

CASOS CLINICOS

## MIASTENIA Y TIMECTOMIA

*Nota preliminar*

AMAL HACHACHE DE VIZCAÍNO ‡ y CLEMENTE ROBLES \* ‡

*Se dan a conocer tres casos de miastenia gravis tratados por timectomía en pacientes sin timoma, en quienes los resultados de la operación pueden considerarse prometedores, ya que hubo remisión total en un caso y mejoría en dos. Se discuten las indicaciones, los pormenores del tratamiento pre y postoperatorio y se hacen algunas consideraciones acerca del papel del timo en la génesis de la enfermedad y de las bases científicas en que descansa la timectomía sin timoma en casos bien seleccionados de miastenia gravis.*

La miastenia gravis es una enfermedad de la transmisión neuromuscular. Sus aspectos clínicos y los efectos favorables de las drogas anticolinesterasa son bien conocidos. La posibilidad de ofrecer mejoría clínica, mayor esperanza de vida y en algunos casos hasta la curación a través de la timectomía en enfermos que no presentan timoma es menos conocida, por lo menos entre nosotros.

Sauerbruch en 1911, fue el primero que practicó la ti-

\* Académico titular.

‡ Hospital General de México. Secretaría de Salubridad y Asistencia.

mectomía en un caso de miastenia gravis e hipertiroidismo con el fin de aliviar el hipertiroidismo y notó que lo que mejoró fue la miastenia y no éste. Creía que el timoma producía una sustancia que interfería con la acción de la acetilcolina. Dos intentos ulteriores terminaron con la muerte de los pacientes por mediastinitis. En 1944, Blalock comunicó su experiencia con 18 timectomías en pacientes con miastenia gravis sin timoma. En 1950, Eaton y Clagett informan de 72 timectomías comparadas con 142 testigos tratados con drogas y concluyeron que la timectomía es poco favorable.

En 1954, Keynes estudia 281 casos y compara los resultados de la operación en casos con y sin timoma, concluyendo que la timectomía en los pacientes sin timoma es de efecto benéfico. En 1965, Perlo y asociados revisan una serie de 1 355 pacientes, de los cuales 180 que no presentaban timoma fueron operados con resultados alentadores.<sup>1</sup>

Basados en esta experiencia, los autores presentan tres casos para timectomía en los cuales se excluyó razonablemente la presencia de timoma.

El propósito de este trabajo es exponer las características clínicas, electromiográficas, bioquímicas, endocrinológicas y patológicas de estos casos, operados todos en el curso del año de 1971, analizando los resultados obtenidos y discutiendo las bases inmunológicas de este tratamiento.

## Casos clínicos

*Caso 1.* R.S.R. Exp. 48696. Ingreso: 19 de febrero de 1971; alta: 30 de abril de 1971. Edad: 23 años.

Esta paciente inició su padecimiento probablemente a los 11 años, notando cansancio fácil al correr. No hubo más síntomas hasta los

18 años, cuando inició ptosis palpebral más notable del lado izquierdo, diplopía y fotofo-bia. A los 21 años se embarazó; cursó normalmente los primeros tres meses, pero al cuarto se sintió muy débil y presentó disnea y astenia extrema, que le impedía salir de la casa. Parto sin complicaciones. Desde entonces no recuperó sus fuerzas previas. Un año después del parto, ovariectomía derecha por quiste. Desde entonces, hubo aumento progresivo en la debilidad muscular periférica con exacerbación premenstrual. Se añadió cansancio a la masticación, a la deglución y a la fonación. Presentó después hipoestesia en los labios y región peribucal, incontinencia urinaria de esfuerzo y labilidad emocional. Dos meses antes de la intervención, hubo crisis disneicas agudas en dos ocasiones, que se repitieron varias veces durante su internamiento.

La exploración física mostró aumento de tamaño del lóbulo derecho del cuerpo tiroides y confirmó los síntomas mencionados por la paciente. Los reflejos osteotendinosos, la sensibilidad y la coordinación fueron normales. Se efectuó prueba al Tensilón,<sup>®</sup> siendo positiva.

La investigación bioquímica, incluyendo dosificación de transaminasas, deshidrogenasa láctica, fosfocreatinocinasa, electrólitos, colesterol, proteínas, creatinina, urea, glucemia, orina, biometría y serología, fue normal.

La investigación de padecimientos autoinmunes asociados, incluyendo sedimentación globular, látex, proteína C reactiva, antistreptolisinas y células LE fue negativa. No se dosificaron anticuerpos antimusculo, antinúcleo, antitiroides ni antigástricos.

La investigación de trastornos endocrinológicos asociados, incluyendo yodo proteico, captación de yodo radiactivo, 17-cetosteroides y 17-hidroxiesteroides, mostró disminución de yodo proteico con captación normal. El gammagrama mostró crecimiento del lóbulo derecho, con predominio de captación, y concentración disminuida en el lóbulo izquierdo. La excreción de pregnenediol estuvo disminuida. La silla turca fue normal.

El estudio de la ventilación pulmonar mostró un cuadro restrictivo puro importante. La tomografía de tórax no reveló tumor.

La investigación genética fue negativa y no se recabó antecedente familiar semejante.

1 Folículo linfático con centro germinativo.



Se practicó electromiografía, la cual confirmó el diagnóstico de miastenia gravis.

La paciente fue tratada con Mestinton® a razón de 6 tabletas diarias, aumentando posteriormente a 9. Aunque hubo ligera mejoría de la fuerza muscular, no se evitaron las crisis respiratorias que se hacían más frecuentes.

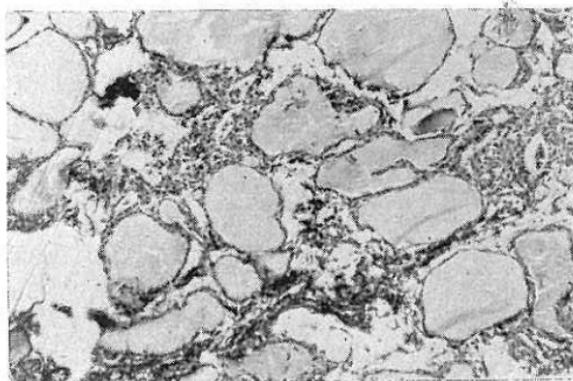
Se practicó timectomía el día 25 de marzo de 1971. La evolución postoperatoria inmediata fue satisfactoria. Se disminuyó la dosis de Mestinton a 6 tabletas diarias. La valoración practicada seis meses después de la operación mostró que desaparecieron por completo las crisis disneicas, el cansancio al hablar y la diplopía. Existe ocasionalmente leve ptosis palpebral izquierda y entumecimiento en los labios

de predominio vespertino, rara vez debilidad vespertina del miembro superior izquierdo.

El timo pesó 17 gramos y midió  $4 \times 4 \times 1$  cm. en sus ejes mayores. Microscópicamente se encontró hiperplasia del tejido linfoide con centros germinativos a veces más desarrollados y células plasmáticas fácilmente identificables. El diagnóstico fue de hiperplasia del timo (figura 1).

Se tomó biopsia de glándula tiroidea que muestra folículos tiroideos dilatados en diferentes grados, llenos de material coloide. El diagnóstico fue bocio coloide difuso (fig. 2).

Caso 2. C.I.E. Exp. 46756. Ingreso: 12 de julio de 1971; alta: 20 de septiembre de 1971. Edad: 15 años.



2 Folículos tiroideos dilatados y ocupados por coloide; infiltrado inflamatorio intersticial discreto.



3 Caso 2 antes de la timectomía. Se aprecia ptosis palpebral izquierda.

Esta paciente muestra antecedentes de convulsiones febriles en la niñez, vocabulario escaso y tartamudeo hasta los 6 años de edad. Padeció frecuentes amigdalitis con dolores articulares, sin inflamación. A los 14 años presentó un episodio de pérdida de conocimiento de 5 minutos de duración. Inició su padecimiento en 1968 con ptosis palpebral izquierda (fig. 3) y diplopía de predominio vespertino. Seis meses después se agregó cansancio al hablar, masticar y deglutir, así como desviación de la boca hacia la izquierda al reírse. Un año y medio después del síntoma inicial presentó debilidad en cadera y miembros inferiores, notando que al sentarse ya no tenía fuerza para levantarse, especialmente por las tardes. Seis meses después, se agregó debilidad en los músculos del cuello, con caída de la cabeza hacia adelante. No parecía haber relación de la astenia con los cambios de temperatura o la menstruación. Se refiere labilidad emocional.

La exploración física mostró importante ptosis palpebral izquierda, debilidad de la musculatura facial, voz ininteligible y debilidad muscular proximal. Los reflejos osteotendinosos, la sensibilidad y la coordinación eran normales. La prueba del Tensilon corrigió los síntomas de los músculos cuya innervación se origina en el bulbo raquídeo, confirmando el diagnóstico de miastenia gravis.

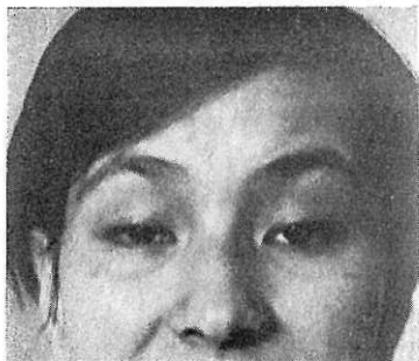
Al igual que en el caso 1, se efectuó evaluación bioquímica, endocrinológica, genética y de padecimientos autoinmunes asociados, la

que también en esta paciente resultó negativa. La valoración cardiopulmonar mostró, en el estudio de ventilación pulmonar, un cuadro restrictivo puro con aumento del volumen residual. La radiografía de tórax y tomografía no reveló crecimiento del timo.

Se practicó electromiografía estimulando el nervio cubital con una corriente supramaximal a la frecuencia de 4 por segundo y registrando la respuesta en el aductor del pulgar. Al sexto estímulo hubo un descenso de la amplitud inicial de los potenciales de 2 milivoltios de magnitud (de 12 a 10 milivoltios). La inyección de Tensilon en este momento fue seguida de una franca elevación de los potenciales hasta 24 milivoltios. No hubo descenso de los potenciales durante los 5 minutos que siguieron.

Fue tratada con seis tabletas de prostigmina durante un año, con mejoría inicial una hora después de tomar el medicamento, pero más adelante los resultados fueron malos, por lo cual se administraron 12 tabletas de Mestinon al día durante un mes. Esto resultó en mejoría clínica, pero en las tardes, aún tomando regularmente su medicina, presenta debilidad en los músculos bulbares.

El 25 de agosto de 1971 se le practicó timectomía. El curso postoperatorio inmediato fue difícil, con peligro para la vida, ya que se presentaron crisis miasténicas, necesiéndose recurrir en una ocasión, en el lapso de 20 mi-



4 El mismo caso de la figura anterior, dos meses después de la timectomía. Desaparición de la ptosis palpebral.

nutos, al empleo de 15 ampollitas de Mestionon. Fue necesario el uso de respirador mecánico casi constante durante 5 días, después de lo cual se fue reduciendo la dosis de Mestionon. Al séptimo día, la paciente deambuló y se mantuvo con tres tabletas de Mestionon al día.

La valoración postoperatoria dos meses después de la intervención, permite catalogarla como remisión total (fig. 4). Reasumió actividad normal y desaparecieron todos los síntomas mencionados. Su estudio electromiográfico postoperatorio confirmó la impresión clínica. La amplitud inicial de los potenciales era de 22 milivoltios y no hubo la baja progresiva de amplitud bajo estimulación reiterada a 4 por segundo que se había observado en el preoperatorio. Sin embargo, durante la estimulación tetanizante persistió la baja progresiva en la amplitud de los potenciales.

El timo midió  $7 \times 1 \times 0.3$  cm. en sus ejes mayores. Microscópicamente se observaron folículos linfáticos más bien pequeños y entre ellos hiperplasia, tanto de elementos epiteliales como linfoides, siendo más notoria la de estos últimos; se lograron identificar escasas células plasmáticas. El diagnóstico fue de hiperplasia linforreticular del timo.

Caso 3. M.C.L. Exp. 48419. Ingreso: 28 de junio de 1971. Edad: 14 años.

Esta paciente, sin antecedentes de importancia, inició su padecimiento en junio de 1970 con cansancio fácil en las cuatro extremidades, de predominio vespertino; tres meses después se agregó cansancio durante la masticación, teniendo con frecuencia que ayudarse de las manos para poder cerrar la boca. Tres meses después, inició ptosis palpebral derecha, seguida poco después de ptosis izquierda. Esta era también de predominio vespertino y se acompañaba ocasionalmente de diplopía. Poco después inició cansancio al hablar, voz gangosa, inhabilidad a la protrusión de la lengua, debilidad en los músculos del cuello, con caída de la cabeza hacia adelante. Cuando su debilidad se acentuaba, presentaba dificultad para extender totalmente los dedos de las manos, los cuales a veces permanecían flexionados a nivel de las falanges. Presentaba también dificultad para la flexión del antebrazo sobre el brazo y elevación de las extremidades superiores arriba de los hombros. Presentaba foto-

fobia en los días luminosos. Durante la menstruación, la cual era normal se acentuaba la astenia. Presentaba labilidad emocional con llanto fácil, así como temblores finos en las manos al comer. La exploración física mostró aumento de tamaño del lóbulo derecho del tiroides, así como ptosis palpebral variable en un mismo día y de un día a otro. La lengua presentaba los tres surcos característicos. Los reflejos osteotendinosos, la sensibilidad y la coordinación eran normales. En el momento de su ingreso, su debilidad era tal, que necesitó recurrir a una silla de ruedas. La prueba al Tensilon fue positiva y confirmó el diagnóstico de miastenia gravis.

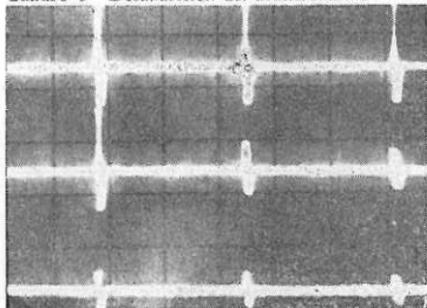
La investigación bioquímica, genética y de padecimientos autoinmunes asociados proporcionó resultados negativos. La investigación de trastornos endocrinológicos asociados mostró gammagrama tiroideo con aumento de tamaño, con mayor concentración en el istmo y concentración bastante deficiente en el lóbulo izquierdo.

La investigación de las funciones cardiopulmonares reveló en el estudio de la ventilación pulmonar, una importante restricción de la capacidad vital por posible disminución de la movilidad diafragmática, con aumento del volumen residual. La tomografía del tórax no mostró crecimiento del timo.

Se practicó electromiografía estimulando el nervio cubital derecho a nivel del codo con una corriente supramaximal de 500 microsegundos de duración y una frecuencia de 4 por segundo y registrando la respuesta a nivel del aductor del pulgar. La amplitud inicial de los potenciales fue de 20 milivoltios, disminuyendo al octavo estímulo al 50 por ciento (10 milivoltios) (fig. 5). Se inyectó en este momento Tensilon, 0.5 ml. diluido en 5 ml. de suero fisiológico, lo que fue seguido de mejoría inmediata en la amplitud de los potenciales, sobrepasando la amplitud de los primeros y midiendo 22 milivoltios. No hubo descenso progresivo, aunque se estimuló durante 5 minutos. En la estimulación tetanizante, hubo también descenso progresivo en la amplitud de los potenciales.

Fue tratada con Mestionon, cuatro tabletas al día durante cinco meses, seguidas de 12 tabletas diarias durante un mes. Hubo mejoría

Cuadro 5 Desaparición del broncospasmo \*



5 Caso 3, estimulación supramaximal del nervio cubital a la frecuencia de 4 por segundo pretimectomía. Calibración: 10 mV/cm.

inicial, pero posteriormente los resultados fueron poco satisfactorios.

Se practicó timectomía el 21 de septiembre de 1971, casi un año y medio después del inicio de su padecimiento. La evolución postoperatoria inmediata fue satisfactoria. No requirió el uso de respiradores mecánicos y al tercer día se ocluyó la traqueostomía preventiva. Inició la deambulación al cuarto día.

El resultado inmediato fue satisfactorio. Sus requerimiento de Mestion eran 6 tabletas diarias; desapareció el cansancio al masticar y al hablar y la diplopía; podía protrudir perfectamente la lengua, extender perfectamente los dedos de las manos y sostener los brazos extendidos hacia adelante. Era capaz de levantar los brazos hacia arriba de la horizontal únicamente durante unos minutos. Al décimo día hubo ligera recaída y no podía caminar 30 metros sin descansar. Se inició tratamiento a base de corticotropina por 15 días con 100 unidades diarias, continuando con 6 tabletas de Mestion al día.

El timo pesó 28 gramos; exhibía dos lengüetas de  $7 \times 6.5 \times 2$  cm. (fig. 6). El estudio microscópico mostró la estructura normal del timo alterada, con grandes folículos linfáticos con centro germinal prominente. El diagnóstico fue de hiperplasia tímica (fig. 7).

## Discusión

En el caso 1, el resultado favorable de la timectomía es de orden vital, ya que la

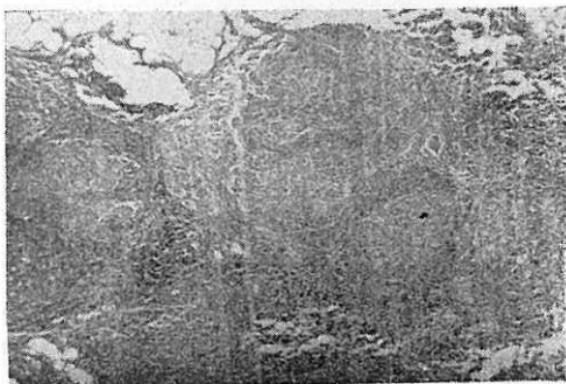
observación postoperatoria ha mostrado que aunque persisten síntomas menores, tales como leve ptosis palpebral intermitente, entumecimiento de los labios en las tardes y ocasionalmente cansancio en el miembro superior izquierdo, también en las tardes, han desaparecido por completo los síntomas amenazantes como las crisis de asfixia; la voz se normalizó. Sin embargo, esta paciente no puede disminuir su dosis de mantenimiento de Mestion de 6 tabletas diarias.

En el caso 2, después de la timectomía se obtuvo remisión clínica, cosa que no se había logrado desde el inicio de su padecimiento y durante 4 años. Esta paciente está prácticamente curada. Su dosis de mantenimiento de Mestion es de 3 tabletas en el postoperatorio, comparando la dosis de 12 tabletas diarias en el preoperatorio. La miastenia en su caso tenía predilección por los músculos bulbares, abarcando la musculatura ocular, facial, faríngea, laríngea, los maseteros y la lengua. Presentaba también miastenia en los músculos esqueléticos periféricos, ya que



6 Tejido tímico extirpado que muestra la superficie externa pseudolobulada.

7 Panorámica en que se observa la presencia de numerosos folículos linfáticos de diversos tamaños.



tenía dificultad para incorporarse de la posición sentada, pero nunca presentó cuádríparesia de tal grado que le incapacitara la marcha y no había síntomas agudos de ataque a los músculos intercostales y diafragmáticos.

La evolución postoperatoria del caso 3 ha sido más difícil aun cuando también es favorable. Su miastenia era principalmente en los músculos esqueléticos periféricos, y de tal gravedad, que presentaba cuádríparesia intermitente, incapacitante para la posición erecta y la marcha. Los músculos bulbares también estaban involucrados ya que exhibía debilidad en la protrusión de la lengua, cansancio importante al masticar que la obligaba a ayudarse con las manos para cerrar la boca y leve ptosis palpebral bilateral. Al mes de evolución postoperatoria había franca mejoría sobre su estado preoperatorio, manifestada por la recuperación de los movimientos normales de la lengua, de la voz, desaparición de la diplopía y de la debilidad en el extensor común de los dedos y era capaz de sostener unos minutos los brazos extendidos arriba de los hombros. Recibió un curso de tratamien-

to de 1 500 unidades de corticotropina repartidos en 15 días, con lo que aumentó la mejoría en sus condiciones clínicas.

La asociación frecuente de patología tímica en la miastenia gravis despertó interés por estudiar el papel del timo en la patogénesis de este padecimiento. La mayoría de los pacientes presentan hiperplasia tímica medular,<sup>1-4</sup> con aumento del número y tamaño de los centros germinales e hiperplasia linforreticular remanente de una reacción autoinmune.<sup>5</sup> Se había dicho que no existe correlación entre el número de centros germinales presentes y la gravedad de la enfermedad; la única relación presente era una inversa a la edad.<sup>6</sup> Sin embargo, recientemente<sup>7</sup> se ha correlacionado el grado de hiperplasia folicular con la respuesta clínica a la timectomía y con la presencia o ausencia de anticuerpos a músculo estriado, así como con el grado de infiltración plasmocítica. En una serie de 20 pacientes con remisión completa, 5 la hicieron dentro del primer año posterior a la timectomía, 8 dentro de los dos años siguientes y 7 necesitaron más de 2 años (hasta 8 años). Cuando se comparó el grado de hiperpla-

sia folicular entre los enfermos con remisión rápida de menos de un año y los de remisión tardía, fue notorio que el grupo tardío tenía un alto grado de hiperplasia folicular. En los casos aquí presentados las pacientes 1 y 3, que mostraron hiperplasia folicular importante, mostraron un cuadro de remisión tardía, siendo esto más notable en el caso 3, que es el que ha evolucionado más lentamente. En el caso 2, con patrón predominantemente linfocítico e hiperplasia folicular escasa, la remisión fue total. Es decir, nuestros resultados son semejantes a los comunicados por Alpert y colaboradores. Como explicación se ha invocado que el grado de hiperplasia está en relación con el grado de tinitis autoinmune.

Por otra parte, la frecuencia de padecimiento autoinmune en pacientes con miastenia gravis, es más grande que en la población en general.<sup>8-12</sup> Esto, con el avance en el conocimiento de la fisiología del timo, encontrándole una función definitiva en la inmunidad,<sup>13-15</sup> aun en el adulto, ya que de él depende el aspecto celular de la inmunidad, de la diferenciación y maduración de los linfocitos circulantes en células competentes inmunológicamente, hizo que se propusiera la teoría de que la miastenia gravis es secundaria a una reacción autoinmune, que afecta tanto al timo como a la placa motriz. Pero ya que los anticuerpos antimúsculo se fijan a las bandas A de las fibras musculares<sup>16</sup> y no a la placa motora,<sup>17</sup> están presentes sólo en 30 por ciento de los casos y ausentes en casos de miastenia neonatal, esto no bastaba para explicar la miastenia gravis. Como consecuencia, surgió la teoría de que la lesión autoinmune del timo determinaba que se liberase una "toxina miasténica" bloqueadora de la placa mo-

triz.<sup>5, 18</sup> Aunque no se ha aislado objetivamente esta sustancia del suero de miasténicos, en forma experimental ha sido posible reproducir una tinitis autoinmune<sup>6, 18</sup> y esto resulta en bloqueo neuromuscular como el que se encuentra en la miastenia. La timectomía, previa a la inmunización, ha prevenido la aparición del bloqueo neuromuscular. Esto explica la razón de la timectomía y la importancia de practicarla temprano, ya que en los casos que no responden a la timectomía, se supone que la toxina miasténica ha producido un daño irreversible a la placa neuromuscular. Esto, con la creencia de que las lesiones microscópicas de hiperplasia tímica no son más que los predecesores de un timoma, explica el porqué la timectomía se debe practicar lo más pronto posible.

En la misma línea de ideas, como los linfocitos circulantes de larga vida (hasta dos años en el hombre) tienen información inmunológica bajo la influencia del timo,<sup>13, 15</sup> es de esperar que el resultado de la timectomía puede no ser total hasta dos años más tarde. Desgraciadamente, también bajo la influencia del timo, se forman células especiales (linfocitos) con capacidad de amplificar la reacción inmunológica cuando se reencuentra el antígeno. Estas células han sido llamadas "células memoria" y también pueden impedir la recuperación.

En cuanto al pronóstico de la miastenia gravis sin timoma, sometida a timectomía, está ya establecido que además de las remisiones o mejorías clínicas, la sobrevida de los pacientes se alarga; 89 por ciento de los enfermos sometidos a timectomía, muestran mejoría y de éstos, en 38 por ciento se logra remisión total, que debe compararse con el 14 por ciento de remi-

sión en casos no timentomizados. Además, la sobrevida con el tratamiento médico sólo es de 57 por ciento, contra 75 por ciento en los casos timentomizados.<sup>19</sup>

La mortalidad operatoria es mínima, menos de 2 por ciento, si se logra estrecha cooperación entre el cirujano, el anestesista y el neurólogo. Los cuidados adecuados preoperatorios y los intensivos postoperatorios son fundamentales.

Debe evitarse el uso de medicamentos con acción bloqueadora de la placa motriz, como algunos antibióticos (penicilina, neomicina, estreptomina, kanamicina), esteroides, quinina, morfina, cloroformo, éter y los bloqueadores competitivos depolarizantes como la succinilcolina. Se proscriben el uso de enemas, por la depleción de potasio que produce y la posiblemente fatal crisis miasténica que pudiera ser su consecuencia.

Hay que equilibrar las funciones endocrinológicas cuando sea necesario y restablecer el equilibrio electrolítico cuando esté alterado. Hay que tratar adecuadamente los estados infecciosos.

Dentro del postoperatorio, es de la mayor importancia el distinguir entre crisis miasténicas por baja dosificación de medicamentos y crisis colinérgicas por sobredosificación, ambas fatales. La prueba del Tensilon es un auxiliar valioso para hacer esta diferenciación. La traqueostomía es una pequeña operación que tiene en estos enfermos particular importancia y aun cuando puede hacerse de manera preventiva en todos los casos, debido a sus inconvenientes bien conocidos, pensamos que su uso debe quedar restringido a los enfermos que verdaderamente la necesitan, es decir, aquellos en que el estudio de las pruebas respiratorias ha señalado de antemano su conveniencia.

## Addendum

Después de la redacción de este artículo, en tanto se encontraba en prensa hemos tenido oportunidad de operar otro caso más.

Se trata de un hombre de 28 años de edad, profesor normalista, con una forma de miastenia en músculos bulbares y en miembros superiores, en quien se practicó timentomía con excelentes resultados. Antes de la operación requería de 480 mg. de Mestinon en 24 horas y en la actualidad esta medicación se ha suprimido totalmente y el paciente está en condiciones de reanudar sus actividades profesionales.

Agradecemos la cooperación de la Unidad de Patología del Hospital General, bajo la dirección del doctor Jorge Albores Saavedra y especialmente de la doctora Arcelia Mora Tiscareño, residente de ese servicio, por sus estudios histopatológicos de las piezas operatorias y por algunos comentarios clinicopatológicos.

## REFERENCIAS

1. Perlo, V. P.; Poskanzer, D. C.; Schwab, R. S.; Viets, H. R.; Osserman, K. E., y Genking, G.: *Myasthenia gravis: Evaluation of treatment in 1355 patients*. Neurology 16:431, 1966.
2. Castleman, B.: *Tumors of the thymus gland*. En: *Atlas of tumor pathology*. Washington, Armed Forces Inst. of Pathology. Fasc. 19, 1955.
3. Castleman, B., y Morris, E. H.: *The pathology of the thymus in myasthenia gravis. A study of 35 cases*. Medicine 28:27, 1949.
4. Sloan, H. E.: *The thymus in myasthenia gravis with observation on the normal anatomy and histology of the thymus*. Surgery 13:154, 1943.
5. Goldstein, G.: *Thymitis and myasthenia gravis*. Lancet 2:1164, 1966.
6. Goldstein, G., y Whittingham, S.: *Histological and serological features of experimental autoimmune thymitis in guinea pigs*. Clin. Exp. Immunol. 2:275, 1967.
7. Alpert, L. I.; Papatestas, A.; Kark, A.; Osserman, R. S., y Osserman, K.: *A histologic reappraisal of the thymus in myasthenia gravis*. Arch. Path. 91:55, 1971.

8. Simpson, J. A.: *Myasthenia gravis: A new hypothesis*. Scot. Rad. J. 5:419, 1960.
9. Simpson, J. A.: *Immunological disturbances in myasthenia gravis with a report of Hasimoto disease developing after thymectomy*. J. Neurol., Neurosurg. Neuropsych. 27:485, 1964.
10. Wolf, S. M.; Rowland, L. P.; Sholtland, D. L.; McKinney, A. S.; Hoefe, P. F. A., y Aronow, H., Jr.: *Myasthenia as an autoimmune disease. Clinical aspects*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 135:517, 1966.
11. Downes, J. M.; Greenwood, B. M., y Wray, S.: *Autoimmune aspects of myasthenia gravis*. Quart. J. Med. 35:85, 1966.
12. Ander, M. M.; Gherman, J. B.; Ise, C.; Schwab, R. S., y Dameshek, W.: *An immunologic survey of 48 patients with myasthenia gravis*. New Eng. J. Med. 271:1327, 1964.
13. Holborow, E. J.: *An A B C of modern immunology. VII. The genesis of immunological competence*. Lancet 1:1148, 1967.
14. Gowans, J. L., y McGregor, D. D.: *The immunological activities of lymphocytes*. Prog. Allergy 9:1, 1965.
15. Miller, J. F. A. P., y Osaba, D.: *Current concepts of the immunological functions of the thymus*. Phys. Rev. 47:437, 1967.
16. Geld, H. W.; Vander, R., y Strauss, A. J. L.: *Myasthenia gravis. Immunological relationship between striated muscle and thymus*. Lancet 1:57, 1966.
17. McFarlin, D. E.; Engel, W. K., y Strauss, A. J. L.: *Does myasthenic serum bind to the neuromuscular junction?* Ann. N. Y. Acad. Sci. 135:656, 1966.
18. Goldstein, G., y Whittingham, S.: *Experimental autoimmune thymitis. An animal model of human myasthenia gravis*. Lancet 2: 315, 1966.
19. Simpson, J. A.: *An evaluation of thymectomy for myasthenia gravis*. Brain 81:112, 1958.