

11233

24



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIROGIA
MANUEL VELASCO SUAREZ

MIASTENIA GRAVIS Y TIMECTOMIA

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE :
N E U R O L O G I A
P R E S E N T A :

DR. FIDEL DE JESUS
HERNANDEZ HIDALGO



MEXICO, D. F.

FEB. 1991

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 está 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

A) HISTORIA.....	1
B) MANIFESTACIONES CLINICAS.....	3
C) DIAGNOSTICO.....	11
D) TRATAMIENTO.....	14
E) TIMO Y MIASTENIA GRAVIS.....	16
F) TIMECTOMIA Y MIASTENIA GRAVIS.....	21
G) MATERIAL Y METODOS.....	24
H) RESULTADOS.....	25
I) CONCLUSIONES.....	27
J) GRAFICAS.....	29
K) BIBLIOGRAFIA.....	46

HISTORIA.-

En 1685, Thomas Willis dió una descripción de una enfermedad que bien pudo ser la primer referencia acerca de la miastenia gravis. Otros autores dan el crédito a Wilks en 1877 de la primera descripción y por haber reportado que el bulbo se encontraba indemne a diferencia de otros tipos de parálisis bulbar. La primera descripción razonablemente completa fue presentada por Erb en 1878 quien señaló la presencia de una parálisis bulbar sin una lesión anatómica; la misma consideración fue hecha por Goldflam en 1893; por muchos años, la enfermedad fue conocida como síndrome de Erb-Goldflam. Alrededor de 1895 Jolly fue el primero en usar el término de Miastenia Gravis a la cual agregó la connotación de pseudoparalítica, para indicar la ausencia de cambios estructurales en la necropsia.

Jolly también fue el primero en demostrar que la estimulación farádica del nervio motor de un músculo, puede reproducir la debilidad muscular del músculo examinado; en esa época él mismo sugería el uso de fisotigmina como una forma de tratamiento, pero no fue sino hasta 1932 y 1934 cuando Remen y Welker respectivamente demostraron el valor terapéutico del fármaco.

Campbell y Bramwell en 1900, y Oppenheim en 1901, analizaron 60 casos de la enfermedad y definieron el concepto clínico. Por otra parte, la relación entre Miastenia Gravis (MG) y timo fueron notadas por primera vez en los albores de este siglo por Laquer y Weigert y en 1949 Castleman y Norris describieron detalladamente los cambios patológicos en la glándula. En 1905, Buzzard publicó una correlación clínico-patológica de la MG; fue el primero en señalar la posibilidad de un agente autotóxico que fuera el responsable de la debilidad muscular y las lesiones tímica; también señaló la estrecha relación entre MG y enfermedad de Graves y Addison.

Simpson, en 1960, y en forma independiente, Nastuk, postularon bases teóricas para explicar la presencia de un mecanismo autoinmune operante en la MG. Por último, en 1973 se estableció la naturaleza autoinmune de la MG a través de una serie de investigaciones efectuada por diversos autores. [1].

Los hallazgos de Patrick y Lindstrom en 1973, consistían en que los animales usados para elevar anticuerpos contra receptores proteicos de acetilcolina, purificados a partir de electroplacas, se tornaban débiles con un síndrome similar al de miastenia gravis. Desde entonces, la hipótesis autoinmune a sido aceptada. La biología molecular de los receptores de acetilcolina nicotínicos y sus canales de iones están siendo estudiados, con especial interés para las miastenias congénitas.

También se ha reportado que anticuerpos policlonales son miastenogénicos solo cuando ellos involucran la principal región inmunogénica de la -- macromolécula.

MANIFESTACIONES CLINICAS.-

La Miastenia Gravis (MG), afecta todas las razas. La estimación de su prevalencia varía de 1:50,000 a 1:10,000 de la población. Las mujeres -- son aafectadas dos veces más que los hombres siendo la desproporción de 4.5:1 en la primera década, pero invirtiéndose en las etapas tardías de la vida. La edad de aparición (moda) es aproximadamente a los 20 años para cada sexo, pero debido a las diferentes curvas de distribución el promedio de edad es ligeramente menor para las mujeres (26 años), que para los -- hombres (31 años) . Estos grupos de edades se refiere a los pacientes sin -- tímoma. Un tímoma se encuentra en el 10-15% de los casos ,de los cuales el 60% son hombres. La MG asociada con tímoma (benigno o maligno), tiene de a aparecer tardíamente en la vida y es raro por abajo de los 30 años; la debilidad muscular generalmente es severa y de difícil manejo con cual-- quier forma de tratamiento, incluyendo la timectomía. Si el timo no es re movido el pronóstico es pobre para la mujer. Los hallazgos opuestos enun ciados por Grob en 1958 pueden haberse debido a la mayor incidencia en mujeres, del tipo ocular de miastenia en esta serie.

La aparición de los síntomas es usualmente insidiosa, pero puede - ser súbita y aparentemente precipitada por un factor emocional u una en fermedad febril y menos comúnmente por ejercicio físico. También la - sintomatología puede aparecer en el curso del embarazo o en el puerperio. Si la MG se presenta antes del embarazo, tiende a remitir al final del pri mer trimestre y a recidivar después del parto; una respuesta anormal a -- una droga relajante usada durante la anestesia, puede ser la primera sos-- pecha de miastenia.

El síntoma inicial, especialmente si ptosis o diplopía, puede desapa recer por meses o años; las remisiones de más de un mes ocurren en poco menos de la mitad de los casos y usualmente solo en los primeros años de la enfermedad en los pacientes tratados sin timectomía o esteroides. Las remisiones prolongasa son raras y los síntomas miasténicos regresan des pués de 1 año o más y si existen otros grupos musculares diferentes a los extraoculares, la enfermedad es usualmente progresiva; las recidivas son

precipitadas por los mismo factores de los ataques iniciales, pero hay otras causas adicionales como la menstruación, el frío o el calor (especialmente, el baño caliente), la inmunización, y ocasionalmente, alergia. (2).

La debilidad de los músculos extraoculares ocurre aproximadamente en el 90% de los pacientes con miastenia al momento de inicio de la enfermedad, pero sólo el 15% tendrán exclusivamente signos oculares. Ciertas propiedades de los músculos extraoculares (MEO) pueden predisponer a la participación sintomática en la MG.

El sistema motor ocular puede ser particularmente susceptible a la miastenia debido a su mecanismo de control central, utilizando el sistema de retroalimentación visual primario, no puede adaptarse rápidamente a la debilidad asimétrica o variante de los MEO. Los anticuerpos a receptores de acetilcolina dirigidos a receptores en músculos, están en el 85-95% de pacientes con MG generalizada, mientras que algo menos, cerca del 75%, de pacientes con miastenia ocular tienen anticuerpos detectables.(3).

De acuerdo con Simpson (1969), es útil dividir el curso clínico en tres estadios. El estado clínico es más lábil durante los primeros cinco a siete años; a pesar de que las remisiones más significativas ocurren en esta etapa, la mayor parte de las muertes ocurren precisamente en este período, con un segundo período peligroso de los 4 a los 7 años, en los casos progresivos. Para que sea efectiva, la timectomía debe ser llevada a efecto en esta etapa. Después de 10 años, (ETAPA 2), la muerte por MG ocurre raramente, a pesar de que el enfermo puede estar constantemente con riesgo de asfixia por cuerpos extraños inhalados debido a la disminución de la reserva respiratoria. En esta etapa la respuesta a timectomía es pobre o sin beneficio. Raramente títulos elevados de anticuerpos antireceptores, pueden persistir y mejoría temporal puede obtenerse por tratamiento inmunosupresor o plasmaféresis; pero el papel del timo parece haberse perdido. Los casos por arriba de 15 años de evolución entran a la etapa 3 con debilidad persistente, mayor incidencia de atrofia muscular y respuesta reducida a drogas anticolinesterasas; en esta etapa la timectomía ya no tiene valor alguno; se presume que cambios morfológicos irremediables ya han ocurrido en las uniones neuromusculares.

La clasificación más usada para evaluar el grado de severidad de la MG es la de Osserman publicada en 1958:

I: MIASTENIA OCULAR.

IIA: MIASTENIA GENERALIZADA LEVE CON PROGRESION LENTA: SIN CRISIS MIASTENICAS Y CON RESPUESTA A FARMACOS.

IIB: MIASTENIA GENERALIZADA MODERADA: SEVERA PARTICIPACION ESQUELETICA Y BULBAR, PERO SIN CRISIS: LA RESPUESTA A FARMACOS ES MENOS SATISFACTORIA.

III: MIASTENIA FULMINANTE AGUDA: PROGRESION RAPIDA DE SINTOMAS SEVEROS CON CRISIS RESPIRATORIA Y POBRE RESPUESTA A FARMACOS; ALTA INCIDENCIA DE TIMOMA; ALTA MORTALIDAD.

IV: MIASTENIA SEVERA TARDIA: LOS MISMO QUE PARA GRADO III, PERO TARDA DOS AÑOS PARA PROGRESAR A PARTIR DE GRADO I O DE GRADO II: CRISIS: ALTA MORTALIDAD.

El hallazgo característico de la MG es la variabilidad en la fuerza de los músculos afectados: puede variar día a día, o de hora a hora, empeorando por la noche. Los músculos afectados pierden fuerza si la contracción es sostenida, fenómeno llamado fatiga patológica. En los músculos de los ojos la fatiga puede originar pseudonistagmus; la recuperación después del reposo es a menudo incompleta. Los músculos más comúnmente afectados son: músculos extraoculares, tríceps braquial, cuádriceps, y la lengua. Los síntomas asociados con debilidad ocular, facial y otros músculos son rápidamente apreciables. Característicamente, existe participación temprana y frecuente de los MEO, y elevadores de los párpados en más del 90% de los casos; la facies del enfermo es típica; la debilidad para hablar y masticar, la dificultad para elevar las manos sobre la cabeza y la debilidad proximal de las extremidades, sugieren el diagnóstico. Los reflejos tendinosos están exaltados y clonus puede presentarse; por otra parte, no hay alteraciones en la sensibilidad.

Los trastornos de la glándula tiroidea son frecuentes en la población miasténica pero sólo algunos tienen anomalías en la función tiroidea. Por ejemplo, algunos autores, han detectado la incidencia de hipertiroidismo hasta en un 5% antes y después de la detección similar de MG. Otras enfermedades autoinmunes pueden estar asociadas a MG; la insuficiencia adrenal primaria es una de ellas; otras enfermedades detectadas han sido una artropatía semejante a la A.R., o a la espondiloartritis anquilosante; la anemia aplásica asociada a tumor tímico es rara en pacientes con MG; sin embargo, una asociación más común lo es la anemia perniciosa la cual tiene una vinculación genética con la MG. Otros trastornos inmunológicos asociados son: lupus eritematoso sistémico, vitíligo, pénfigo vulgar, colitis ulcerativa, sarcoidosis, enfermedad de Sjögren y hepatitis.

Recientemente (4), en los países nórdicos se han reportado tasas de incidencia de algunas enfermedades autoinmunes superiores a las esperadas en la población general. S. Thorlacius y cols., encuentran 10.4% de tiroiditis autoinmune y 8.3% de lupus eritematoso en pacientes con MG. A.R. se señala con 4.2%; estas enfermedades fueron registradas principalmente en tre los pacientes no timectomizados.

Miastenia Neonatal.-

Uno de cada siete niños hijos de madres miasténicas exhibirán la posibilidad de tener miastenia gravis al nacer. No parece existir correlación entre la severidad de los síntomas del niño y la duración de la enfermedad en la madre o con la severidad de la enfermedad durante la gestación. Es raro que una madre con MG tenga más de un hijo afectado. Timectomía previa en los pacientes con MG no evita la posibilidad de MG en el recién nacido. Los anticuerpos para receptores anti-ACh maternos, son transferidos al infante.

Un síndrome miasténico puede hacerse aparente en el recién nacido de una madre sin miastenia y puede persistir toda la vida; este tipo de MG no es autoinmune y no tiene relación con MG.

Szobor y cols., efectuaron una revisión (5), de 209 pacientes niños y adolescentes con MG; hasta el año de la recopilación (1988-89), había reportes -

de 113 casos en niños y 96 en adolescentes. De acuerdo con la sintomatología de cada uno de los pacientes proponen una clasificación para lo que denominan Miastenia Juvenil:

- 1.- Miastenia neonatal(transitoria).
- 2.- Forma Congénita (local, no progresiva).
- 3.- Forma congénita con síntomas generalizados tardíos.
- 4.- Miastenia simulando enfermedad de tallo.
- 5.- Miastenia generalizada del niño.
- 6.- Miastenia tipo adolescente(forma juvenil).
- 7.- Miastenia asociada.

El mismo autor, Szobor en 1989(6), publicó un trabajo donde evalúa la incidencia familiar en un estudio de 1100 casos de MG. En esta publicación se señala una incidencia de 4,23% y señala que la miastenia transitoria, neonatal, debe ser separada de los casos familiares. En la MG familiar, dice, los casos son generalizados.

Factores genéticos.-

Hay hasta el momento, clara evidencia para un factor genético en MG. Simpson desde 1968 ha sugerido que este factor puede tener expresión variable. La vinculación con los antígenos de histocompatibilidad ha sido confirmado en varios países. Hay asociación frecuente con los haplotipos HLA-A1, B8, DW3, pero está claro que esta asociación no es obligatoria. Compston relacionó estos haplotipos a la miastenia sin timoma con aparición en mujeres menores de 40 años. Se ha encontrado in asociación cada vez mayor entre — HLA-A3, B7, DRw2 en la MG de aparición tardía, predominando en el grupo masculino. Un aumento en la frecuencia de HLA-A2 o A3 en pacientes con timoma fue observado desde 1974. Otro sistema de antígenos de histocompatibilidad como lo son los antígenos LD, situados cerca del loci SD, pueden tener una fuerte asociación con MG y con enfermedades autoinmunes.

Bioquímica.-

Variaciones en incrementos o decrementos en las Inmunoglobulinas han sido reportados. Por ejemplo, niveles disminuídos de IgA fueron hallados en MG juvenil en 1972 por Bunday. Otro autores han medido incluso fracciones del sistema de complemento y han podido percatarse que se encuentran abatidos en los períodos activos de la enfermedad, elevándose en la remisión.

Estudios inmunológicos.-

La miastenia gravis puede ser considerada un prototipo de enfermedad autoinmune humana. Tanto la anomalía fisiológica de la transmisión colinérgica entre la terminal nerviosa motora y el músculo esquelético como anomalía inmunológica subyacente por se., han sido bien caracterizadas demostrando el papel central de los autoanticuerpos a los receptores de acetilcolina en la patogénesis de la enfermedad.

En 1976, Rush y cols., utilizando microscopía de luz encontraron material que semejaba IgG en su configuración y dimensión, en la región de los receptores en la unión neuromuscular. La presencia de IgG y C3 en las membranas postsinápticas de uniones neuromusculares miasténicas humanas, fue convincentemente demostrado por Engel en 1977 por inmunoperoxidasa. Se ha propuesto que la activación secuencial subsecuente de C5-C9 complementa la fase de ataque y establece el estadio para la destrucción lítica de la membrana postsináptica. El rápido beneficio de la plasmaféresis puede apoyar este concepto. La transferencia pasiva de complejos inmunes -- miasténicos puede ayudar a diferenciar entre tres posibilidades: a) lisis de la membrana postsináptica, b) bloqueo inmunofarmacológico y c) modulación inducida por IgG de receptores de acetilcolina.

Anticuerpos séricos actuando directamente sobre los receptores de acetilcolina no han sido identificados por las técnicas inmunológicas habituales, pero su existencia está fuertemente apoyada por un número de métodos demostrando la presencia en el suero miasténico, de una IgG la cual prevendrá el acceso de alfa-bungarotoxina a los receptores nicotínicos, indicando una alta afinidad de la inmunoglobulina para receptor. El título de anticuerpos IgG contra receptores de acetilcolina es mayor en MG asociada a timoma. Anticuerpos antimiosina se han encontrado en el suero de algunos miasténicos, siendo mayor en aquellos asociados a timoma. Otros anticuerpos hallados comúnmente en el suero de pacientes miasténicos son: factor antinuclear, sustancias antitiroideas y antigástricas. También pueden hallarse anticuerpos antiepiteliales, antineuronales específicos, antiespermatogonia nuclear.

Sin embargo, varios problemas importantes permanecen sin solución y quizá lo más intrigante es la identificación del mecanismo o agente que inicia la producción de autoanticuerpos. Los virus han sido postulados como los agentes del medio ambiente involucrados en la patogénesis de autoinmunidad en individuos susceptibles.

Edna Kott y cols. estudiaron (7) recientemente, el sistema interferon y la actividad de las células killer en 25 pacientes con MG comparados con 68 sujetos sanos y con 96 pacientes con infecciones virales agudas. En muchos pacientes con MG se encontró que la actividad celular killer era marcadamente deficiente con citotoxicidad baja comparada con sujetos sanos que exhibían mayor actividad. En conclusión, muchos pacientes con MG tienen evidencia de un sistema interferon activado y un defectuosa actividad celular killer natural, sugiriendo una infección viral oculta o reflejando estimulación inespecífica lo cual puede, sin embargo, contribuir a la patogénesis de la respuesta inmune.

CURSO NATURAL DE LA MIASTENIA GRAVIS.-

El curso natural de la miastenia gravis (MG) no es bien conocido. En las primeras series el diagnóstico quizá estaba limitado a los casos más severamente afectados con tasas de mortalidad elevadas, del 30-40% .

Desde la introducción de los agentes anticolinesterasas en 1934, el diagnóstico se ha facilitado. La timectomía se ha dicho que mejora el curso de la enfermedad en los casos tempranos sin tímoma. En 1989 se publicó un seguimiento a largo plazo. Oosterhuis estudió 58 pacientes con MG entre 1961 y 1965 que vivían en Amsterdam, siguiendo la cohorte hasta 1985.

La historia natural que emerge a partir del mencionado estudio señala: después de una aparición incierta, con remisiones espontáneas transitorias en cerca del 20% de los pacientes, la enfermedad gradualmente desarrolla un máximo de intensidad en los primeros siete años, pero cerca del 15% empeorará más tarde. Cerca del 25% de los pacientes muere en este periodo. Las remisiones clínicas espontáneas y mejorías sustanciales pueden ser expectantes a partir del segundo año y ocurrir en cualquier momento. El impacto de tratamientos como timectomía en pacientes en etapa temprana y terapia con inmunosupresores y esteroides en aquellos de etapas tardías y en pacientes con tímoma, se refleja en el seguimiento de series de 328 pacientes con MG generalizada: en esta -

serie se tuvo un seguimiento promedio de 12 años, entre 1965-1984. Las remisiones clínicas completas con o sin terapia ocurrieron en el 37% de los casos y la muerte en el 9%. Anticuerpos a receptores de acetilcolina se encontraron en 18 de 21 pacientes con MG generalizada y en 3 de seis pacientes con MG ocular.(8).

En 1990 en Italia, concluyó un estudio multicéntrico de seguimiento de 1152 pacientes con miastenia gravis. Este estudio retrospectivo permitió analizar criterios diagnósticos, aspectos clínicos y abordajes terapéuticos. El tiempo de seguimiento promedio fue de 4.9 años. La enfermedad fue correctamente diagnosticada dentro de los dos primeros años de su aparición en el 80% de los casos. La aparición de los síntomas tuvo su acmé -- entre la segunda y tercera década de la vida en mujeres, y entre 20 y 59 años en hombres. En la primera evaluación 87% de los pacientes tenían MG generalizada; el máximo empeoramiento se observó dentro de los tres primeros años en el 77%. En el seguimiento, 35% de los casos estaban libre de síntomas (remisión farmacológica 24%, remisión sin tratamiento 11%).

Dentro del manejo terapéutico de los pacientes, la timectomía se efectuó en el 72% principalmente en mujeres, menores de 40 años y con MG generalizada. Se observó que este procedimiento mejoró el curso de la enfermedad principalmente en los pacientes operados a corto tiempo del diagnóstico y - en aquellos con enfermedad generalizada leve a moderada y con timo normalmente involucionado. La MG fue letal en 4% de los pacientes, principalmente hombres, mayores de 40 años, y en grado 3 en la primera entrevista y con historia de corto tiempo de enfermedad y con timoma. (9).(10).

DIAGNOSTICO .-

El diagnóstico de MG es sugerido típicamente por una combinación de síntomas de debilidad fluctuante de los músculos inervados por nervios - craneales y debilidad muscular en músculos de extremidades. Un gran número de pruebas diagnósticas se han implementado en los últimos años. Se puede considerar que existen por lo menos tres grupos de pruebas:

- El primer tipo está basado en medir la respuesta clínica a la administración de agentes anticolinesterasas.
- El segundo se basa en registros electrofisiológicos de transmisión neuromuscular.
- El más reciente es la medición del anticuerpo anormal al receptor de acetilcolina en sangre periférica.

Prueba de edrofonio.-

El edrofonio (tensilón) es una amina cuaternaria que interfiere con la acción de la acetilcolinesterasa en la unión neuromuscular. Tiene una - corta duración de acción, en segundos a minutos, y esto puede hacer el diagnóstico a la cabecera del enfermo. Debido a la posibilidad de falsos negativos se han empleado algunas técnicas asociadas. Hay otras enfermedades en las cuales puede haber una respuesta positiva al test, como en la esclerosis lateral amiotrófica, en el síndrome de Guillain-Barré, y en lesiones - del seno cavernoso (11). Algunos autores estiman que la sensibilidad de esta prueba puede ser de 86% en MG ocular, y de 95% en MG generalizada.

También pueden ocurrir respuestas falsas negativas al tensilón. Spector y Daroff reportaron 2 respuestas negativas en 11 pacientes sólo con MG I y seis negativos en 21 pacientes con II-A.(12).

ELECTROMIOGRAFIA.-

En 1895, Jolly mostró que la fatigabilidad patológica de la miastenia, podría ser reproducida por la estimulación farádica de un nervio motor, siempre y cuando el músculo fatigado pudiera responder al galvanismo aplicado - localmente. El registro electromiográfico muestra que la pérdida de la fuerza ocurre cuando el nervio motor es estimulado en forma repetitiva y supra-máxima y es acompañado por un decremento del potencial de acción evocado del músculo. Los hallazgos eléctricos esenciales son: 1) amplitud subnormal

de potenciales miniatura de placa terminal (mepps); 2) insuficiencia en la transmisión debido a factor de seguridad disminuída y 3) mecanismo de potenciación preunión intactos. Los mepps son en la actualidad atribuídos a lesión del receptor. Los signos electromiográficos de la insuficiencia en la transmisión neuromuscular son: a) evidencia de una respuesta muscular decremental a la estimulación repetitiva lenta, supramáxima en presencia de un nervio normal que conduce antidrómicamente y con excitabilidad muscular directa normal, y b) jitter aumentado y bloqueo de la respuesta de fibra muscular a impulsos neurales repetidos. Ambos son debidos a potenciales de placa terminal subnormales, sumados a partir de mepps. Algunos autores han estimado que la sensibilidad de la EMG en MG I es del 34%, en cambio para MG generalizada, la sensibilidad es del 76%.

Anticuerpos a receptores de acetilcolina.-

El descubrimiento por Patrick y Lindstrom que la debilidad miasténica-like podría ser reproducida en conejos por inoculación con tejido rico en receptores de acetilcolina a partir del órgano eléctrico de anguila eléctrica, originó una revolución en el entendimiento de la fisiopatología de la MG. Una consecuencia de ese descubrimiento ha sido la detección de anticuerpos circulantes a receptor de acetilcolina siendo un criterio aceptado para el diagnóstico de MG. La especificidad del test es muy alta, y solo algunas condiciones clínicas se han encontrado que tengan anticuerpos circulantes y no tengan MG clínicamente. Esto puede observarse en la cirrosis biliar primaria, en la discinesia tardía y en la tiroiditis autoinmune; títulos elevados han sido hallados en MG, ELA, los que - han sido inmunizados con veneno de cobra y en los pacientes con timoma sin evidencia clínica de MG.

Otros autores han estimado que la sensibilidad en MG ocular es del 64% , y del 89% en la enfermedad generalizada. [11].

Radiología del timo.-

El timo generalmente no es observable en radiografías de tórax, a menos que se trate de un timoma. Tumores pequeños localizados a una parte de la glándula pueden pasar desapercibidos. CT Scan del mediastino con selenometionina-75 , o citrato de galio 67, da buena imagen de timomas.

Dado que el agente radiofarmacéutico se acumula en numerosos tejidos, se han reportado falsas positivas, pero estudios negativos son considerados de valor en la exclusión para la búsqueda de timoma. Un timo grande es visible en la TAC y puede sospecharse fuertemente que se trate de un timoma.

Hale y cols., en 1990 publicaron un estudio de todos los pacientes referidos para timectomía en un Centro Médico de 1983 a 1989. La TAC tuvo una sensibilidad del 100%, especificidad del 92%, y acuciosidad del 92% resultados que son equiparables a los resultados en la literatura, (13).

Ellis et al, (14), de 1973 a 1986 examinaron los estudios radio lógicos de 154 pacientes; la rx simple predijo correctamente la presencia de timoma en el 58% de los casos; mientras tanto la TAC de mediastino tuvo una sensibilidad del 85%, especificidad del 98.7%, y acuciosidad del 95.8%.

TRATAMIENTO.-

Existen al menos tres facetas de tratamiento.: 1) Inmunosupresión, 2) elevación del factor de seguridad para la transmisión neuromuscular, y 3) evitar circunstancias que disminuyan el factor de seguridad.

Entre las medidas inmunosupresoras se encuentra la timectomía.- Otras medidas incluyen la inmunosupresión ultratímica que abarca el empleo de varios fármacos. Entre ellos se encuentra la azatioprina con la cual aún a altas dosis una reducción significativa se retrasa hasta por 24 meses, el control es inadecuado y las recidivas son la regla después de fdescontinuar el medicamento.

La ciclofosfamida tiene mayor actividad que la azatioprina contra células B; es más tóxico a las gónadas. La remisión clínica y neurológica puede ser obtenida con dosis acumulativa en un período de dos años, pero la recidiva es común cuando el tratamiento se detiene.

Esteroides.- En los primeros 7 a 10 días de tratamiento hay a menudo deterioro clínico lo cual está asociado con elevación del anticuerpo del receptor. En virtud de las complicaciones que este manejo puede provocar, deberá siempre vigilarse en una unidad de cuidados intensivos. La media en tiempo para la mejoría máxima se obtiene a los cinco o seis meses. Otras medidas incluyen suero antilinfocito que actúa depletando las áreas de nódulos linfáticos paracorticales. Suero antitimocito ha sido usado en pacientes miasténicos con grados variables de mejoría clínica, especialmente cuando es usado después de timectomía. A pesar de su importancia teórica estos antisueros parecen ser de valor limitado en la práctica.

La plasmaféresis es un método efectivo para reducir los anticuerpos séricos anti-receptor acetilcolina. Algunos autores refieren buenos resultados con seis intercambios de 4 litros; la plasmaféresis seguido por manejo inmunosupresor puede ofrecer remisiones prolongadas. Sin embargo, la recidiva ocurre en la mayor parte de los casos en una a tres semanas. Diversos autores recomiendan cursos repetidos de plasmaféresis; desafortunadamente la recidiva a cinco o seis meses es severa.

Inducción de anticuerpos anti-idiotipos.- Este procedimiento es el segundo en eficacia en la destrucción selectiva de autoanticuerpos.

Timectomía.- La respuesta a timectomía es impredecible. Puede ser inmediata o retrasarse. El curso más favorable en comparación con los casos sin timectomía, a menudo se hace aparente en el segundo o tercer año y es más evidente con la timectomía temprana. Una recidiva mayor ocurre muy raramente.(2).

En el capítulo 3 se encontrará un análisis detallado de este procedimiento, indicaciones,étc.

Existen medicamentos que elevan el mecanismo de seguridad para la transmisión neuromuscular. Entre ellos se encuentran las drogas anticolinesterasas; otras medidas consisten en la potenciación de la liberación de acetilcolina y de la respuesta muscular. En este apartado cabe mencionar a la adrenalina, alcaloides del veratro, inhibidores de la aldosterona, xantinas. Por el contrario, diversos fármacos pueden disminuir este factor de seguridad para la transmisión neuromuscular. Entre ellos debe mencionarse a la morfina, sedantes, antibióticos aminoglucósidos y algunos agentes anestésicos, especialmente los bloqueadores de los receptores ACh.(15),(16).

Diagnostico diferencial.-

Algunas enfermedades pueden semejar la sintomatología de la MG. Entre ellas debe mencionarse la histeria, la esclerosis múltiple, la neuropatía periférica, trastornos endócrinos, especialmente tirotoxicosis, las parálisis periódicas, la mioglobulinuria, botulismo. Los trastornos más difíciles de diferenciar de MG son la llamada pseudoptosis, la miopatía mitocondrial y los síndromes congénitos.

Otros síndromes como el Lambert-Eaton y las miastenias congénitas, escapan a los propósitos del presente tema.

PAPEL DEL TIMO EN LA MIASTENIA GRAVIS.-

El timo permanece como uno de los órganos menos conocidos del organismo. Por muchos años, se le consideró responsable del síndrome de muerte súbita en niños; ahora su papel en el aspecto inmunológico es reconocido.

Esta glándula, aclamada como villano o héroe, hasta hace unas pocas décadas, quizá ahora sea visto como héroe. Entre 1930 y 1940, muchos niños fueron sometidos a irradiación mediastinal para prevenir el "status timicolinfaticus" .

Morfología y estructura.- No hay peso normal del timo. Al nacer puede variar de 7 a 25 g., considerándosele como el 1% del peso corporal total; sin embargo, en el adulto, puede pesar solo el .025% del peso corporal. A pesar de que la involución gradual comienza poco tiempo después del nacimiento, la prominencia del timo en radiografías de tórax es normal hasta los 2 años de edad. La glándula disminuye rápidamente bajo stress a partir de una enfermedad que tarde más de 24 a 48 horas o de terapia corticoesteroides o a partir de irradiación. Sin embargo, si la muerte por cualquier otra ocurre súbitamente, la necropsia descubrirá la glándula tímica sin reducciones. (17).

El componente epitelial del timo, el cual constituye el sustrato de la glándula, se origina de la tercera y posiblemente de la cuarta hendidura branquial. El componente mayor del timo es el linfocito, derivado de las células madres migratorias hematopoiéticas que se unen a las células epiteliales en la octava o novena semana de vida intrauterina. La glándula se aloja en el mediastino anterior pero permanece unida a la porción inferior del tiroides. Microscópicamente, el timo se considera que posee varios lóbulos, conteniendo cada uno en su interior una médula la cual se conforma predominantemente de células epiteliales, y una corteza de tinción parda la cual consiste predominantemente de linfocitos T. Los corpúsculos de Hassal son células epiteliales maduras que se agrupan en capas concéntricas y se queratinizan constituyéndose con ello, en uno de los hallazgos característicos de la médula tímica.

Las células mioides contienen estraciones entrecruzadas idénticas a las fibras músculoesqueléticas y son encontradas adyacentes a los corpúsculos de Hassal; en el adulto el número de estas células está muy disminuído.

A continuación se enumeran los diferentes trastornos histopatológicos del timo, tomando en consideración las variaciones en la descripción de autor a autor :

NEOPLASIA:

Epitelioma (timoma)

Variedad predominantemente linfocítica

Variedad de células en empalizada

OTROS :

Linfoma del timo

Carcinoide tímico

Tumor de células germinales

Seminoma

Teratoma del adulto

Teratocarcinoma

Carcinoma embrionario

Coriocarcinoma

Carcinoma de células escamosas del timo

Quiste tímico

Timolipoma

DISPLASIA (Centros germinales)

APLASIA

Los centros germinales en la médula consisten de pequeñas colecciones de linfocitos focales, predominando las células B, son notadas ocasionalmente en los timos de personas normales. Aparecen en forma rutinaria en la MG, en el LES, Addison, y en la anemia hemolítica autoinmune. Estos hallazgos fueron conocidos primeramente como hiperplasia tímica, pero esta designación no ha sido usada ahora. Estos centros germinales son vistos también en varios síndromes paratímicos.

En 1961, Miller decía que "particularmente, en la infancia, el timo regula la producción de linfocitos siendo además del principal productor, el efector de un factor de secreción llamado factor estimulante de linfocitosis, el cual después del nacimiento estimula la linfopoiesis en otros órganos linfoides (18).

El timo ha probado ser esencial para el desarrollo de linfocitos T y la función inmune normal. La cantidad normal de linfocitos T es del 70-80% en sangre periférica y del 90% en el conducto torácico. Se considera que los protimocitos migran al timo donde son sometidos a diferenciación en linfocitos T maduros bajo la influencia necesaria del microambiente.

Diversas anomalías del timo son encontradas en la Miastenia Gravis (MG). Sloan en 1943, fue el primero en notar grandes centros germinales en los especímenes de timectomía de pacientes con MG. Castleman y Norris en su revisión clásica de anomalías tímicas en 35 pacientes con MG, encontraron timomas en el 15% y centros germinales en el 75% y ninguna anomalía en el timo en el resto de los pacientes.

Además de títulos elevados de anticuerpos a receptores de acetilcolina, otras anomalías inmunológicas se han encontrado en pacientes con MG con y sin timomas. Estas incluyen anticuerpos dirigidos contra sustancias y células normales, incluyendo factor reumatoide, anticuerpos antitiroideos, antimitocondriales, antimúsculo liso, anticélulas parietales, y anticuerpos antinucleares. Además anticuerpos anti-DNA se encontraron en el 40% de los pacientes con MG.

Otros autores mencionan cambios patológicos en el 70-80% de los pacientes con miastenia gravis. El hallazgo más consistente según ellos, es la hiperplasia linfóide de la corteza y de la médula tímica con linfocitos T en ambas partes. Comúnmente se asocia con centros germinales en la médula.

A.L. Goldstein ha sugerido la existencia de una hormona denominada timosina la cual tiene influencia como precursor de células T pero cuyo origen es desconocido. La inmunoreactividad para timosina α 1 está localizada en las células epiteliales y en la periferia de los corpúsculos de Hassal y en algunos linfocitos T circulantes.

Cualquiera que sea el mecanismo hay acuerdo general que títulos de anticuerpos antimiosina elevados y anticuerpos antireceptor de acetilcolina son mayores en presencia de timoma y correlacionan con la severidad clínica.

Un timoma es usualmente encapsulado y puede ser quístico o calcificado, pero algunas veces es maligno. Su capacidad de invasión es limitada, -- estando usualmente confinado al tórax y ocasionalmente a los nódulos linfáticos del cuello.

Son los timomas neoplasias epiteliales pudiendo tener grados variables de infiltrado linfocítico. No muestran estos tumores predilección sexual. Sin embargo es descubierto principalmente en adultos que en niños. El promedio de edad para el diagnóstico es 45 a 50 años. En algunas instituciones se menciona que hasta en un 23% de los casos no fue posible detectarlos. La calcificación radiológica es observable en el 15 al 25% de los timomas.

Las metástasis pueden ocurrir sin evidencia de invasión local y las metástasis extratorácica ocurren en menos del 5% de los casos. Sin embargo hasta 1980 sólo había 32 casos en la literatura. Los sitios más comunes fueron el hígado, nódulos linfáticos extratorácicos, sistema nervioso central y hueso.

Músculo y Nervio.-

Ha sido descrita la infiltración linfocitaria del músculo, acuñándose el término de linforragia y encontrado en varios casos; de acuerdo con Oosterhuis estas anomalías son encontradas frecuentemente en pacientes con timomas. También se ha reportado la atrofia por denervación. Los nervios periféricos son histológicamente normales. Los estudios ultramicroscópicos de la región de la placa terminal muestra pobre desarrollo de los sitios de unión y de las hendiduras secundarias; estos cambios son acompañados por reducción anormal de los aparatos subneurales. Bergman notó anomalías de los músculos y de las fibras nerviosas, daño principalmente a las células de Schwann y gran engrosamiento de la membrana basal de los capilares, pero estos hallazgos son inconsistentes como los cambios menores descritos en los nervios terminales como cuerpos densos, figuras de mielina, anomalías mitocondriales y disminución en el número de vesículas sinápticas.

Hay evidencia funcional de que los anticuerpos antireceptor de acetil colina aumentan la degradación e internalización de los receptores de unión de los músculos. Frambrough et al ,demostraron que el número de receptores de ACh está disminuído en el 70'90%, asumiendo la ausencia de una población de receptores inaccesibles a la alfa-Bgtx. El bloqueo innumofarmacológico como ha sido sugerido por Simpson, permanece como una posibilidad apoyada por la pronta liberación de síntomas miasténicos después de la transfusión de linfocitos homólogos libre de células y por la indicación de que el suero obtenido de pacientes miasténicos ,reduce la amplitud de los mepps.

La relación entre timoma y MG fue descubierta por serendipia cuando una mujer de 21 años fue sometida a timectomía por un timoma y ésto origi no la remisión a largo plazo en la MG. [19].

La asociación entre MG con un tumor tímico fue probablemente notada por Laque y Weigert en 1901. Para algunos autores, las neoplasias malignas del timo son raras ocurriendo en el 10 al 15% de loa pacientes con timoma[20].

En la experiencia de 20 años del servicio de Neurología de la UCLA , 19 pacientes con MG y timoma invasivo fueron estudiados. Esto representó el 4% de su población general.[20]

Monden,UYama, et al en 1988, publicaron las características del timoma con MG en una experiencia de 28 años. En este reporte[21], de 134 pacientes con timoma, el 59% tenía miastenia gravis y algunas características histopatológicas permitían diferenciarlos de aquellos sin MG; por ejemplo: la tasa de linfocitos con las células epiteliales era mayor, las células poligonales eran más prominentes, y la diferenciación de las células epiteliales en el tumor, eran más avanzadas en el grupo con MG. Por otra parte, la tasa de recurrencia fue menor, y la curva de supervivencia fue mayor en el grupo con MG . Estos hallazgos sugieren que el timoma con MG es menos maligno que sin ella.

Revisando la literatura se descubre que existen otras condiciones que pueden asociarse con timomas, además de la MG. Entre ellas se encuentra la atrofia muscular en el 10%,el síndrome de Lambert-Eaton, la polimiositis, algunos trastornos endócrinos y la distrofia miotónica.[22].

TIMECTOMIA Y MIASTENIA GRAVIS.-

En 1939, Alfred Blalock reportó remisión de MG generalizada en una mujer de 21 años de edad.

Reportes subsecuentes, series de casos, estudios retrospectivos en varios centros de Europa y Estados Unidos, han sugerido que la timectomía mejora el curso de los pacientes con MG. A pesar de ello, el procedimiento permanece controversial.

En 1990 fue publicada la opinión de 56 neurólogos certificados los cuales expresaron sus opiniones respecto al procedimiento: la mayor parte invocó a la timectomía para pacientes seleccionados con MG generalizada sin evidencia de timoma. Restricciones específicas fueron invocadas en función de la severidad de la enfermedad, duración, y respuesta a tratamiento. La timectomía ocasionalmente se solita en estadio I. Con pocas excepciones, la timectomía se recomendó para todos los pacientes con timoma (29).

Simpson, en 1958 efectuó evaluación de la timectomía en MG y concluye su trabajo diciendo(23): "hay un cambio sustancial en mejoría después de la timectomía en todos los casos. Es menos evidente y la seguridad es mayor cuando la duración de la enfermedad es menor a 5 años y no hay timoma. Después de siete años de aparición de la enfermedad, la mejoría considerable es menor probable que ocurra pero el riesgo de muerte sigue siendo menor. La mejoría ocurre en ambos sexos; el pronóstico para la vida es pobre si un timoma está presente, sin embargo, la radioterapia preoperatoria puede ser de beneficio. La mejoría máxima ocurre en pacientes que tuvieron los primeros síntomas a edad temprana y que habían sido operados a la brevedad". Más tarde, Perlo et al (24), efectuaron un estudio cooperativo sobre la supervivencia y morbilidad en 1355 pacientes con MG. En su serie, recomienda la timectomía para mujeres menores de 40 años de edad, que han tenido MG de curso severo, con MG generalizada que no respondía satisfactoriamente a la terapéutica con drogas.

Recientemente,(25), Schumm et al reportan haber intervenido para timectomía a 18 pacientes con MG en estadio I. La remisión completa en este grupo de pacientes ocurrió en 3 casos: ningún paciente desarrolló MG generalizada, y los títulos de anticuerpos contra receptores de acetilcolina descendieron después de la cirugía con una sola excepción: sin embargo está claro que criterios bien establecidos para el éxito de la cirugía no pueden ser identificados.

Otros apartados de interés es el mismo procedimiento pero en etapas avanzadas de la vida. Entre 1977 y 1979 Olanow et al, sometieron a 12 pacientes con MG y edades superiores a los 55 años. En todos, sus condiciones clínicas mejoraron: 11 de los 12 se encontraron libres de hallazgos generalizados de MG. Nueve no requirieron más medicación. Cinco pacientes tuvieron timo atrófico, sin embargo clínicamente mejoraron; en base a estos resultados concluyen que: la timectomía puede ser un procedimiento útil aún en edades mayores de la vida: que los esteroides y los agentes anticolinesterasas pueden no ser esenciales en el manejo de la enfermedad.(26).

Algunas series (30), refieren diversos resultados con la timectomía. Maggi,et al, mostraron los resultados de 662 casos operados a lo largo de 15 años: en 500 sin timoma la remisión ocurrió en el 37.9% de los casos, la mejoría en el 49.4% y sin cambios el 7.4%, muriendo el 5.2%: la tasa de remisión es mayor en pacientes menores a los 40 años de edad con duración de la enfermedad menor a 1 año y con seguimiento entre 5 a 10 años. No refiere correlación entre el curso de la enfermedad y los hallazgos histológicos. Kurashige estudió 42 pacientes con seguimiento 12 meses después de la cirugía. 21.4% de los pacientes tuvo remisión completa, 61.9% mejoría, y sin encontrar correlación significativa entre edad, sexo, tratamiento preoperatorio y hallazgos histológicos. Los pacientes con gran duración de la enfermedad, mostraron un porcentaje estadísticamente menor de remisión(31).

En niños, Iudin publicó (32) resultados favorables en el 75% de sus pacientes con edades que variaban de 3 a 15 años en un tiempo de seguimiento de 3 a 6 años.

Mulder et al, en 1989 publican su segunda serie de pacientes que en esta ocasión fueron 84 paciente entre los años de 1982-1987. Durante un seguimiento de 3.6 años, se reporta remisión en 36% de los enfermos y mejoría en el 44% . La hiperplasia del timo en 38 pacientes estuvo relacionado con remisión en el 53% en contraste al 20% en aquellos reportes con timo normal o atrofico. El mejor pronóstico fue en 23 pacientes que tuvieron hiperplasia tímica.(34).

Días-Tosta efectuó timentomía a un total de 27 pacientes y en el 15.3% hubo remisión completa, 46.1% mejoría marcada y en el 30.7% mejoría moderada.(35) Hatton(35), efectuó timentomía en 52 pacientes con edades comprendidas entre 18 meses a 82 años de edad. La mejoría por estadios de Osseman fue mejor para aquellos enfermos en estadios IIB,III y IV seguidos en orden decreciente para los grupos IIA y I.(36)y (37).

La remoción de todo el tejido tímico es la meta del tratamiento quirúrgico en la MG. En un estudio del año de 1988, los resultados anatómicos-quirúrgicos en 50 especímenes consecutivos obtenidos por timentomía transesofágica, aseguran que esta técnica es la idela para la remoción total de la glándula(38)y (40).

Finalmente, Huang et al.,efectuaron un seguimiento de timentomía en pacientes con MG sin timoma. Este seguimiento fue de oct 1979 a dic 1984 y se incluyeron 74 paciente: de éstos, 18 eran hombres y 56 mujeres. Las edades tenían un rango de 13 a 68 años con promedio de 30.2 años. Los hombres fueron afectados más tardíamente que las mujeres. La duración de la enfermedad fue de 1 a 30 años con promedio de 4.2 años, 70 de los 74 pacientes, se beneficiaron con la timentomía, 34 enfermos tuvieron remisión y 34 pacientes mejoría sustancial.No hubo muertes postoperatorias. Crisis miasténica se presentó en cuatro pacientes y cinco tuvieron complicaciones pulmonares. Estos nueve pacientes se encontraban entre el grupo de los 21 que no recibieron plasmaféresis preoperatoriamente ni dosis altas de corticoesteroides. Concluyen diciendo que la timentomía es recomendable en las primeras etapas de la enfermedad en pacientes con MG sin timoma.(39).

MATERIAL Y METODOS.-

Se efectuó la revisión de expediente del servicio de Neurología en el archivo del Instituto Nacional de la -- Nutrición en el período comprendido entre los años 1982-1990.

Sólo se incluyeron aquellos casos con diagnóstico - de Miastenia Gravis sometidos a Tímectomía por el Dr Lorenzo de la Garza, y bajo control como externo(a), en la consulta de la especialidad.

Se excluyen todos aquellos casos de pacientes no tímectomizados o bien aquellos con seguimiento menor a 1 - mes post-tímectomía.

De la revisión de casos, se obtuvieron 85 registros en los cuales se analizaron los siguientes parámetros: Distribución por sexo, grupos de edad, edad de aparición, manifestaciones clínicas, clasificación de Osserman, métodos de diagnóstico(prueba de Jolly, Tac de mediastino, prueba de edrofonio), tratamiento preoperatorio, enfermedades asociadas a su ingreso, abordaje quirúrgico, resultado de estudio histopatológico, remisión post-tímectomía(con y sin medicamentos) y comparaciones entre : edad de aparición y resultado de estudio anatomopatológico, edad de aparición y evaluación post-tímectomía(con y sin medicamentos), y Osserman pre y post-tímectomía, - comparados con los grupos que al momento de la evaluación estuvieran con medicamentos.

Se utilizaron los programas DbaseIII, Harvard, y Stat-pack. El análisis estadístico con este último programa incluyó las pruebas de chi cuadrada, prueba exacta de Fisher y diferencia entre proporciones.

RESULTADOS.-

- En la distribución por sexo, se observó una frecuencia de 19 hombres afectados por 66 mujeres constituyendo el 22.3% y 77.8% respectivamente.
- En la distribución por grupos de edad, hay una afección del 64.6% en pacientes menores a los 30 años de edad, disminuyendo conforme avanza la edad (ver gráfica).
- En el 70.5% de los casos se observó que la edad de aparición de la enfermedad es en el grupo de edad menor a los 30 años.
- La manifestación clínica predominante en nuestro grupo de pacientes estudiado fue la debilidad general la cual se hizo presente en el 98% de los casos y al efectuar el análisis entre sexo se encontró que la diferencia es estadísticamente significativa (p menor .0001)(CHI 14.50); el resto de manifestaciones clínicas no son estadísticamente significativas.(Ver gráfica).
- En la evaluación de la escala de Osseman se encontró que el grupo más numeroso de enfermos se encontró en el estadio IIB con el 57%, seguido por el IIA con el 35%.
- Por cuanto hace al método diagnóstico empleado, la prueba de Jolly tuvo el 63% de probabilidad de positividad, mientras que la TAC de mediastino fue de 21% y el test de edrofonio el 50% de prob de positividad.
- Las enfermedades asociadas estuvieron constituidas principalmente por afecciones tiroideas.
- El abordaje siempre fue transesternal. Los resultados histopatológicos muestran que el 33% de los casos estuvieron formados por el timo en estadio involutivo, 33% con hiperplasia folicular, 21% con hiperplasia linfoide y sólo tres casos con timoma (3%).
- Después de la Tímectomía, la remisión con medicamentos se observó en 52 pacientes(64%) con seguimiento de 20.7 meses promedio(rango de 1 a 84). La remisión sin medicamentos fue en 29 pacientes(35%) con seguimiento de 30.3 meses con rango de 5-72 meses. En cuatro pacientes no se consignó seguimiento alguno, por lo que fueron excluidos de análisis ulteriores.

- En la escala de Osserman, después de la timentomía, el mayor porcentaje de pacientes se agrupó en la etapa 0 con el 64%.

De la misma forma al comparar el estadio de Osserman Post-Timentomía con el grupo que en el momento de la evaluación se encontraba medicamentado, la mayor proporción se encontró en la etapa 0, similar al grupo que ya se encontraba sin medicamentos.

Comparando los resultados de estudio anatomopatológico con la evaluación post-timentomía en grupos que se encontraban con y sin medicamentos, se encontró que el resultado de hiperplasia folicular es el predominante, al comparar ambos grupos (c/s medicamentos) teniendo una p menor de .001 con CHI cuadrada de 10.24; el resto de evaluaciones no fue estadísticamente significativa.

- En cuanto hace a la edad de aparición y mejoría postoperatoria, en el grupo de 10-19 años de edad hubo el 44% de pacientes que se encontraban tomando medicación postoperatoria, lo cual tuvo una CHI cuadrada de 7.76 para una p menor de .005 lo cual es altamente significativo. También se efectuó test exacta de Fisher para obtener $p=.004$.
- Al analizar los casos por edad de aparición y comparar los con resultados de anatomía patológica, se observó un franco predominio de hiperplasia folicular en el 84% en los grupos de 10-29 años.

CONCLUSIONES.-

- 1.- En el grupo de población estudiada, como en la literatura, hay notable prevalencia en el sexo femenino 1:3.4
- 2.- Por grupos de edad, el mayor porcentaje de enfermos se observó en la tercera década de la vida agrupando los rangos de edad a sujetos menores de 30 años.
- 3.- La edad de aparición de la miastenia gravis ocurrió en el 70% de los grupos de edad menores a 30 años de edad.
- 4.- La manifestación clínica predominante fue la debilidad generalizada y las manifestaciones oculares, seguidas por la sintomatología bulbar.
- 5.- La clasificación de Osserman al ingreso, permitió observar que el mayor porcentaje de pacientes se agrupó en estadio IIB.
- 6.- EL diagnóstico auxiliar paraclínico estuvo constituido por el uso de tres elementos que tradicionalmente complementan el diagnóstico clínico, con excepción de que hasta el momento actual, no se han determinado anticuerpos antireceptores a acetilcolina en ninguno de los pacientes estudiados antes de la timectomía. Está en marcha la utilización de esta técnica recientemente.

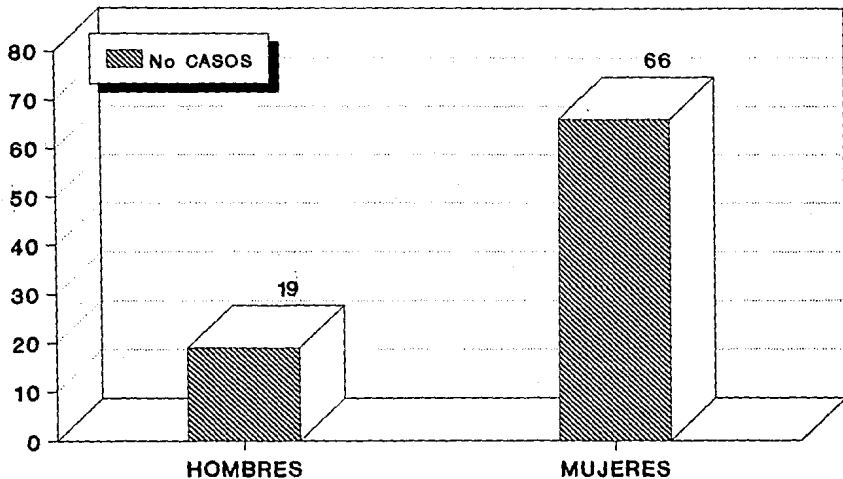
La prueba de Jolly tuvo la mayor probabilidad de positividad para apoyar el diagnóstico, seguida por la prueba de edrofonio; la TAC de mediastino, a diferencia de lo reportado en la literatura, observó una baja probabilidad diagnóstica.

- 7.- Dentro del grupo de enfermedades asociadas a MG, los padecimientos tiroideos fueron del 7%, discretamente superiores a lo reportado mundialmente.
- 8.- Los resultados de estudio anatomopatológico de timo mostraron que la glándula en etapa involutiva y la hiperplasia folicular, fueron los principales hallazgos en los especímenes de enfermos con MG.
- 9.- La remisión post-timectomía fue mayor en aquellos enfermos que al momento de la evaluación actual - aún tomaban medicamentos.
- 10.- Por cuanto hace a los casos y su distribución por edad de aparición, tratando de establecer una correlación con el estado postoperatorio, se observó que hubo mayor porcentaje de mejoría en los grupos de la tercera década de la vida, que además en la evaluación final se encontraban sin medicamentos.
- 11.- De acuerdo con los resultados de biopsia, hay mejor pronóstico en aquellos enfermos con reporte de timo involutivo e hiperplasia folicular en grupos sin medicamentos, al momento de su evaluación.
- 12.- Comparando todos los casos pre-timectomía, se observó que el mayor número de pacientes se encontraba en el grupo IIB y en el seguimiento post-timectomía, hay una notable evolución hacia la remisión aún en aquellos enfermos que se encontraban aún - con medicamentos en el momento de la evaluación.

Se concluye que la timectomía total con -- abordaje transesternal, en manos expertas, a edad temprana y en los primeros años de la enfermedad, es un procedimiento seguro y eficaz para el tratamiento de la miastenia gravis. Los resultados observados a corto plazo en esta serie así lo indican, sin embargo estudios ulteriores de seguimiento deberán ser continuados.

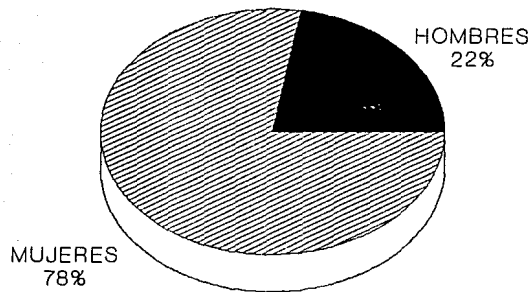
MIASTENIA GRAVIS

DISTRIBUCION POR SEXOS



MIASTENIA GRAVIS

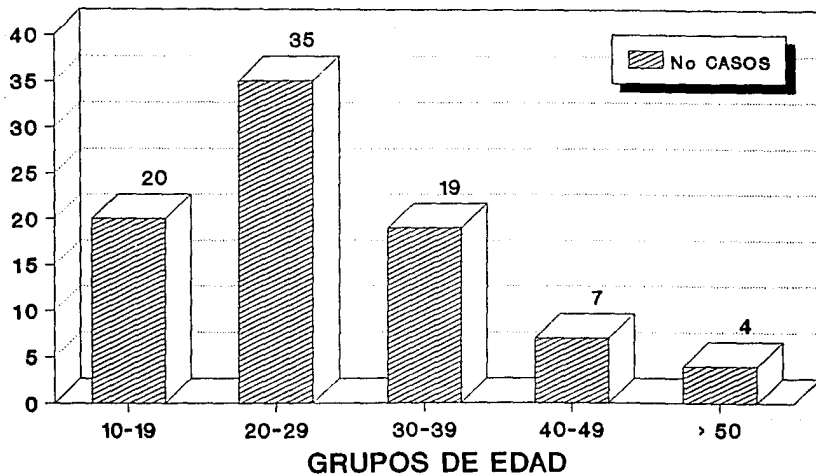
DISTRIBUCION POR SEXOS



No CASOS

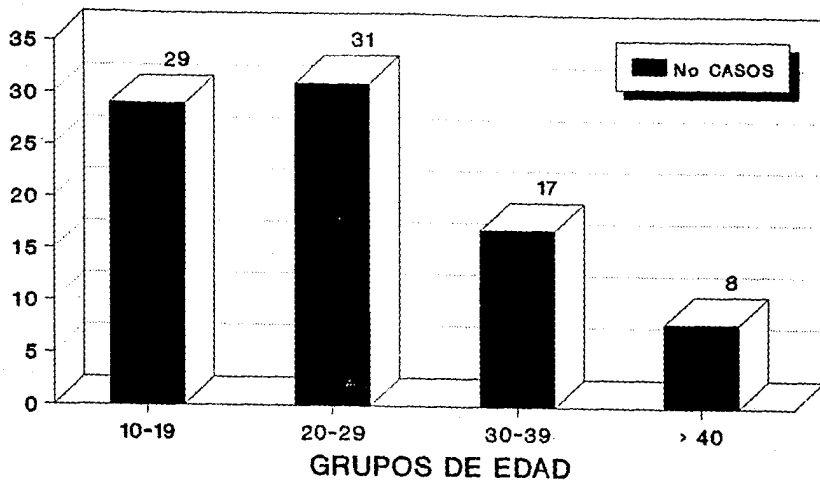
MIASTENIA GRAVIS

DISTRIBUCION POR GRUPOS DE EDAD



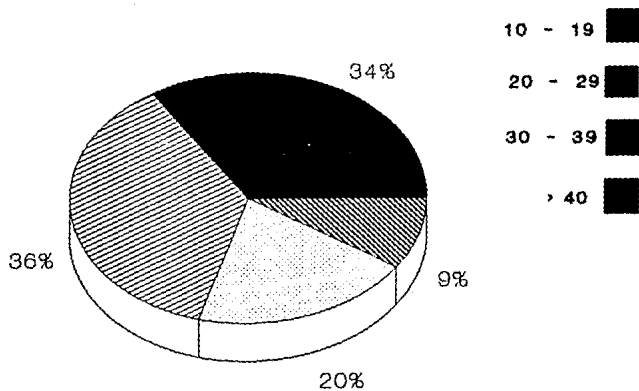
MIASTENIA GRAVIS

EDAD DE APARICION



MIASTENIA GRAVIS

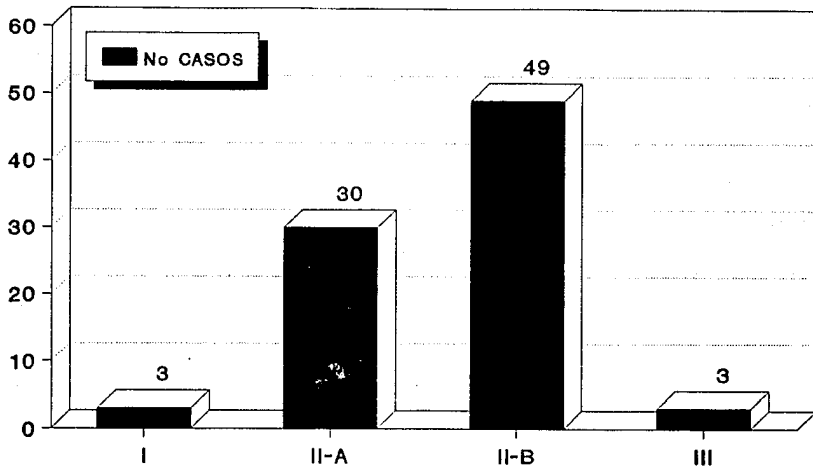
EDAD DE APARICION



No CASOS

MIASTENIA GRAVIS

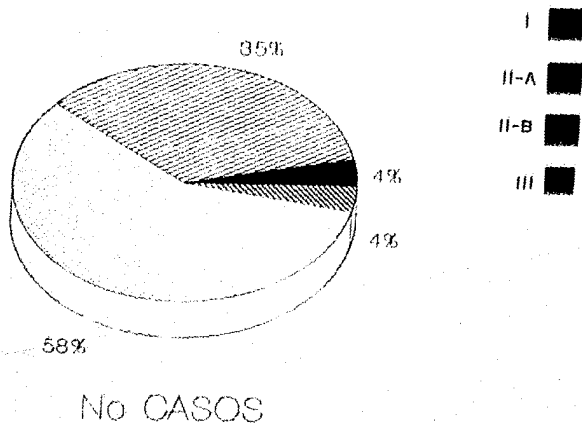
CLASIFICACION DE OSSERMAN



DIVISION DE NEUROLOGIA

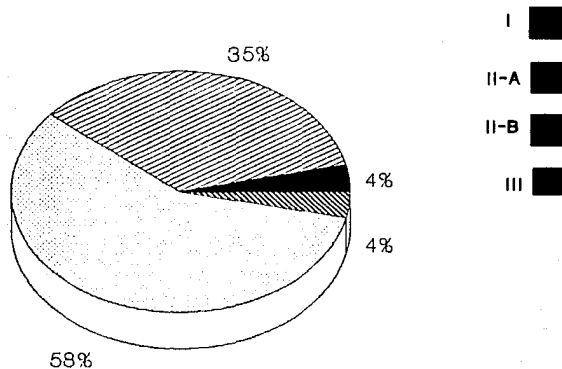
MIASTENIA GRAVIS

CLASIFICACION DE OSSERMAN



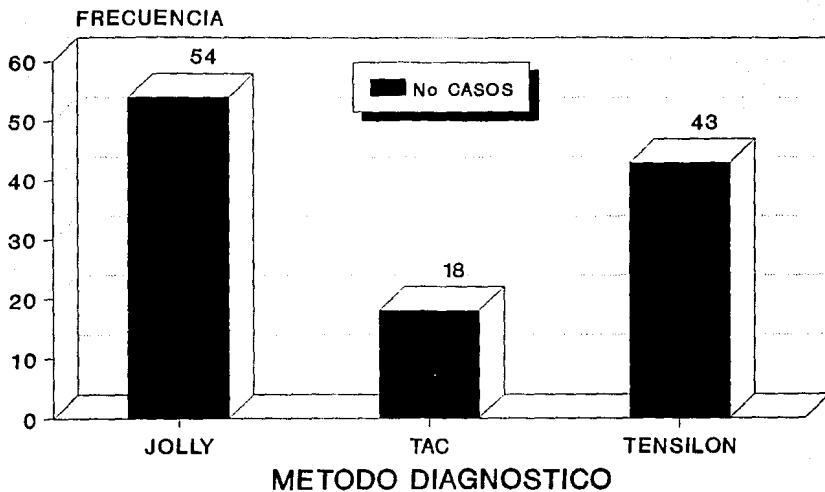
MIASTENIA GRAVIS

CLASIFICACION DE OSSERMAN



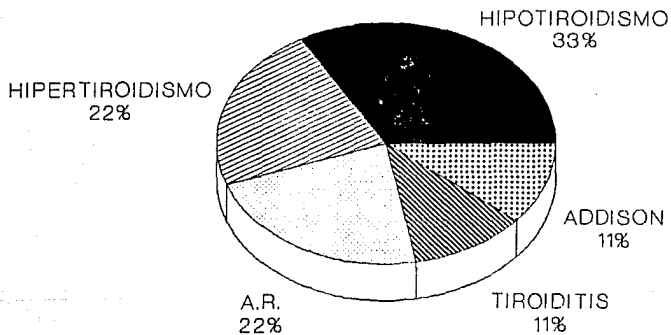
No CASOS

MIASTENIA DIAGNOSTICO



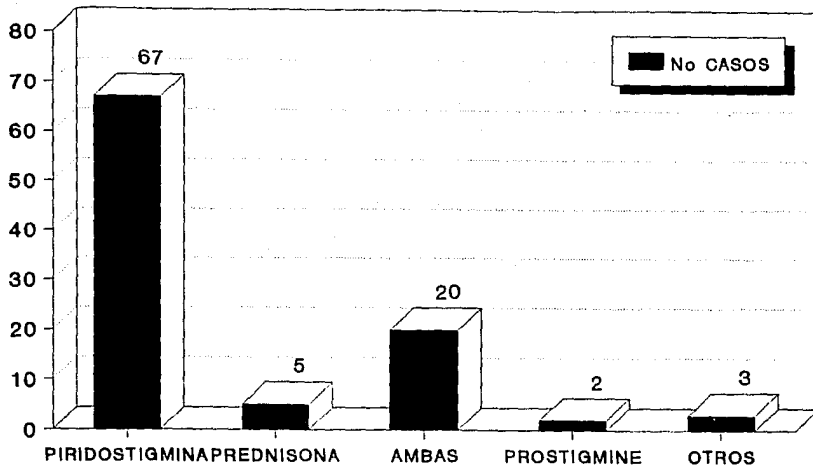
MIASTENIA

ENFERMEDADES ASOCIADAS



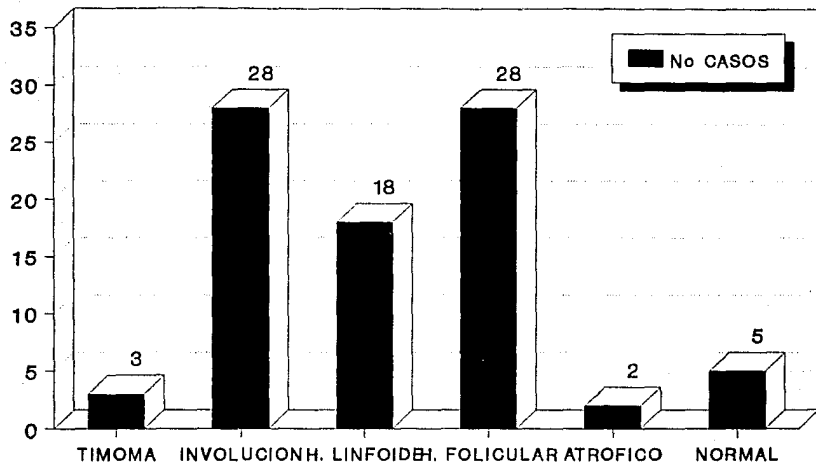
MIASTENIA GRAVIS

TRATAMIENTO PRE-TIMECTOMIA



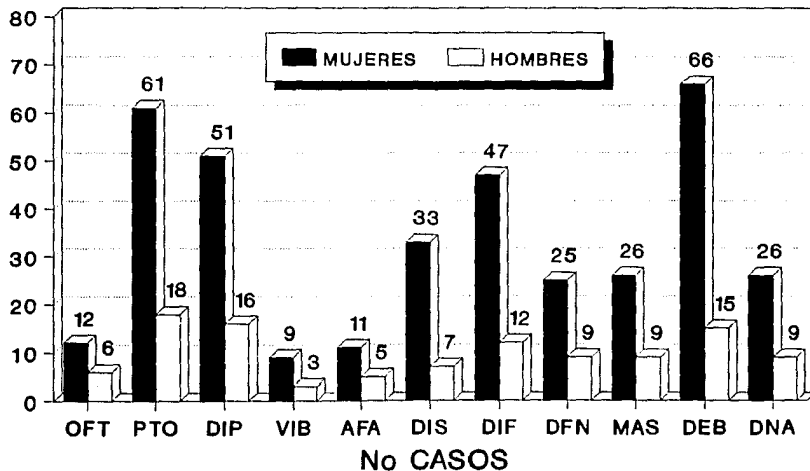
MIASTENIA GRAVIS

BIOPSIA



MIASTENIA GRAVIS

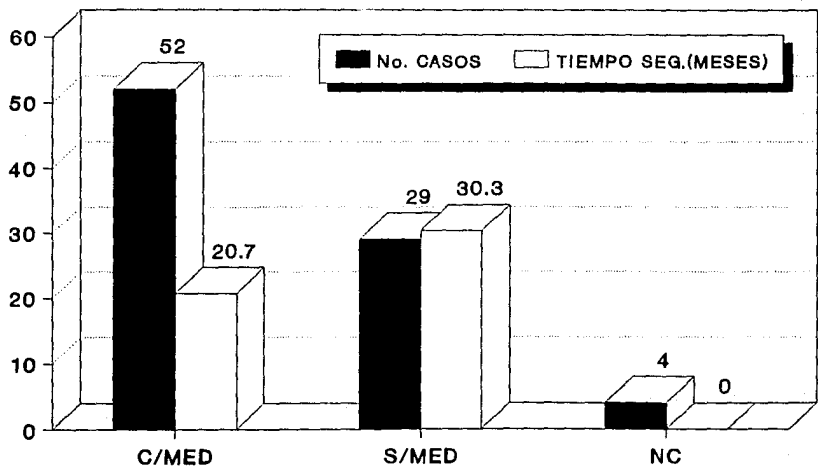
MANIFESTACIONES CLINICAS



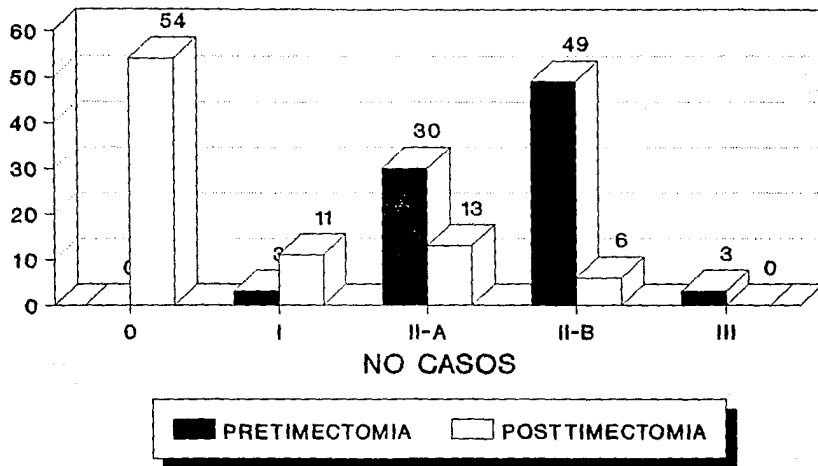
DIVISION DE NEUROLOGIA

MIASTENIA GRAVIS

REMISION

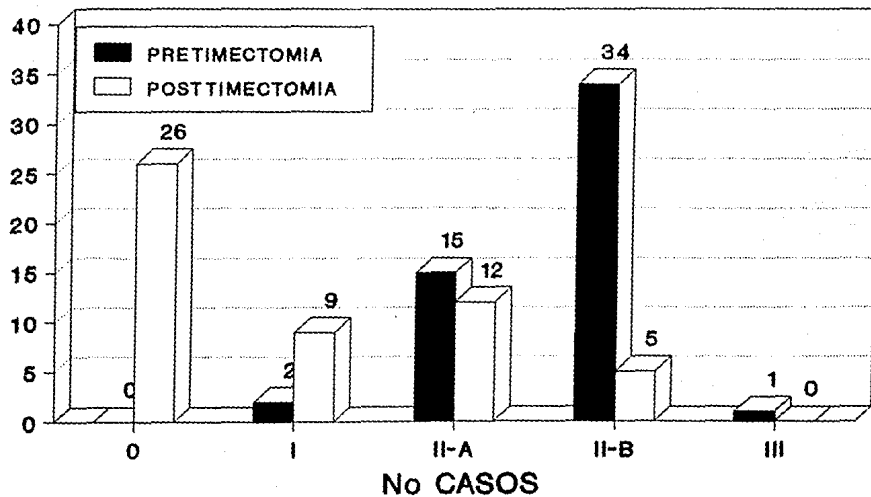


MIASTENIA GRAVIS OSSERMAN PRE-POST GLOBAL



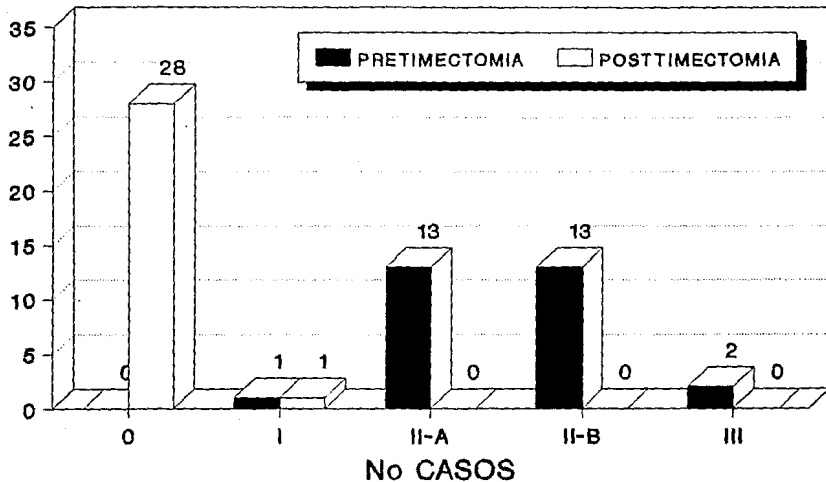
MIASTENIA GRAVIS

OSSERMAN CON MEDICAMENTOS

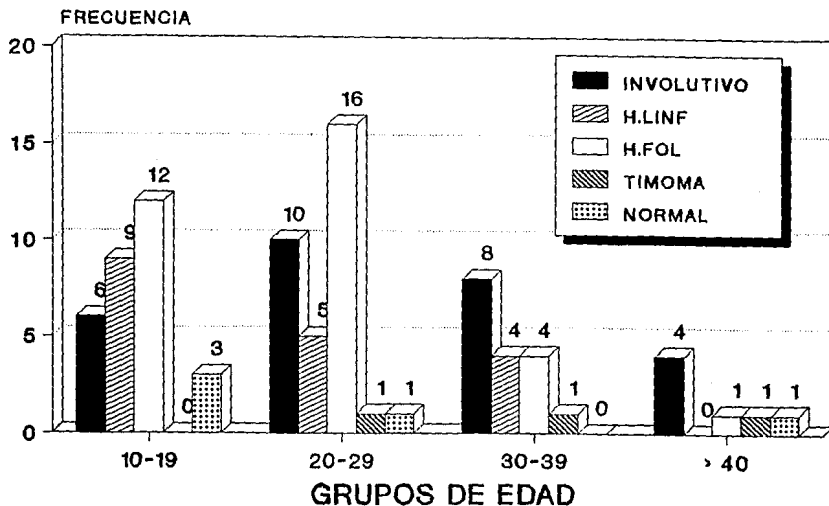


MIASTENIA GRAVIS

OSSERMAN SIN MEDICAMENTOS

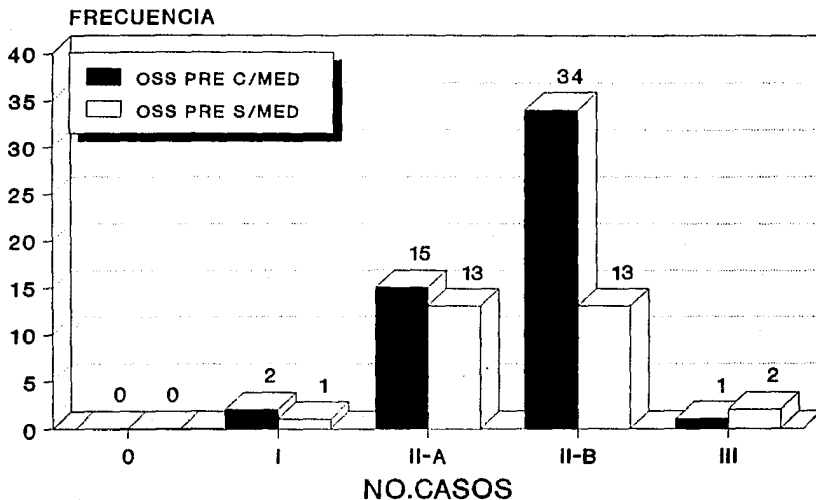


DISTRIBUCION DE CASOS POR EDAD DE APARICION Y RESULTADO DE BIOPSIA

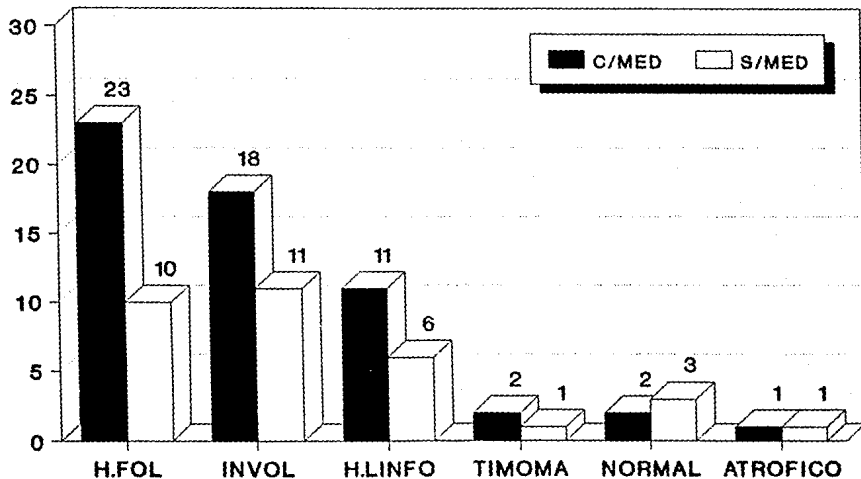


DIVISION DE NEUROLOGIA, INNN.

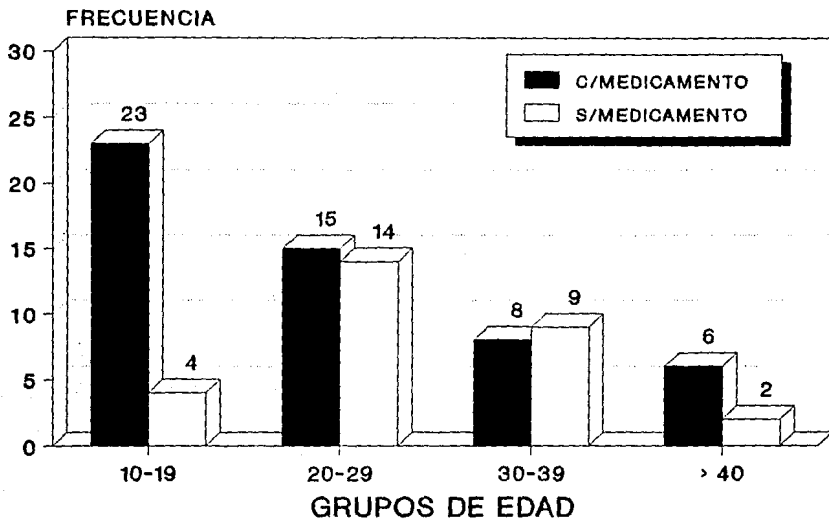
DISTRIBUCION OSSERMAN Y TRATAMIENTO OSSERMAN PRE-TIMECTOMIA



BIOPSIA Y TRATAMIENTO POST-TIMECTOMIA

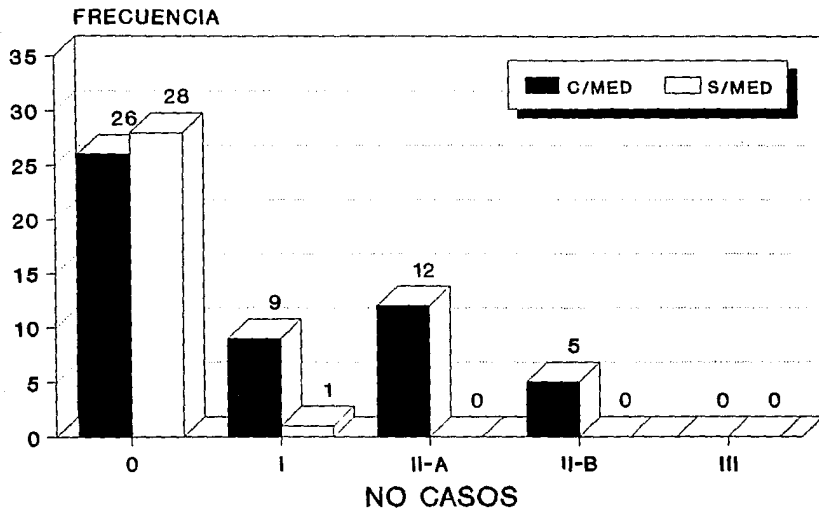


DISTRIBUCION DE CASOS POR EDAD DE APARICION Y MEJORIA POSTOPERATORIA



DIVISION DE NEUROLOGIA

DISTRIBUCION OSSERMAN Y TRATAMIENTO OSSERMAN POSTTIMECTOMIA



DIVISION DE NEUROLOGIA

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Adams R.D.,Victor.M. Principles of Neurology: Myasthenia Gravis and episodic forms of muscular weakness. 53:1150-1167.McGraw-Hill(eds)1989.
- 2.- Walton J. Disorders of voluntary muscle.:Myasthenia gravis and related syndromes. 19:628-665.Churchill Livingstone,1988.
- 3.- Kaminski et al. Why are eye muscles frequently involved in myasthenia gravis? Neurology: 40: 1663-1669. 1990.
- 4.- Thorlacius et al. Associated disorders in myasthenia gravis:autoimmune diseases and their relation to thymectomy. Acta Neurol. Scand. 60: 290-295:1989.
- 5.- Szobor et al. Myasthenia gravis in childhood and adolescence.Report on 209 patients and review of the literature.Acta Paediatr Hung: 29(3-4) 299-312.1988-89.
- 6.- Szobor A. Myasthenia gravis: familial occurrence. A study of 1100 myasthenia gravis patients.Acta Med Hung. 46:1: 13-21, 1989.
- 7.- Kott E. Et al. Interferon system and natural killer cell activity in Myasthenia Gravis. Quarterly Journal Of Medicine.76:261:951-960.1990.
- 8.- Oosterhuis Hans JGH. The natural course of myasthenia gravis:a long term follow up study. Journal of Neurology,Neurosurgery,and Psychiatry, 52:1121-1127.1989.
- 9.- Mantegazza R. et al. A multicentre follow-up study of 1152 patients with myasthenia gravis in Italy. J Neurol 237:339-344.1990.
- 10.- Fonseca V.,Harvard CW. The natural course of myasthenia gravis. BMJ. 300:1409-1410:1990.

- 11.- Phillips L.H.,Melnick P.A. Diagnosis of Myasthenia Gravis in the 1990s.
Seminars in Neurology,10:(1):62-69,1990.
- 12.- Seybold ME. The office tensilon test for ocular myasthenia gravis.
Arch Neurol 43:842-844,1986.
- 13.- HALE DA et al. Computerized tomography in the evaluation of myasthenia
gravis. Sout Med J. 83(4):414-16,1990.
- 14.- Ellis K.et al. Radiologic detection of thymoma in patients with miasthenia
gravis. AJR. 151(5):873-81. 1988.
- 15.-Féve JR. Traitement de la myasthénie. Rev Prat. 38(22),1541-5,1988.
- 16.- Drachman DB. Present and future treatment of myasthenia gravis.
N Engl J Med. 316:743-745:1987.
- 17.- Rosenow E.C.,Hurley B.T. Disorders of the thymus.
Arch Intern Med. 144:763-770,1984.
- 18.- Miller.JFAP Immunological function of the thymus,Lancet sep 30,746-49:1981.
- 19.- Rivner M.H.,Swift T.R. Thymoma:diagnosis and management.
Seminars in Neurology. 10:83-88:1990.
- 20.- Goldman A.J. et al. Myasthenia gravis and invasive thymoma:a 20 year
experience. Neurology 25:1021-1025. 1975.
- 21.- Monden Y,et al. The characteristics of thymoma with myasthenia gravis:
a 28 year experience. J Surg Oncol. 38(3):151-4,1988.
- 22.- Witt NJ et al. Neuromuscular disorders and thymoma.
Muscle & Nerve.II 398-405. 1988.
- 23.- Simpson J.A. An evaluation of thymectomy in myasthenia gravis.
Brain. 81:112-144:1958.
- 24.- Perlo V.R. et al. Myasthenia gravis: Evaluation of treatment in
1355 patients. Neurology 16:431-39. 1968.
- 25.- Schumm F.,et al. Thymectomy in myasthenia with pure ocular symptoms.
Journal of Neurology,Neurosurgery,and Psychiatry. 48:332-37,1985.
- 26.- Olanow CW. Thymectomy in late-onset myasthenia gravis.
Arch Neurol 39:82-83:1982.

- 27.- Mendell JR et al. Caution urged in childhood thymectomy for myasthenia gravis. *Neurology*, 27: 1182, 1977.
- 28.- Kimura J, Van Allen MW. Post-thymectomy myasthenia gravis. *Neurology* 17:413-420:1967.
- 29.- Lanska D.J. Indications for thymectomy in myasthenia gravis. *Neurology*, 40:1828-1829, 1990.
- 30.- Maggi G. et al. Thymectomy in myasthenia gravis. Results of 682 cases operated upon in 15 years. *Eur J Cardiothorac Surg*, 3:504-9:1989.
- 31.- Kurashige M. Effect of thymectomy in myasthenia gravis. *Nippon Geka Gakkai Zasshi*. 91:130-41:1990.
- 32.- Iudin IB et al. Surgical treatment of myasthenia gravis in children. *Khirurgiia* 11:72-5.:1989.
- 33.- Pesula E., Gromanova T. Our experience with surgical treatment management of myasthenia gravis. *Acta Univ Palacki Olomuc*. 122:341-8:1989.
- 34.- Mulder DG et al. Thymectomy for myasthenia gravis: recent observations and comparisons with past experience. *Ann Thorac Surg*, 48:551-5, 1989.
- 35.- Dias-Tosta E., Morato Fernandes RN. Myasthenia gravis: treatment with thymectomy, corticoids and plasmapheresis. *Arq Neuropsiquiatr* 47:39-50:1989.
- 36.- Hatton PD. et al. Transsternal radical thymectomy for myasthenia gravis: a 15-year review. *Ann Thorac Surg*, 47:838-40:1989.
- 37.- Buchmann P et al. The value of thymectomy in myasthenia gravis. *Helv Chir Acta*. 55:553-8, 1989.
- 38.- Jaretzki A. , Wolff M. "Maximal" thymectomy for myasthenia gravis. Surgical anatomy and operative technique. *J. Thorac Cardiovasc Surg*, 96:711-8:1988.
- 39.- Huang MH. et al. The outcome of thymectomy in nonthymomatous myasthenia gravis. *Surg Gynecol Obstet*. 166:436-40:1988 .
- 40.- Jaretzki et al. "Maximal thymectomy for myasthenia gravis, Results. *J. Thorac Cardiovasc Surg*, 95:747-57, 1988.
- 41.- Dávila Maldonado, L., Y García Ramos, G. Miastenia gravis y timectomía. México. El autor, 1988. (Tesis recspcional en Neurología).
- 42.- Suazo Zacapa, M., García Ramos, G. Y Otero Siliceo E. Análisis del manejo y seguimiento de los pacientes miasténicos con el tratamiento médico vs quirúrgico. México. El Autor, 1981. (Tesis recepcional en Neurología).