of thymectomy in Myasthenia Gravis: Brain 81:1112-1145 1958.
27. - Azer MS; Zikria E, For WB; Myasthenia Gravis appearing after removal of a thymoma: Amer Surg 109-113 1971.
28. - Lane RJM, Mastaglia FL: Drug induced Myopathies in Man; The Lancet: 5:2:5-5 1978.

29. - Manual of Neurologic Therapeutics with essentials of Diagnosis: Martin A. Samuels M.D: Primera edición. Little Brown and Company Boston 1978.
30. - Blalock A, Mason MF, Morgan HJ, Riven S S; Myasthenia Gravis and Tumors of the thymic region: report of a case in wich tumor was removed; Ann Surg 110:544 1939.
31. - Keynes G L; The results of thymectomy in Myasthenia Gravis; Brist Med J 2:611 1949.
32. - Ross R. T. : Tymectomy in the treatment of Myasthenia Gravis; Lancet I: 785 1952.
33. - Eaton LM, Clagett O: Present Status of thymectomy in treatment of Myasthenia Gravis: Am J Med 19:703-717 1955.
34. - Cohn H E, Solit N J, Schatz N and Schelinger N; Surgical tretament of Myasthenia Gravis; 27 year experience; J Thorac Cardiov Surg 8:876 886 1974.
35. - Papatestas AF, Genkins G, Kornfeld P et al; Trans-cervical thymectomy in Myasthenia Gravis; Surg Gynecol Obstet 140: 535 1975
36. - Papatestas A E Alpert L I, Osserman K F et al; Studies in Myasthenia Gravis, efectos of thymectomy Results on 185 pacientes which nonthymomatous and Tymomatous Myasthenia Gravis 1949-1969: Am J Med 50: 435 1971.
37. - Morgan WL, Dudley LH; Malignant Thymoma and Myasthenia Gravis: New Engl J Med 253: (15) 627-632 1955.
38. - Alperth LI, Papatestas A, Kark A, Osserman R S, Osserman K; A histologic Reappraisal of the thymus in Myasthenia Gravis: Arch Path 91: 55-1 1971.
39. - Perlo PP, Schwab RS and Osserman KE: Myasthenia Gravis evaluation of treatment in 1355 patients: Neurology 16:143 1966.
40. - Fraser K, Simpson J A and Crawford J; The place of surgery in the treatment of myasthenia gravis: Brisc J Surg 65:401 404 1978.
41. - Jartzki A, Bethea M, Wolf M et al; A rational approach to total thymectomy in the treatment of Myasthenia Gravis: Ann Thorac Surg 24:(3) 120-133 1977.

42. - Serrano Muñoz F, Toledo GJ, Alix A y Casillas M; Timomas; Rev Clin Esp 120:(2) 147-156 1971.
43. - Jain V Frable WJ, Richmond; Thymoma - analysis of benign and malignant criteria; J Thoracic Card Surg 67:(2) 310-321 1974.
44. - Teplick JG, Nedwick A, Haskin ME; Roentgenographic features of thymolipoma; Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 117: 873-877 1973.
45. - Lange I Ueber ein Lipom des thymus; Zentralbl allg Pathol Anat 27: 97 101 1916.
46. - Hall GFM: A case of thymolipoma with observations on a possible relationship to intrathoracic lipomata; Br J Surg 35:321-324 1948.
47. - Bigelow NH, Ehler AA; Lipothymoma: an unusual benign tumor of the thymus gland; J Thorac Surg 23:528-538 1952.
48. - Reintgen D, Fetter BF, Roses A, Mc Carty KS; Thymolipoma in association with Myasthenia Gravis; Arch Pathol Lab Med 101:463-466 1978.
49. - Bernatz PHE; Harrison EG y Claget O; Thymoma a clinicopathologic study; J Thorac Cardio Surg 42: 424-444 19..1.
50. - Batata MA, Martini N, Huvos AG, Aguilar RJ et al; Thumomas: Clinicopathologic Features, Therapy and Prognosis; Cancer 34:389-39. 1974.
51. - Souadjian JV, Enriquez P, Murray NS; The spectrum of diseases Associated with thymoma; Arch Int Med 184:374-379 1974.
52. - Fershtand JB and Shaw RR; Malignant tumor of the thymus gland, Myasthenia Gravis developing after removal; Ann Intern Med 34:1025-1035 1951.
53. - Madonick MJ; Rubin N, Levine LI and Karliner W; Myasthenia Gravis developing fifteen Months after removal of thymoma; A. M. A. Arch of Intern Med 99:151-155 1977.
54. - Joseph B S and Johns T. R; Recurrence of nonneoplastic Thymus after thymectomy for myasthenia Gravis; Neurology 23:(2) 10-113

55. - Adler et al: Blood diseases following extirpation of thymus tumor; *Deutsch Med Wschr* 92:423 1967
56. - Kennes B: Sistemic Lupus Eritematosus triggered by adult thymectomy in Myasthenia Gravis Patient, report of a case; *Acta Clin Bel* 1978 33 (2) 110-115.
57. - Tordo C and Wolff JG
J. *Clin Invest* 28 1228 1949.
58. - Von Reis G, Liljestrang A, Matell G; Treatment of severe Myasthenia Gravis with large dosis of ACTH; *Ann NY Acad Sci* 135:409 416 1966
59. - Johns T. R; Treatment of myasthenia Gravis: long-Term Administration of Corticoesteroids with Remarks on Thy-mectomy; *Advances in Neurology* ; Raven Press N Y 17:99-121 1977.
60. - Mozai T; ACTH and Corticoesteroid in the treatment of Myasthenia Gravis; *Proceedings of the Xth International Congress of Neurology*; *Excepta Medica Amsterdam* 1974 480-490.
61. - Cornejo Barrera et al; Miastenia Gravis, Tratamiento; *Rev Clin Esp* 144:(3) 227-235 1977.
62. - Brunner NG, Namba T, Brob D: Corticoesteroides in Management of severe, generalized Myasthenia Gravis; *Neurology* 22:603-610 1972.
63. - Vidal Secanell JM, Rodriguez M; Miastenia Gravis; Tratamiento con dosis masivas de corticoesteroides y timectomia; *Rev Clin Esp* 150(1-2) 19-21 1978.
64. - Rowland L P
Ann N Y Acad Sci 183-351 1971.
65. - Pinching A J et al; Remission of myasthenia Gravis following plasma-exchange; *Lancet* 2:1373 1976.
66. - Dav PC, Lindstrom JM, Cassel Ch K et al; Plasmapheresis and Immunosuppressive drug therapy in Myasthenia Gravis *N Engl J Med* 296 1134 1977.
67. - Vettors J M and Simpson JA; Comparison of thymic histology with response to thymectomy in Miasthenia Gravis; *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 37:1139 1145 1974.

8. - Dandona P, Sladen G and Corkan EJ; A case of Myasthenia Gravis with steroids:some suggestions for the mechanism underlying their effect. Postgraduate Med J 53:321-324 1977,