



## PLAN DE TESIS

1. INTRODUCCION
2. OBJETIVOS
3. HIPOTESIS
4. MATERIALES Y METODOS
5. MIASTENIA GRAVIS ASOCIADA A TUMORES DEL TIMO O TEJIDO TIMICO RESIDUAL
  - a) Historia
  - b) Frecuencia
  - c) Definición
  - d) Cuadro Clínico
  - e) Diagnóstico
  - f) Anatomía Patológica
  - g) Fisiología
  - h) Patogenia
  - i) Histología Clínica

- j) Tratamiento
- k) Timectomía
- l) Pronóstico
- m) Hoja de Tratamiento (uso hospitalario)

6. RESULTADOS

7. CONCLUSIONES

8. RECOMENDACIONES

9. COMPROBACION DE HIPOTESIS

10. BIBLIOGRAFIA

#### INTRODUCCION:

El siguiente estudio retrospectivo de Miastenia Gravis asociada a tumores del Timo o tejido tímico residual, fue realizado en el Hospital General del IGSS, analizando los datos de 10 pacientes que presentaron este síndrome durante el período comprendido de noviembre de 1968 a mayo de 1978.

Este estudio, primero en su género en nuestro país, considerando dicha asociación, se efectuó gracias a la inquietud científica de personas que a través de la experiencia acumulada en su carrera profesional postularon la asociación de Miastenia Gravis a Tumores del Timo o Tejido Tímico Residual.

OBJETIVOS:

1. Establecer la incidencia de tumores del timo o tejido tímico residual, asociados a miastenia gravis.
2. Efectuar un estudio sobre estas entidades patológicas, el cual no se ha llevado a cabo a nivel centroamericano.
3. Conocer el manejo del paciente con miastenia gravis.

HIPOTESIS:

1. Todos los pacientes con Miastenia Gravis, presentan un tumor del timo o tejido tímico residual asociado.
2. Es necesario efectuar toracotomía en todos los pacientes con Miastenia Gravis.
3. Los pacientes con Miastenia Gravis, no muestran evidencia de timo a los Rayos X, aún usando tomografía.

MATERIALES Y METODOS:

1. Investigación bibliográfica general.
2. Estudio de las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de Miastenia Gravis en el Hospital General del IGSS.
3. Estudio de archivos de Anatomía Patológica de los mismos pacientes a quienes se les efectuó toracotomía.

MIASTENIA GRAVIS ASOCIADA A TUMORES DEL TIMO O TEJIDO TIMICO RESIDUAL:Historia:

Descrita por primera vez en 1672 por Thomas Willis, Goldflam y Jolly (1). La correlación entre miastenia gravis y timoma es bien reconocida (29). La Miastenia Gravis asociada con tumores del timo fue notada por Laque y Weigert en 1901; 40 años más tarde Blalock reportó dramática mejoría después de remover el timo (33).

Anormalidades tímicas se han asociado a Miastenia Gravis desde que se ensayó en 1939 la excisión del timo (19).

Frecuencia:

La mayor frecuencia de Miastenia Gravis ocurre en el tercer decenio de la vida, aunque puede presentarse en todas las edades, es dos veces más frecuente en mujeres que en hombres (1). Las mujeres son más afectadas hasta la edad de 40 años, al llegar a ésta edad se invierte la relación (7). Es veinte veces más común en mujeres menores de 20 años que en hombres (17). Hay incidencia de hiperplasia tímica entre 20 y 40 años (60-85%) y de timoma después de la cuarta década (10-44%) (15, 19, 28, 31).

Invasión macroscópica se encuentra en 36% de casos, el tumor con células linfocíticas predominantes es más común que el de células

epiteliales predominantes (28).

Macroscópicamente Miastenia Gravis se asocia al 20% de tumores no invasivos y con 88% de tumores mixtos (linfocítico-epitelial) no invasivos. 4% muestran timoma invasivo. Invasión ocurre sólo con 15% de timomas de células en agujas y 27% de los linfocíticos, 55% con timomas epiteliales y 60% con timomas mixtos (28-33).

#### Definición:

Es una enfermedad debida a una anomalía funcional de la unión neuromuscular (1).

#### Cuadro Clínico:

El principio puede ser insidioso, pero con frecuencia es subagudo, la debilidad de los músculos oculares es frecuente en la mayoría de casos (1, 34). Los músculos proximales de adultos miasténicos son como regla, más severamente comprometidos que los músculos distales (11). Hay debilidad y fátiga fácil de los músculos voluntarios (31). La diplopía suele ser el síntoma inicial con debilidad de los músculos faciales y laríngeos (1). Antecedentes de fátiga fácil y recuperación espontánea se descubre en la mayor parte de casos (1,34).

#### Diagnóstico:

El diagnóstico de Miastenia Gravis se hace por una historia y examen neurológico en que se manifieste debilidad muscular y fatiga con el ejercicio, evidencia objetiva de reversibilidad de la debilidad por drogas anticolinesterasas oral o parenteral y la disminución del voltaje en el electromiograma (1, 33).

#### Anatomía Patológica:

Un 25% de los pacientes no tienen anomalías histológicas tímicas (31). En casos fatales esporádicos de miastenia gravis desarrollada tarde en la vida, no hay tejido tímico macroscópicamente demostrable en el mediastino y, en la mayoría de casos hay completa involución del timo. En jóvenes la glándula macroscópicamente no aumentada, puede no mostrar involución o varios grados de involución, con reemplazo de grasa y 80% de casos contienen varios centros germinales en la médula de la glándula (14). Se han reportado centros germinales en el timo miasténico produciendo linfocitos que puedan inducir daño neuromuscular. La involución del timo es rápida durante enfermedades o stress. Este timo es dañado por una reacción autoinmune "timitis", que libera excesiva cantidad de hormona inhibidora de la transmisión neuromuscular "la timina", cuyo sitio de producción no ha sido determinado. Se ha demostrado en enfermedades con formación de cen-

tros germinales excesiva liberación de timina (23, 29, 31). Los centros germinales son más comunes en mujeres que en hombres (17). Muchos casos de miastenia gravis son caracterizados por hiperplasia tímica y centros tímicos germinales (30). Los timos de pacientes miasténicos con timitis hiperplásica muestran una fuerte unión por complejos de complemento y/o anticuerpo eritrocítico que no se encuentra en timos normales (16). El timo de pacientes miasténicos de mayor edad no desarrolla centros germinales (14).

En miastenia gravis el timo es a menudo hiperplásico y los folículos linfoides intratímicos son comunes (26). El porcentaje de timos ocupados por médula aumenta entre la segunda y cuarta década (23).

Miastenia Gravis en adultos asociada con tumores tímicos muestra aumento en la proporción de médula con disminución en la proporción de corteza. Hay dos explicaciones por el aumento de médula en miastenia gravis:

1. Es una hiperplasia medular genuina.
2. Los cambios son debidos a stress (23).

La respuesta a la timectomía no se puede predecir en base a los rasgos histológicos de la glándula sin tumor (17).

Las glándulas tímicas mínimas reactivas experimentan más rápidos beneficios a la timectomía (26).

#### Fisiología:

Las enfermedades inmunodeficientes se dividen en primaria y secundaria o adquirida, de las células tallo, enfermedad de células T, células B o combinación de cada una. El timo tiene un papel regulador en la ontogénesis, función y senectud del sistema de linfocitos T, regulando el papel inmunitario con secreción de la hormona timosina, liberada en las células reticuloepiteliales, la cual puede actuar in situ, cerca del timo o a distancia en tejidos blancos cerca del tejido linfoide periférico, para inducir maduración y diferenciación de linfocitos T timo dependientes. Una glándula tímica funcional es requerida en la vida temprana para la maduración normal de linfocitos inmunológicamente competentes, controlando el desarrollo de linfocitos T, que participan en la inmunidad celular y en muchos aspectos de la inmunidad humoral (células B) por medio de la producción de subpoblación de células T, que controlan la naturaleza y reconocimiento en producción antigéno anticuerpo. El implante de timo simple en sitios intrascutáneos o intraperitoneales previene la enfermedad de agotamiento observada en animales timectomizados en

etapa neonatal, que se caracteriza por inhabilidad para responder a antígenos de virus, hongos, bacterias; conduciendo a detención del crecimiento, infecciones generalizadas y alta mortalidad neonatal.

La timosina purificada administrada a animales timentomizados en etapa neonatal, reduce la incidencia de agotamiento y muerte, estimulando la linfocitopoyesis, restaura la inmunidad mediada por células y restablece la habilidad para rechazar piel extraña. El timo es capaz de secretar uno o más agentes humorales que jueguen un papel fisiológico en la expresión de la inmunidad.

La timosina desarrolla células E en forma de roseta (un leucocito central rodeado por un número arbitrario -generalmente más de 3- eritrocitos adherentes, formados por 0.12% de linfocitos de sangre periférica humana de adultos jóvenes y 0.45% de gente madura. La formación de autorosetas es relacionada al timo. Linfocitos de sangre periférica humana tienen formación de autorosetas de 0.5% a 10% y este porcentaje aumenta en pacientes con cáncer), las cuales expresan antígenos maduros de células T, e incrementa el porcentaje y número absoluto de células E en roseta, encontradas en sangre humana; la timosina interactúa con precursores de células T, después de su migración a médula ósea, bazo, nódulos linfáticos o en sitios periféricos.

Las células inmaduras son llevadas a una rápida maduración hacia linfocitos T, inmunologicamente competentes.

Es de hacer notar que en el hombre la actividad como timosina empieza a decrecer en la pubertad y alcanza sus niveles más bajos entre los 40 y 50 años. Los dos períodos más críticos en la vida para susceptibilidad de enfermedades, es después del nacimiento y después de la sexta década de vida. Después de la pubertad la inmunidad celular y humoral se deteriora gradualmente con la edad. La involución del timo principia en el hombre antes de la pubertad y envuelve primariamente una depleción de los elementos linfoides de la corteza y la médula, conforme ésta progresas, las células tímicas son gradualmente reemplazadas por tejido adiposo.

Pacientes arriba de 30 años con Miastenia Gravis, manifiestan alta actividad sérica de timosina comparada con controles de su misma edad. Pacientes con defectos inmunológicos preexistentes manifiestan un incremento en la incidencia de cáncer (29, 4).

Los pequeños linfocitos recirculantes son células capaces de comenzar de manera específica algunos tipos de respuesta inmunitaria (30).

Patogenia:

## Clasificación de Miastenia Gravis: (17)

- Clase I: Compromiso ocular
- Clase II: Enfermedad generalizada moderadamente severa
- Clase III: Enfermedad generalizada severa y aguda con compromiso bulbar.
- Clase IV: Enfermedad generalizada con marcado compromiso bulbar.

Esta enfermedad parece deberse a una anomalía funcional específica de la unión neuromuscular (1), su causa es oscura (17). Se ha notado marcada sensibilidad de estos pacientes a la luz solar (2).

Se encuentra una disminución en la concentración sérica de IgA.

Las reservas de anti-escherichia coli y los títulos de isohemaglutinina a menudo están bajos y son encontrados más bajos aún en pacientes de grupo sanguíneo A (3). El nivel de histocompatibilidad HLA ocurre más frecuentemente en pacientes con miastenia -

gravis y timoma, lo que sugiere que esta asociación es debida a inmunodeficiencia humoral. Feltkamp en base a niveles de histocompatibilidad HLA ha sugerido que hay dos formas de miastenia gravis: la primera se caracteriza por presencia de anticuerpos antitiroideos y - antimúsculo esquelético, la posibilidad de timoma e inicio de la enfermedad en edad más tardía se correlaciona con HLA 2. La segunda con anticuerpos negativos, hiperplasia tímica, ataque en edad más temprana, predominio femenino, se correlaciona a HL A8. Fritze agrega otro grupo con ataque en edad tardía, alta incidencia de timoma y HL A3 presente.

Otros estudios revelan que el nivel de histocompatibilidad del linfocito sanguíneo de pacientes con miastenia gravis y timoma es HL A3, mientras HL A8, es más común en pacientes con hiperplasia tímica. HLA 27 se asocia con espondilitis anquilosante, HLA 13 y 17 con psoriasis, HLA 1 y 8 con enfermedad celíaca, hepatitis crónica autoinmune activa, asma infantil, fiebre del heno, dermatitis herpetiforme y enfermedad de Hodgkin; y HLA 8 con lupus eritematoso sistémico.

La miastenia gravis en la tercera neuropatía que muestra un aumento de frecuencia de HL A3, las otras dos son polimiositis y esclerosis múltiple. Los pacientes miasténicos resistentes a las anticolinesterasas y HL A8 positivos son buenos candidatos a timectomía temprana, HL A3 deben ser controlados por el desarrollo de timoma. (3, 9, 25, 27, 32, 31).

Un factor humoral está directamente relacionado en causar la enfermedad de transmisión neuromuscular. La forma congénita - tiene patogenia diferente; el desorden en la transmisión neuromuscular parece ser causado por un número reducido de receptores de acetilcolina más que por una cantidad reducida, habiéndose encontrado anticuerpos circulantes contra receptores de acetilcolina. (La acetilcolina, transmisor natural es sin tetizado especialmente en los nervios motores terminales y depositado en vesículas). La neurotransmisión del contenido de las vesículas por proceso de exocitosis que toma lugar en sitios especiales de liberación. Cuando la acetilcolina se combina con su receptor, un incremento transitorio de permeabilidad para iones de sodio y potasio toman lugar resultando en despolarización eléctrica. El potencial de acción inicia la secuencia de eventos que contrae el músculo, el proceso finaliza por la desaparición de la acetilcolina, en parte por difusión lejos de la unión neuromuscular y en parte por la acción de anticolinesterasa, - la cual, rápidamente, hidroliza la acetilcolina (6, 7, 31, 34).

Un factor plasmático está directamente relacionado en la producción del desorden de transmisión neuromuscular en la forma adquirida, este factor podría ser un anticuerpo circulante contra receptores de acetilcolina (6). Se sospecha un factor inmune en

miastenia gravis por observación de la forma neonatal transitoria en el 12% de infantes - normales nacidos de madres miasténicas; se piensa que ese factor sea una gama globulina anormal la cual bloquea los receptores de acetilcolina. Un título alto de globulina sérica con músculo estriado es asociado con timoma (7, 13, 10).

Miastenia gravis ocurre en asociación con otras enfermedades de origen inmunológico, - por ejemplo: tiroiditis de Hashimoto, artritis reumatoidea, anemia perniciosa, enfermedad de Sjören, polimiositis, escleroderma, - hipopituitarismo y algunos casos de pénfigo vulgar por común antigenicidad contra músculo y piel; y anticuerpos para músculo estriado están presentes en una proporción de estos casos (8, 9, 15, 19, 25, 31, 6, 7).

Cambios antigénicos en las células timicas de músculo estriado o respuestas autoinmunes alteradas a las células musculares estriadas podría causar producción de autoanticuerpos a músculo estriado visto en miastenia gravis o timoma. El título de anticuerpos - contra la placa motora al final de receptores de acetilcolina y el de anticuerpos anti receptor de acetilcolina, están elevados en miastenia gravis neonatal y vuelven a lo normal en 3 a 5 meses, lo cual sugiere paso placentario de anticuerpos maternos (11, 13, 18, 34).

Hay presencia de anticuerpos reactivos con tejido muscular y células tímicas en pacientes con miastenia gravis y timoma - linfoepitelial asociado, también se presentan anticuerpos antinuclear, antitiroideos y antimúsculo esquelético (25).

IgG está anormalmente elevada en miastenia gravis y bloquea parcialmente los receptores de acetilcolina en un tercio de estos pacientes; además IgG produce reducción del potencial de la placa final, la parte inicial del complemento (C1-C3) eleva el efecto de IgG miasténica, mientras la final (C5-C9) no tiene efecto (31, 12).

Los niveles de anticuerpos antirreceptores no se han visto relacionados con debilidad muscular en estos pacientes. Los anticuerpos antirreceptores maternos quizá interactúen con los receptores de acetilcolina en la membrana muscular post-sináptica del neonato produciendo la característica debilidad temporal (13).

El conteo de leucocitos y células linfoides están más altos en pacientes con timoma que aquellos con hiperplasia tímica; lo cual puede ayudar a distinguir las dos causas patológicas. Leucocitosis con linfocitosis antes y después de la timectomía se correlacionan con severas recaídas observadas en estos pacientes. La disminución de leucocitos post-timectomía

se relacionan con respuestas clínicas favorables (15).

Hay un aumento relativo de linfocitos B en el timo de los pacientes con miastenia gravis, pero no está claro si este aumento es relativo o absoluto a una disminución de células T (16, 31).

No hay diferencia en el porcentaje de células T en el timo, ni de la sangre periférica de los pacientes miasténicos en relación a los controles normales (25).

La escasez de sitios ligados a acetilcolina en la unión neuromuscular de estos pacientes sugiere la presencia de anticuerpos antirreceptores; 30% de pacientes miasténicos contienen una globulina que bloquea la unión de Iodo 125 receptores de acetilcolina.

Los pacientes con miastenia gravis y timoma tienen más altos títulos de anticuerpos antirreceptores de acetilcolina que aquellos sin timoma, 87% presentan anticuerpos antirreceptores en exceso de los comparados con personas normales. Posiblemente, la miastenia gravis representa dos desórdenes con similitud clínica y apariencias neurofisiológicas; la más común caracterizada por anticuerpos antirreceptores (la estructura de la membrana post-sináptica es sim-

plificada en miastenia gravis, sugiriendo que hay una disminución en el número de moléculas receptoras de acetilcolina y alteración de sus cálculos de colocación por algún defecto de transmisión, que envuelve la síntesis y destrucción, o bien, por antagonismo hacia acetilcolina).

La transmisión neuromuscular defectuosa, resulta en parte de la acción de anticuerpos antirreceptores; la presencia del nivel de anticuerpo no se relaciona con la edad, sexo, duración de síntomas o terapia esteroidea (18).

Elmqvist observó que una reducción de amplitud en la placa final ocurre en las uniones neuromusculares de pacientes miasténicos por reducción en el número de moléculas de acetilcolina, resultando en anomalías del nervio motor terminal (31). Hay un típico descenso en las sucesivas respuestas eléctricas en tiempo en los músculos miasténicos (11). Infecciones virales crónicas silenciosas pueden producir depósitos de complejos antígeno anticuerpos que imitan todos los rasgos de una enfermedad autoinmune. Las anomalías tímicas de miastenia gravis representan los defectos de una estimulación persistente por un virus. La aparición de nuevos antígenos sobre la membrana celular, es típico de infecciones virales como los Epstein Barr y ARN tipo C,

la hiperplasia tímica, folículos intratímicos, aumentado número de células B (que refleja la presencia de folículos linfoides en la glándula) se relacionan con una infección local y persistente. El desarrollo de timoma en miastenia gravis sugiere que el agente sea oncogénico (26).

Posibles factores hormonales en adición al estado del sistema inmunológico son envueltos en la incidencia alta de miastenia gravis en mujeres y niños; en la niñez el timo es grande y hay un gran número de timocitos, con la edad hay una lenta regresión, la involucreción refleja el reemplazo de timo por tejido adiposo como parte del proceso normal de envejecimiento (17, 14).

Sambrook y colaboradores consideran que hay una correlación entre la presencia de numerosos centros germinales tímicos y una respuesta favorable a la timectomía (32).

Los timomas benignos e invasivos parecen representar los estadios tardíos de un proceso en el cual las manifestaciones tempranas son: hiperplasia y formación de folículos germinales. Cuando se presenta invasión tumoral, las estructuras más afectadas son: grandes vasos, pulmones, pericardio y pleura. Las metástasis a distancia son raras. Los pacientes con tumores invasivos mueren de complicaciones locales como taponamiento del pericardio y pulmonares.

HISTOLOGIA CLINICA:

Sawyer notó que todas las lesiones de tipo epitelial muestran invasión. Sellors notó que los tumores de células en aguja, tienden a ser localizados, de crecimiento lento y rara vez son asociados a miastenia gravis. Los tumores de células epiteliales tienden a ser invasivos y recurren frecuentemente después del tratamiento (28).

TRATAMIENTO:

En el tratamiento de miastenia gravis, se han usado dos tipos de drogas:

1. Anticolinesterasas, como piridostigmina y neostigmina, que facilitan la transmisión del impulso nervioso a través de las uniones neuromusculares.
2. Adrenocorticoides (ACTH y prednisona), que suprimen la anormalidad inmunológica responsable de la transmisión defectuosa (7).

La duración de la mejoría en miastenia gravis siguiendo cursos intensivos de corticosteroides es aproximadamente doble, por administración de dosis más pequeñas de dexametasona o prednisona en días alternos, ya que la prednisona tiene vida media

de 12 a 36 horas y la dexametasona con vida media de 36 a 54 horas hace que pueda ser dada cada 3 ó 4 días protegiendo así de los efectos adversos, estando reservadas para pacientes que no responden a anticolinesterasas, timentomía o ambas (17, 21). Los esteroides pueden reducir la liberación del factor tímico de la transmisión defectuosa. El éxito de la terapia en miastenia gravis y timomas depende de altas dosis de prednisona en días alternos, más timentomía seguida por radiación; ambas medidas no sólo disminuyen la masa tumoral, sino también disminuyen la probable interacción antígeno-anticuerpo que causa la disfunción neuromuscular y la debilidad clínica (33).

La dosis de 100 mgs de prednisona cada 48 horas, con suplemento de potasio, dieta hiposódica, hiperproteica e hipercalórica, parecen ser un buen tratamiento (7).

El drenaje del conducto torácico en miastenia gravis tiene un efecto benéfico; drenando linfocitos inmunocompetentes (células T), con mejoría transitoria (6, 12, 27, 34).

Una respuesta favorable a la plasmaféresis (tratamiento de segunda línea), podría establecer acerca de un factor humoral, de que un anticuerpo unido al receptor de acetilcolina sea implicado en la génesis de miastenia gravis. Piridostigmina se da tem

pranamente en cada cambio de plasma, por observación de disminución de la capacidad vital durante el cambio, probablemente a causa de removimientos de acetilcolinesterasa. El cambio de plasma se asocia con una mejoría inequívoca en los músculos debilitados y la fatigabilidad. Su mejoría principia a los dos o cuatro días después de iniciar los cambios diarios. La remoción del anticuerpo circulante puede afectar la transmisión neuromuscular en dos vías:

1. Afectando el equilibrio entre anticuerpo circulante y el anticuerpo unido al receptor.
2. Podría liberar una proporción del anticuerpo unido al receptor de acetilcolina a libre función del anticuerpo.

La miastenia gravis congénita no responde al cambio de plasma, puede ser que tenga una patogenia diferente a la forma adquirida (6, 34). La terapia anticolinesterasa puede ser descontinuada después de una a cuatro semanas en neonatos miasténicos.

Entre otros tratamientos de segunda línea está Diálisis Peritoneal que puede usarse para bajar los niveles circulantes de IgG en miastenia gravis, ya que remue

ve 23 grs de IgG por 80 litros de diálisis (12). La plasmaféresis ha sido usada para bajar los anticuerpos circulantes antimembrana basal en pacientes con glomerulonefritis aguda y puede usarse similarmente en miastenia gravis, y puede usarse donde los esteroides y los inmunosupresores han fallado, así como, en el control inicial de la fase fulminante (6, 12).

Diálisis peritoneal y la plasmaféresis pueden ser usadas conjuntamente con drogas inmunosupresoras y/o piridostigminas, para evitar un fenómeno de rebote (12).

Es importante hacer notar que no se debe administrar mediación anticolinesterasa postoperatoria, pues la sensibilidad de estos pacientes aumenta en este período (17).

Wilkins recomienda cirugía y radiación post-operatoria en timomas invasivos (33). Los pacientes con miastenia gravis muestran aumento de la velocidad de nistagmografía optoquinética después de la inyección de edrofonium, lo cual parece ser lo más confiable para diagnosticar miastenia (22).

Se debe tener mucho cuidado en las respuestas que son únicas en los miasténicos:

1. Notable sensibilidad a drogas afines al curaré, debido a que pequeñas cantidades de tubocurarine (0.125 mg) resul

ta en un bloqueo en la transmisión neuromuscular, lo cual no ocurre en personas normales.

2. Rápida fatiga del músculo estriado aún cuando la enfermedad esté controlada.
3. Inhabilidad para comunicar ansiedad debido a hipoxia con disminución de fuerza de músculos faciales.
4. Susceptibilidad a la debilidad miasténica potenciada por ciertos antibióticos.
5. Elevada sensibilidad a drogas anticolinérgicas inmediatamente después de la operación (17, 24, 34).

#### TIMECTOMIA:

Al remover el timo en pacientes miasténicos hay una rápida pérdida en la habilidad de los linfocitos circulantes para reconocer antígenos, por pérdida de timosina, la cual principia a desaparecer una hora después de remover la glándula y es completa a las 24 horas (5, 30, 29).

La timectomía remueve el tejido inmunológico considerado como factor que empobrece la transmisión neuromuscular, sin embargo, su mecanismo benéfico es incierto (15, 17, 33).

La timectomía alivia el curso crónico de miastenia gravis y ha sido recomendada para pacientes con timomas y para aquellos sin timomas que tienen miastenia gravis generalizada sin respuesta a manejo médico. Se practica como un procedimiento electivo y nunca durante un estado agudo de crisis miasténicas (15, 17).

Papatestas considera a todos los pacientes con miastenia gravis generalizada, como candidatos a timectomías. La timectomía induce linfocitopenia, disminución de células mediadoras de inmunidad y las células linfoides de pacientes con hiperplasia o timoma, las cuales pierden su capacidad para responder in vitro a la fitohemaglutinina, mientras el número de células plasmáticas y de folículos linfoides no disminuyen (15, 16, 29, 30).

En la niñez el timo es grande, con abundante número de timocitos, con la edad hay una lenta regresión; la timectomía produce una lenta desaparición de timocitos, lo cual explica el retardo de semanas a meses antes que ocurra la mejoría (17).

En la post-timectomía temprana el conteo de leucocitos fue más alto que antes del procedimiento quirúrgico (15).

Pacientes en los que los síntomas se controlan rápidamente no son considerados

para tratamiento quirúrgico a menos que las tomografías sugieran la presencia de un tumor mediastinal (17). En pacientes de mayor edad se ha demostrado que la timectomía no es efectiva, al contrario, la mayoría responde mal (14). La mayoría de miasténicos que no muestran tumor, obtienen completa remisión o mejoría de los síntomas después de extirpar el timo. (17).

Experimentalmente, la timectomía en animales recién nacidos ocasiona deficiencias en la inmunidad celular, o sea, menor capacidad para desencadenar reacciones de hipersensibilidad retardada (30).

Los primeros cambios celulares a la semana, después de la timectomía es la desaparición de formación de células T y E en roseta del bazo, aún más temprano hay una disminución en la actividad sérica de la timosina, la cual desaparece a las 24 horas (29).

Si la respuesta post-timectomía es insatisfactoria debe considerarse la falta de remoción de la glándula. Los pacientes con clasificación I y II tienen mejor respuesta que los clasificados III y IV.

Aunque 35 a 40% de pacientes tienen períodos espontáneos de mejoría, no pue

de compararse con el pronóstico post-timectomía, especialmente en mujeres (17). Su éxito resulta de remover un órgano endocrino funcional aberrante (29).

Se usa esternotomía mediana para proveer exposición óptima del mediastino anterior, evitando la posibilidad de daño al nervio frénico o serias hemorragias que puedan resultar cuando la visibilidad resulta comprometida, como en la técnica trans-cervical (17).

Se practica traqueostomía concomitante en:

1. Debilidad orofaríngea (bulbar).
2. Complicaciones respiratorias previas.
3. Crisis miasténica previa.
4. Capacidad vital de menos de 2000 cc (17).

La timectomía neonatal experimental provoca un severo empobrecimiento de las correspondencias inmunológicas, una depleción de linfocitos en sangre periférica, nódulos linfáticos y bazo, y el desarrollo de un síndrome de agotamiento. La competencia inmunológica vuelve a aparecer a los 6-9 meses (29).

PRONOSTICO:

Pacientes con tumor tímico y miastenia gravis tienen mayor sobrevida que aquellos que tienen sólo timoma. Si hay invasión del tumor la sobrevida a 15 años es de 47%. Miastenia gravis no mejora la sobrevida si el tumor es invasivo. La invasión macroscópica tiene un particular efecto fatal sobre la sobrevida a largo plazo, aunque miastenia gravis asociada también puede ejercer un efecto perjudicial.

Peor pronóstico se asocia a invasión más generalizada. Los timomas con predominio de células en aguja y linfocítico tienen mejor pronóstico que el timoma - con predominio de células epiteliales y mixtos (28). Papatestas reporta muy mal pronóstico en pacientes con tumor invasivo. (33).

## PLAN DE TRATAMIENTO: (SEGUN DRACHMAN) (34)

## I. Tratamiento inicial:

- A. Establecer diagnóstico definitivo.
- B. Dar medicación anticolinesterasa, ajustando la dosis para obtener un efecto óptimo.
- C. Si los resultados no son satisfactorios, tener en mente la timectomía o los corticosteroides.

## II. Timectomía:

## A. Indicaciones

1. Timoma
2. Miastenia gravis generalizada, sin control satisfactorio por drogas anticolinesterasas.
  - a) Pacientes menores de 50 años
  - b) Esperar lo suficiente para excluir la remisión espontánea temprana (generalmente 6 - 12 meses después del apareamiento de miastenia).

## B. Preparación pre-operatoria:

Si la operación plantea riesgo, cuando

la debilidad del paciente está satisfactoriamente controlada, dando curso de corticosteroides.

### C. Cirugía:

Esternotomía mediana:

debe ser efectuada en una institución con facilidades y experiencia en el manejo post-operatorio de pacientes - timectomizados.

## III. Terapia con corticosteroides:

### A. Indicciones:

1. Después de la timectomía por timoma invasivo.
2. En cualquiera de los siguientes casos en pacientes no controlados satisfactoriamente por drogas anticolinesterasas.
  - a) Pacientes mayores de 50 años
  - b) Rehusos a la timectomía
  - c) Estado post-timectomía
  - d) Ataque puramente ocular

### B. Método:

1. Ajuste óptimo de drogas anticolinesterasas.
2. Principiar con administración diaria a dosis pequeñas (12-50 mg de prednisona) e incrementar gradualmente para obtener respuesta óptima o según tolerancia (máximo de 50-60 mg de prednisona por día).
3. Gradualmente ir cambiando la dosis - para darla en días alternos.
4. Mantener la dosis hasta que la mejoría se obtenga (generalmente 6-12 meses).
5. Disminuir muy gradualmente, estableciendo la mínima dosis de mantenimiento.
6. Tener todas las precauciones por efectos adversos.
7. La dosis de anticolinesterasas puede ser disminuida cautelosamente, según sea tolerada.

IV. Drogas inmunosupresoras (6 mercaptopurina, azotiaprina).

Reservadas para pacientes resistentes a la timectomía y a los corticosteroides. Sus desventajas incluyen, riesgo de depresión de la médula ósea, disminución de la resistencia a infecciones y, especialmente, aprecimiento tardío de neoplasias (34).

EDAD Y SEXO:

Mayor de edad: 44 años - Sexo masculino 6 (60%)

Menor de edad: 19 años - Sexo femenino 4 (40%)

Promedio: 28 años -

-----

CUADRO CLINICO:

<u>SINTOMAS:</u>	<u>CASOS</u>	<u>%</u>	<u>SIGNOS</u>	<u>CASOS</u>	<u>%</u>
Diplopía	5	50	Ptosis cerebral	5	50
Disfagia	5	50	Fatiga	4	40
Debilidad	5	50	Deb.Musc.	3	30
Fatiga	3	30	Voz gutural	1	10
Disartria	2	20			
Visión borrosa	1	10			
Disminución de fuerza de voz	1	10			

RECUESTO DE LEUCOCITOS:

	<u>PRE OPERA TORIO</u>	<u>POST OPERA TORIO</u>
Número de leucocitos menor	4450	5100
Número de leucocitos mayor	9400	13800
Promedio	6701	10100

LABORATORIO CLINICO:

	<u>NORMAL</u>	<u>ANORMAL</u>
Electromiograma	40%	60%
Rayos X de Tórax y Tomografía	100%	--
Pruebas tiroideas	100%	--
Prueba del Tensilón	100% (Positiva)	0% (Negativa)

TINECTOMIA

	<u>SI</u>	<u>%</u>	<u>NO</u>	<u>%</u>
Esternotomía Media	9	90	1	10

ANATOMIA PATOLOGICA:	CASOS	PORCENTAJE
Hiperplasia tímica	2	22%
Timoma	2	22%
Timo sin anormalidades	4	44%
Tejido Tímico con infiltración grasa	1	11%

<u>DOSIS DE MESTINON:</u>	<u>PREOPERA TORIO</u>	<u>POSTOPE RATORIO</u>
Menor dosis	120 mg/día	15 mg/día
Mayor dosis	540 mg/día	960 mg/día
Promedio	260 mg/día	294 mg/día

<u>RADIOTERAPIA:</u>	<u>CASOS</u>	<u>%</u>
SI	5	50
NO	5	50

ANALISIS DE DATOS:EDAD Y SEXO:

De los 10 pacientes estudiados, 6 fueron del sexo masculino (60%) y 4 del femenino (40%). La edad osciló entre 19 a 44 años, con un promedio de 28 años (Gráfica No. 1).

CUADRO CLINICO:

Entre los síntomas más frecuentes presentados, encontramos en orden de frecuencia:

Diplopía, disfagia y debilidad con 50% c/u.

En relación a los signos presentados, 5 casos de ptosis palpebral (50%), 4 con fatiga (40%) y 3 debilidad muscular (30%). (Gráfica No. 2).

LABORATORIO CLINICO:

De los electromiogramas efectuados, 60% mostraron anormalidades, como bajo voltaje y el 40% fueron normales. (Gráfica No. 3).

Los Rayos X de tórax y tomografías en el 100% fueron normales, las pruebas tiroideas todas se encontraron normales y la prueba de Tensilón resultó positiva en todos los casos.

RECUENTO DE LEUCOCITOS:

En relación a este inciso, no hubo significativa leucocitosis pre ni postoperatoria aún en los casos que se reportaron como timomas o hiperplasia tímica; en dos casos hubo ligera leucocitosis al mes postoperatorio pero no se relacionó con recaídas como en otros estudios (15) (Gráfica - No. 4).

ANATOMIA PATOLOGICA:

De los pacientes estudiados, se les efectuó timectomía a 9 (90%), de las 9 muestras - enviadas a patología, 2 presentaron hiperplasia tímica (22%), 2 mostraron timoma (22%), 4 sin anormalidades (44%) y una pieza con infiltración grasa (11%) (Gráfica No. 5).

RADIOTERAPIA:

Recibieron cursos de radioterapia 5 pacientes (50%), uno de ellos preoperatorio como tratamiento de prueba, el resto en el postoperatorio y como indicación de hiperplasia o timoma. (Gráfica No. 6).

DOSIS DE MESTINON:

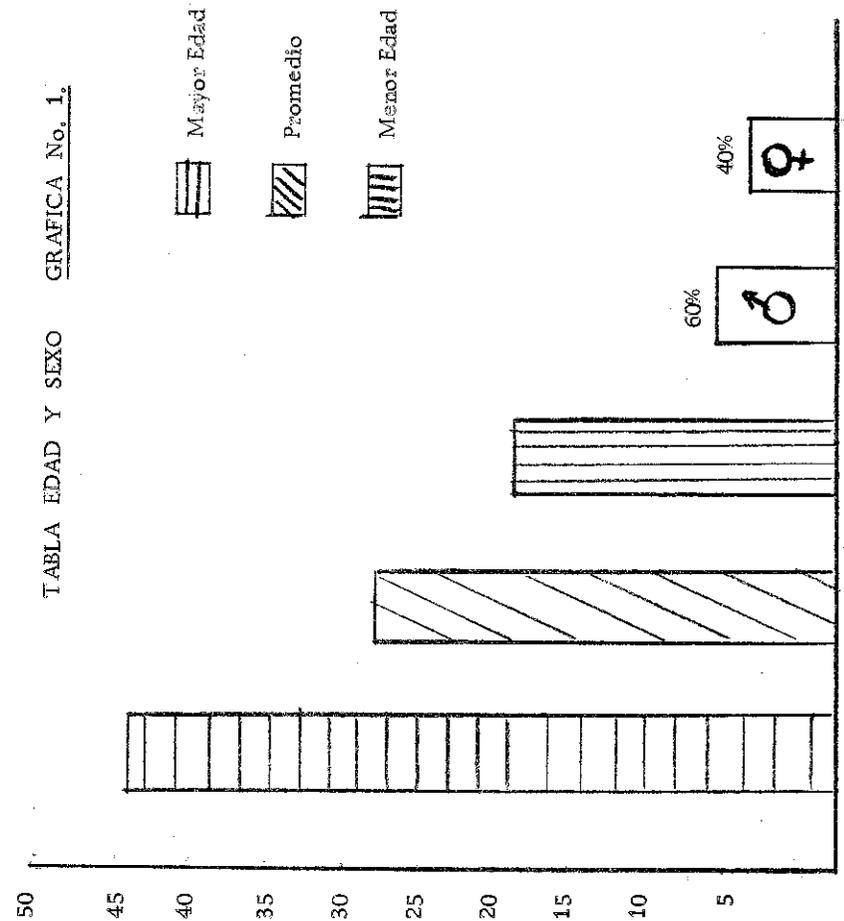
La dosis de mestinón preoperatoria, osciló entre 120 y 540 mgs. al día, con un promedio de 260 mgs. La dosis postoperatoria se encontró entre 15 y 960 mgs al día, con promedio de 294 mgs. (Gráfica No. 7).

Como se puede observar no hubo diferencia entre la dosis antes y después de la operación, no encontrando en nuestros pacientes la dosis más baja como se recomienda, pues la sensibilidad a la droga de estos pacientes aumenta en este período (17). La dosis a largo plazo, co-

mo término medio un año si disminuyó notablemente, poniendo de manifiesto el beneficio de la timectomía.

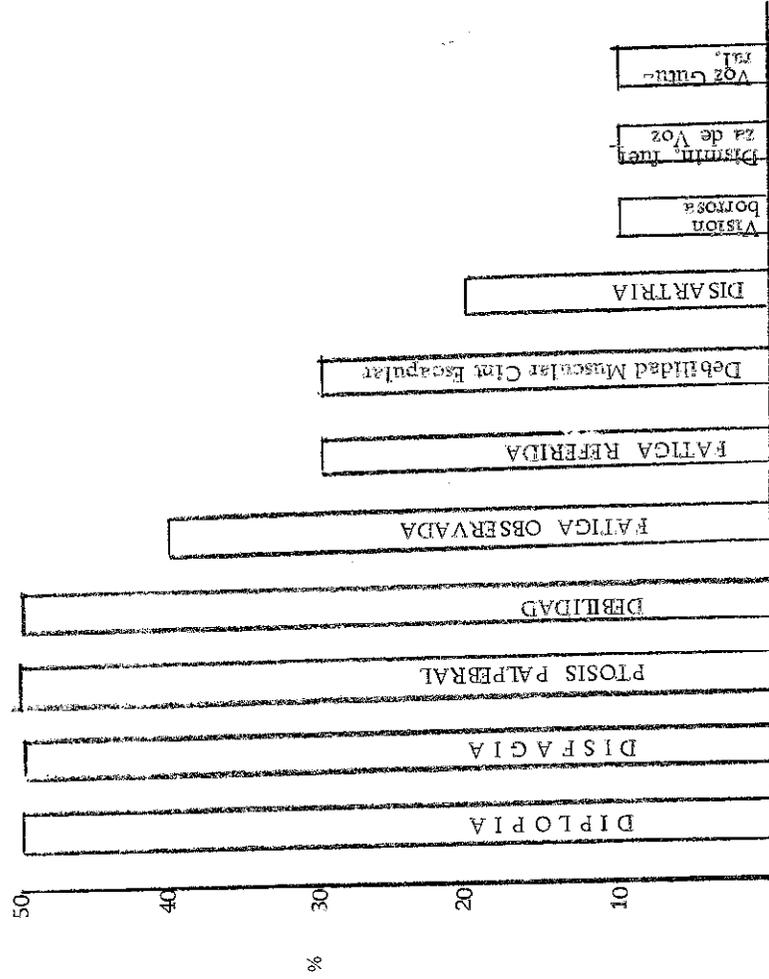
#### COMPLICACIONES:

Se reportó complicación respiratoria postoperatoria (debilidad bulbar) en un caso (11%), por lo cual se practicó traqueostomía. Tres casos (33%) necesitaron drenaje de tórax por neumotórax operatorio. Todos los pacientes tuvieron buena evolución postoperatoria.



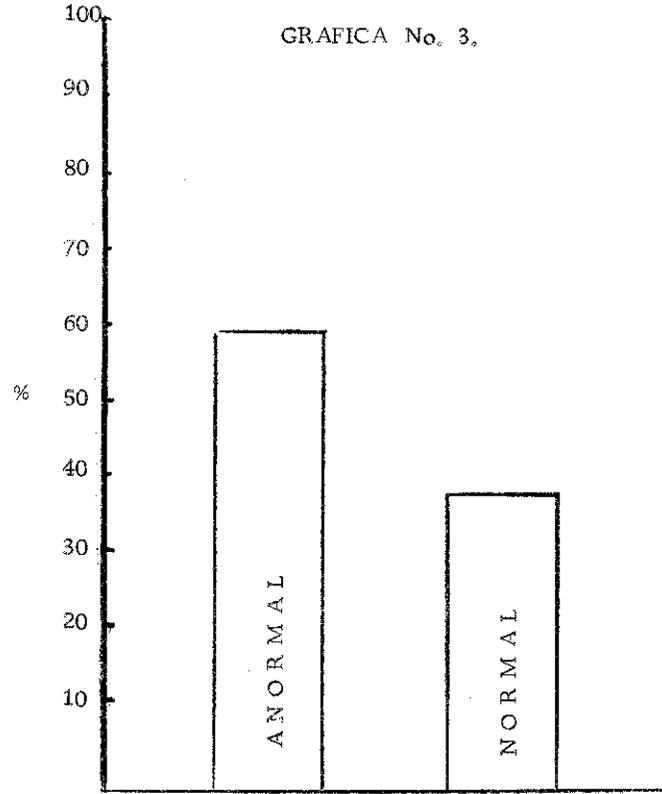
GRAFICA No. 2.

SIGNOS Y SINTOMAS

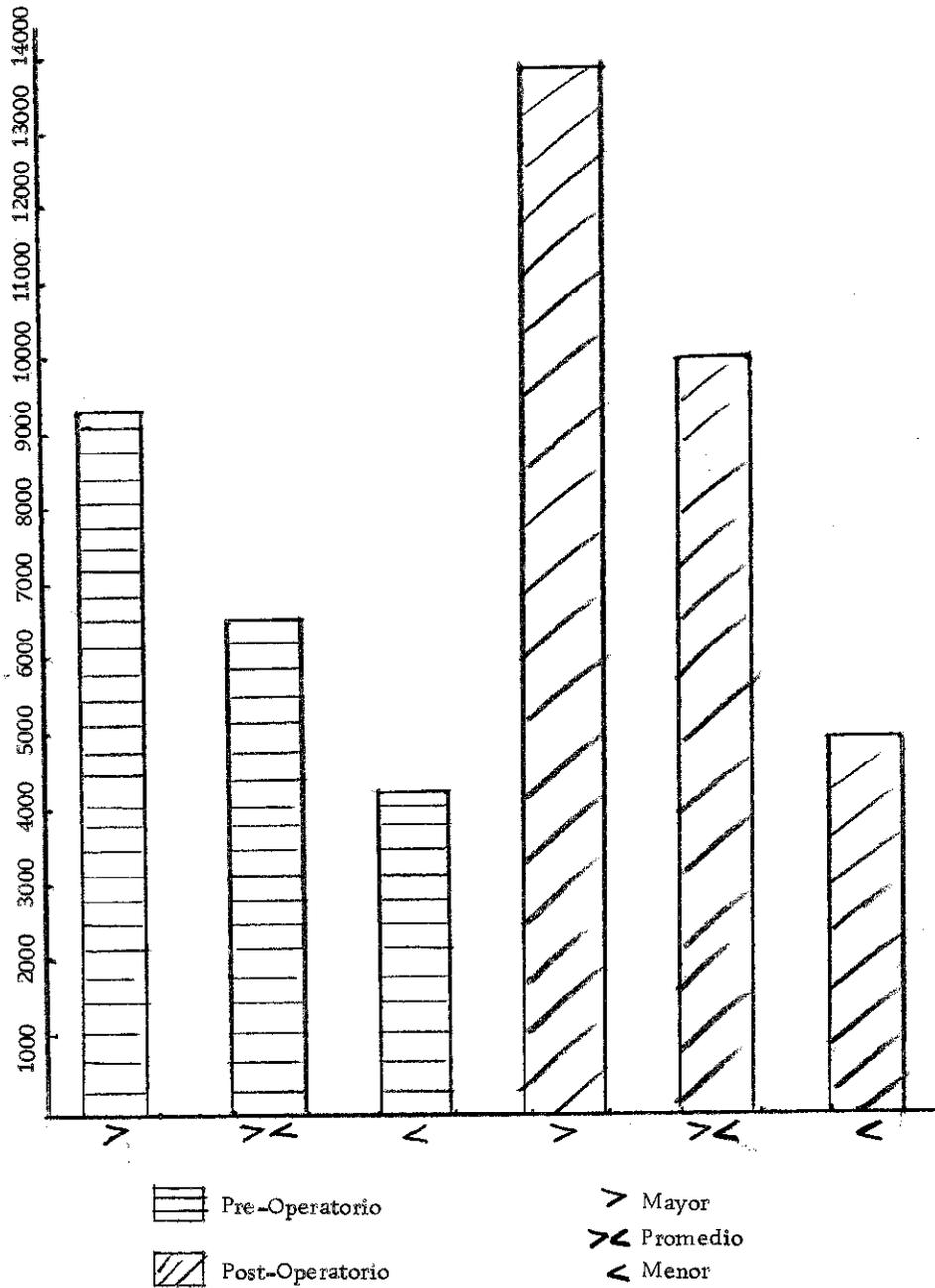


ELECTROMIOGRAFIA

GRAFICA No. 3.

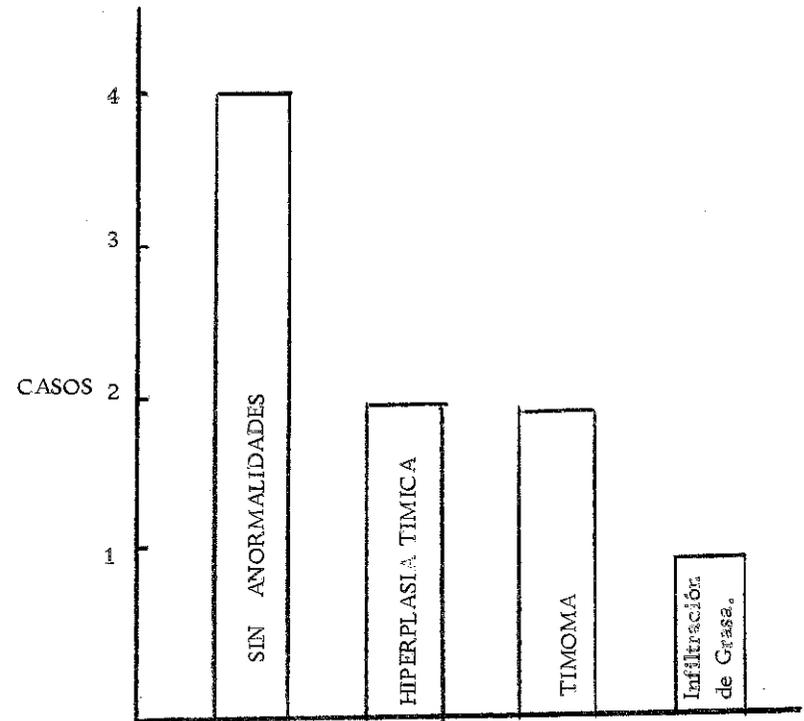


RECuento DE LEUCOCITOS GRAFICA No. 4.



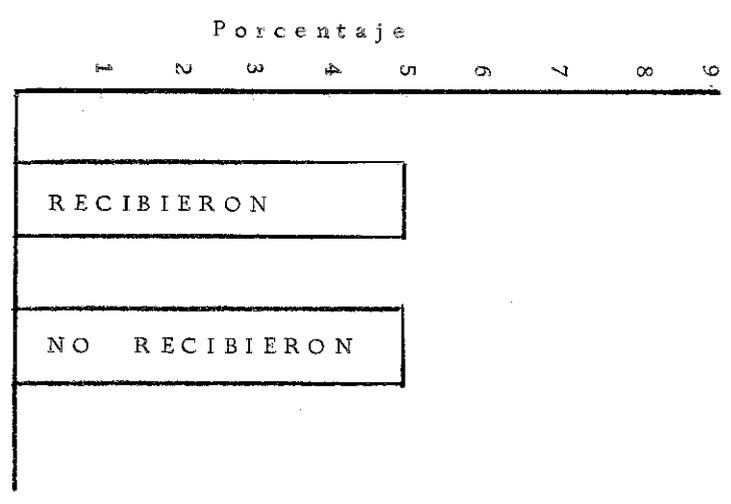
ANATOMIA PATOLOGICA

GRAFICA No. 5

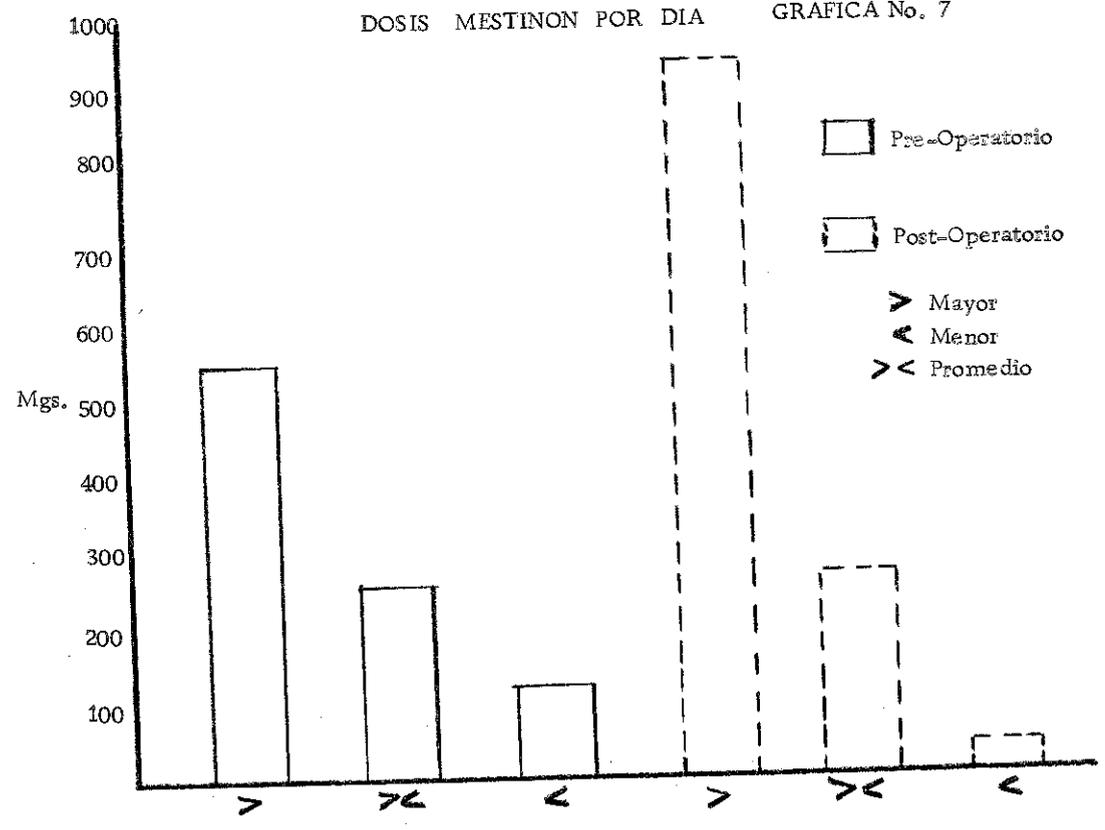


RADIOTERAPIA

GRAFICA No. 6



DOSIS MESTINON POR DIA GRAFICA No. 7



CONCLUSIONES:

1. En nuestra serie la edad más frecuentemente afectada fue la segunda década de la vida, - con predominio del sexo masculino 3 a 2.
2. Los síntomas y signos más frecuentemente encontrados fueron : diplopía, disfagia, ptosis palpebral y fatiga.
3. No se encontró leucocitosis en el preoperatorio de pacientes con hiperplasia o timoma, como en las series publicadas.
4. Todas las pruebas tiroideas fueron normales.
5. Los electromiogramas practicados presentaron anomalías en el 60%.
6. Los Rayos X y tomogramas no revelaron evidencia de timo en el 100% de los casos.
7. La prueba del tensilón resultó positiva en todos los casos.
8. Nueve pacientes fueron sometidos a toracotomía.
9. Anatomopatológicamente 2 casos mostraron hiperplasia tímica, 2 mostraron timoma, 4 con timo sin anomalías y uno con abundante - infiltración grasa.

10. En el postoperatorio únicamente un caso necesitó traqueostomía por complicaciones respiratorias (debilidad bulbar).
11. Tres pacientes tuvieron drenaje de tórax, por neumotórax operatorio.
12. La técnica quirúrgica más empleada - fue la esternotomía mediana.
13. Todos los pacientes operados tuvieron buena evolución.
14. El tratamiento médico a largo plazo - 1 año; la dosis de drogas fueron reducidas notablemente, poniendo de manifiesto la mejoría de timectomía.

#### RECOMENDACIONES:

1. Hacer énfasis en el médico general, que el diagnóstico de un síndrome miasténico es sumamente dificultoso y que muchas veces este tipo de pacientes es tratado de manera equívoca por no tener un diagnóstico comprobado.
2. Es necesario seguir efectuando estudios en pacientes miasténicos para tener una serie más grande y demostrar de una forma más significativa la asociación con timomas o tejido tímico residual.
3. Es necesario emplear nuevas normas de tratamiento en estos pacientes pudiéndose usar la plasmaféresis para aquellos que no responden a los tratamientos ya descritos.

COMPROBACION DE HIPOTESIS:

1. La hipótesis número uno, acerca de asociación de miastenia gravis con timo - mas o tejido tímico residual, queda - comprobada, pues en el 100% de los pacientes estudiados presentaron alguna de las dos condiciones.
2. Acerca de si es necesario efectuar ti - mectomía en todos los pacientes con - miastenia gravis, definitivamente que sí, pues es indudable la mejoría que obtienen al efectuarles dicho procedi - miento.
3. Efectivamente el 100% de los pacientes no presentaron evidencia de timo o de masa tumoral a los Rayos X y, en dos - casos que se efectuó tomograma, tam - po - co hubo evidencia, con lo cual se com - prueba la tercera hipótesis.

BIBLIOGRAFIA:

1. Miastenia Grave, Raymond D. Adams. Medicina Interna, Harrison, La Prensa Mexicana, 4ta.. Edición: 2135-38.
2. Letter: Weather and Myasthenic Fatigue, Jewsbury EC. Lancet 2 (7880): 594 sep 7 74
3. Serum- IgA in Myasthenia Gravis. Letter. Wetherall J. D. et al. Lancet 2 (7986): 637 sep 18 76.
4. Letter: Rossette tests following thymectomy. Sandelands, GP, et al. Lancet 1 (7899): 171 - 2, Jan 18 75.
5. Assay of Thymosin in Blood. Field, EJ, et al. Lancet 1 (7897): 49 Jan 4 75.
6. Remission of Myasthenia Gravis following Plasma Exchange. Pinching, AJ, et al. Lancet 2, (8000): 1373-6 dec 25 76.

7. Research Findings of Potential Value to the Practitioner. JAMA 237(7): 635-6, feb 14 77.
8. Coexistente Myasthenia Gravis and Hypopituitarism. Walters, Cl, et al. JAMA 231 (12): 1228-9 mar 24 75.
9. Myasthenia Gravis and Scleroderma, an unusual combination of diseases. Mitchel G. W. et al. JAMA 233 (6): 531 aug 11 75.
10. Letter: Myasthenia Gravis, Autoimmunity, etiology and pathogenesis. Strauss AJ. The New England Journal of Medicine. 292 (1): 594 mar 13 77.
11. Time course of neonatal Myasthenia Gravis and unsuspectedly long duration of neuromuscular block in distal muscles. (Letter) Desinedt, JE, et al. The New England Journal of Medicine, 296 (1): 633, mar 17 77.

12. Reduction of IgG levels in Myasthenia Gravis. (Letter), Nisseman AR, The New England Journal of Medicine, 296 (14) 819-20, ap 7 77.
13. Anti-Acetylcholine Receptor Antibody in Neonatal Myasthenia Gravis. (Letter) Keeseey J, et al. The New England Journal of Medicine. 296 (1): 55 jan 6 77.
14. The thymus gland in elderly patients with Myasthenia Gravis. Perlo V. P. et al. Neurology (Minneap) (25) 3: 294-5 mar 75.
15. Leukocyte and Lymphoid cell counts in Myasthenia Gravis. Fritze, D. et al. Neurology (Minneap): 251-4 mar 75.
16. Letter: B. Lymphocytes in the thymus of patients with Myasthenia Gravis. Staber FG, et al. The New England Journal of Medicine 292 (19): 1032-3 may 8 75.
17. Effect of Thymectomy in patients with Myasthenia Gravis, A sixteen years experience. Mulder D. G. et al. American Journal of Surgery, 128: 202 - 6 aug 74.

18. Antibody to acetylcholine in Myasthenia Gravis. Prevalence, clinical correlates and diagnosis value. Lindstrom J. M. et al. Neurology (Minneap). 26 (11): 1054-9 Nov 76.
19. Immunologic studies of a case of Myasthenia Gravis associated with pemphigus vulgaris after thymectomy. Noguchi S. et al. Neurology (Minneap) 26 (11): 1075-80 nov 76.
20. Experimental Autoimmune Myasthenia Gravis, no morphometric abnormalities of nerve trunk. Hill P. K. et al. Neurology (Minneap) 27 (2): 200-1 feb 77.
21. Dexamethasone Dosage suggested every 3-4 days in Myasthenia Gravis. Dobkin B. H. et al. Neurology (Minneap) 25 (4): 317-21 apr 75.
23. Comparison of thymic histology with response to thymectomy in Myasthenia Gravis. Vetter J. M. et al. Journal of Neurology, Neurosurgery Psychiatry, 37 (10):1139-45 oct 74.

24. A study of sensitivity to curare in Myasthenic disorders using a regional technique. Brown J. C. et al. Journal of Neurology, Neurosurgery psychiatry. 38 (1): 27-33 jan 75.
25. The Thymus in Myasthenia Gravis, Evidence for altered cell populations. Abdou EI. et al. The New England Journal of Medicine. 291 (24) 1271-75 dec 12 74.
26. Editorial: Infectious (?) Myasthenia. Datta. S. K. et al. The New England Journal of Medicine, 291 (24): 1304-5, dec 12 74
27. HLA antigens in Myasthenia Gravis. Fritze D. et al. Lancet 1 (7851): 240-43, feb 16 74.

28. Thymoma: Factors Influencing Prognosis. Bernatz P. E. et al. Surgical Clinics of North America 53: 885-92 aug 73.
29. Thymosine and the endocrine Thymus. Advances in Internal Medicine. Vol, 22 pp 121-43 Schulof M.D. et al
30. El papel del timo en el sistema inmunitario. Müller JFAP. Rassegna 1973 (3): 16-20.
31. Medical Progress, Myasthenia Gravis. Daniel B. Drachman, M. D. The New England Journal of Medicine, 298 (3): 136-41, jan 19 78.
32. Letter: Myasthenia Gravis, Thymic histology and response to thymectomy. Vectors J. M. Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry. 39 (2) 201-2 feb 76
33. Myasthenia Gravis and invasive thymoma: a 20 years experience. Goldman Aj. et al. Neurology (Minneap) 25 (11): 1021-25, nov 75.
34. Medical Progress Myasthenia Gravis. Daniel B. Drachman, M. D. The New England Journal of Medicine. 298(4): 186-92 jan 26 78.

1705200000  
Dr. Francisco J. Berdúo Posadas.

César Vettorazzi  
Asesor

Dr. César Vettorazzi.

Federico Sánchez

Revisor

Dr. Federico Sánchez.

Julio de León

Director de Fase III

Dr. Julio de León

Raúl Castillo  
Secretario General

Dr. Raúl Castillo.

Vo.Bo.

Rolando Castillo M.

Decano

Dr. Rolando Castillo M.