

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA MYASTHENIA GRAVIS

ESTUDIO DE UNA POBLACION HOSPITALARIA

ROBERTO D. REY * — OLGA P. SANZ * — JOSÉ M. FERNANDEZ ** — RAUL C. REY *
MARCELA PANIZZA * — NORBERTO LUCILLI ** — MIGUEL A. ASTUDILLO **
GLORIA DIAZ *** — ALEJANDRO H. VILLEGAS ** — ROBERTO E. P. SICA *

RESUMEN — Durante la observacion de 50 pacientes con Myasthenia gravis entre los años 1974 y 1987 se encontro un predominio del sexo femenino en la proporcion de 2,5 a 1 y mayor frecuencia de presentacion en las 3ª y 5ª décadas de la vida. Luego de la evaluacion clinica, el diagnóstico fué confirmado mediante: (1) prueba del edrofonio, (2) estímulo nervioso repetitivo, (3) dosaje de anticuerpos antirreceptor colinérgico y (4) transferencia pasiva del suero al raton con ulterior medicion de la amplitud de mepp's. La positividad diagnostica vario entre el 90 y el 100%, segun el tipo de prueba empleada. El estudio radiológico del timo fué hecho con neumomediastinografia, obteniendose excelente correlación con la descripción histológica de la glándula, y con tomografia computada, que demostro menor eficiencia diagnóstica. El tratamiento fué implementado en base a anticolinesterásicos, timentomía y corticoterapia inmunosupresora, evidenciandose con esta última mejores resultados. Nueve pacientes desarrollaron peoria transitoria del cuadro muscular al iniciarse el tratamiento esterolideo, 6 de ellos exhibieron posteriormente evolucion desfavorable. Esta observacion aparenta tener valor pronóstico en la evolucion de la MG.

Diagnosis and treatment of myasthenia gravis: study of an inpatient population.

SUMMARY — Between 1974 and 1987 we have examined 50 patients with the diagnosis of myasthenia gravis. Female preponderance (2,5: 1) was found. Also, it was observed that most of the patients were aged between 20 and 49 years. Beside the clinical examination, the following tests were performed: (1) edrofonium test, (2) supramaximal repetitive nerve stimulation, (3) serum acetylcholine antibodies titers and (4) intraperitoneal passive transference of patient's sera to mice and recording of mepp's amplitude in the phrenic-diaphragm preparation in vitro. These four tests gave positive values for myasthenia in 90 to 100% of the cases. Thymus radiological examination was carried out by pneumomediastinography, which proved to correlate with the histological picture of the gland, and computed tomography, which disclosed some discrepancies with the histology. Treatment was based on anticholinesterase drugs, corticosteroids and thymectomy, being the corticosteroids the most valuable therapeutical tool. Nine patients treated with steroids disclosed transitory worsening of their signs and symptoms at very early stages after onset of corticosteroid therapy, 6 of them had a disfavorable course in their follow-up. This observation seem to have value in the early prognosis of the disease.

Hospital J.M. Ramos Mejía: * División Neurología; ** División «B» Cirugía; *** División Diagnóstico por Imágenes.

Dr. Roberto D. Rey — División Neurología, Hospital Ramos Mejía - Urquiza 609 - 1221 Buenos Aires - Argentina.

En 1973 Fambrough y col.⁶ observaron en la myasthenia gravis (MG) despo- blación de receptores colinérgicos post sinápticos a nivel de la placa neuromuscular. Drachman y col.⁴ comprobaron que ello era debido a la acción de autoanticuerpos sobre dichos receptores. Desde entonces, el enfoque terapéutico de la MG ha variado en forma sustancial y la introducción de medidas inmunosupresoras han redundado en beneficio del paciente. Hoy se asiste a la discusión entre distintos autores sobre la eficacia de esquemas terapéuticos que combinan el tratamiento médico y la timec- tomía. La elección está condicionada, entre otras razones, a la exactitud del diag- nóstico que permite la separación entre los casos de MG mediada inmunológicamente de aquellas entidades de similar presentación clínica cuyas causas residen en otras alteraciones de la neurotransmisión^{5,19}. En la División Neurología del Hospital Ramos Mejía (DNHRM) entre 1974 y 1987 se há estudiado un grupo de 64 pacientes con signos y síntomas compatibles a MG. En 14 de estos casos se observó compromiso de la unión mioneural de origen congénito, y compromiso inmunológico de la neuro- transmisión adquirido durante la infancia. Su estudio ha sido objeto de otras publi- caciones^{7,8}.

Las observaciones surgidas en el curso de la etapa diagnóstica y los resultados terapéuticos obtenidos en los restantes 50 pacientes son detallados a continuación.

MATERIAL Y METODOS

Los 50 pacientes que componen la población de este estudio fueron asistidos en la DNHRM en el período entre 1974 y 1987. Treinta y seis casos eran de sexo femenino y 14 de sexo masculino, con edades entre los 14 y 63 años. Provenían de la Ciudad de Buenos Aires e interior del País y acudían a la consulta espontáneamente o por derivación desde centros asistenciales de menor complejidad. Los datos obtenidos fueron analizados con la asistencia de un sistema DBASE III plus diseñado específicamente, implementado através de una IBM PC.

I. DATOS CLINICOS — La anamnesis y el exámen físico permitieron agrupar a los pa- cientes de acuerdo a la clasificación propuesta por Osserman¹⁶. Se calificó el estado muscular de los pacientes con la siguiente escala: (1) curación — ausencia de síntomas, suspensión de la medicación; (2) mejoría — ausencia de síntomas con medicación o síntomas leves sin medicación; (3) evolución estacionaria — sin cambios en los síntomas o en los requie- rimientos terapéuticos; (4) peoría — síntomas más severos y/o frecuentes; (5) muerte — secundaria al compromiso muscular respiratorio o fonodeglutorio. Se considero: evolución favorable a (1) y (2); evolución no favorable a (3), (4) y (5). El seguimiento clínico fue mayor de 6 meses en 45 casos, con un promedio de $25,3 \pm 23$ meses (6-156 meses).

II. PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS

A. Prueba del edrofonio — Se realizó en 36 pacientes y fué efectuada a la manera clásica, con 10 mg de cloruro de edrofonio endovenoso, administrando inicialmente 2 mg, para evaluar efectos indeseables, y observando la respuesta clínica durante 30 minutos; se considero resultado positivo a la mejoría de la debilidad muscular en los primeros 5 minutos.

B. Electrofisiología — El estudio particular de la transmisión neuromuscular fué realizado mediante la estimulación repetitiva en todos los pacientes. Se utilizaron electrodos de estimulación y registro de superficie. Siempre fueron exploradas tres regiones muscula- res: (a) el orbicular de los párpados, estimulando al nervio facial por delante del trago; (b) la eminencia hipotenar, con estímulo del nervio cubital a nivel del carpo; (c) el tibial anterior, estimulando la rama tibial anterior del ciático popliteo externo a la altura de la cabeza del peroné. Luego de obtener la respuesta muscular máxima, el estímulo era llevado a niveles supramáximos aumentando la intensidad en un 20%, valor con el cual era efectuada la estimulación repetitiva. Fueron utilizadas básicamente frecuencias de 3 Hz durante 2 se- gundos y 10 Hz durante 1 segundo. En tibial anterior se emplearon también 15 y 20 Hz durante 10 segundos. La estimulación fue realizada en condiciones basales en las 3 regiones musculares. La eminencia hipotenar fue explorada, además, luego de sensibilización de la respuesta mediante: (1) 4 minutos de ejercicio mecánico; (2) 4 minutos de la combinación de ejercicio e isquemia; (3) luego de 2 minutos de reestablecida la circulación. La variación en la amplitud de los potenciales musculares fue observada en un osciloscopio con memoria, midiendo al 3er, 6º y 10º potenciales con estímulos a 3 y 10 Hz y un potencial cada 500 ms con estímulos a frecuencias mayores. Para el diagnóstico de MG se consideró como resultado positivo una caída de la amplitud de dichos potenciales, con respecto al primero

de la serie mayor al 10% con estímulo a 3Hz, mayor al 15% a 10Hz y al 25% con frecuencias mayores, en por lo menos uno de los territorios explorados.

C. Dosaje de anticuerpos antirreceptor colinérgico — Fue realizado en 23 casos, según la técnica descrita por Vincent y Newsom-Davis²¹ considerándose como positivo un título superior a 0,8nM/l.

D. Transferencia del suero del paciente al ratón — Este procedimiento, diseñado por Losavio y col.¹² fue realizado en 27 casos. En resumen, tiene por objeto la medición de amplitud y frecuencia de los pequeños potenciales de placa (mepp's) del diafragma del ratón luego de la inyección de suero del paciente por vía intraperitoneal.

III. ESTUDIO DE ESTRUCTURAS TIMICAS

A. Neumomediastinografía — El timo fue explorado en 39 pacientes mediante la tomografía lineal del mediastino luego de la inyección de 100 a 200 cm³ de aire por punción subxifoidea (neumomediastino).

B. Tomografía computada del tórax — La TAC del tórax fue realizada en 11 casos.

C. Anatomía patológica del timo — Se estudiaron 31 piezas anatómicas mediante microscopía con técnicas de hematoxilina-eosina considerándose el diagnóstico de atrofia e hiperplasia tímica de acuerdo a la presencia de folículos nodulares y tejido graso y su relación proporcional, y de timoma de acuerdo al aspecto celular.

IV. TRATAMIENTO — En el tratamiento se siguieron tres pautas básicas. La primera fue el empleo de anticolinérgicos del tipo de la piridostigmina (40 pacientes) con dosis que variaron entre 60 y 620 mg diarios de acuerdo al requerimiento clínico. La segunda, estuvo constituida por el uso de metilprednisona como inmunosupresor (34 pacientes) con un plan de administración de dosis inicial alta (80 a 100 mg diarios) en la mayoría de los casos, durante 20 días y posterior disminución progresiva hasta alcanzar la dosis mínima eficaz según la evolución clínica. Finalmente, la tercera pauta terapéutica indicada fue la timectomía, implementada por vía transcervical en 23 pacientes, 3 de ellos con incisión ampliada a manubrio esternal, y transtorácica, con incisión completa del esternón (transesternal) en 8 casos. La plasmaféresis fue utilizada solo en 2 casos de crisis miasténica con insuficiencia respiratoria prolongada.

RESULTADOS

I. CLÍNICOS — Variación sexual: de los 50 pacientes estudiados, 36 eran mujeres y 14 hombres, hecho que estableció una proporción de 2,5=1 y que no mostró variaciones en los distintos grupos etarios. Incidencia por edad: en la figura 1 se muestra la distribución etaria de la población explorada; la mayor frecuencia de presentación se observó en las 3ª y 5ª décadas de la vida. Presentación clínica: en la tabla 1 se observa la distribución de los enfermos de acuerdo a la clasificación de Osserman, notándose predominio de la forma clínica IIa (58%).

II. PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS

A. Prueba del edrofonio — Se consideraron positivas 35 de las 36 pruebas realizadas (97%).

B. Electrofisiología — De los 50 pacientes investigados, 44 (90%) mostraron un comportamiento miasténico en alguno de los territorios musculares explorados. En ningún caso se observó potenciación de la respuesta muscular a frecuencias elevadas de estimulación.

C. Dosaje de anticuerpos antirreceptor colinérgico — Se encontraron títulos elevados en todos los pacientes estudiados (23 casos) con una variación de entre 12 y 240 nM/l.

D. Transferencia pasiva de suero al ratón — Se observó disminución en la amplitud de los mepp's en todos los casos estudiados (27 pacientes), evidenciando la presencia de anticuerpos antirreceptor colinérgico en el suero de ellos.

III. ESTUDIO DE ESTRUCTURAS TIMICAS

A. Neumomediastinografía — De los 39 pacientes explorados se observaron imágenes compatibles con timo no neoplásico en 32, neoplásico en 4, y no hubo evidencia de estructu-

Grupo	Pacientes	Porcentaje
I	4	8
IIa	29	58
IIb	7	14
III	3	6
IV	7	14

Tabla 1 — Los 50 pacientes con MG agrupados de acuerdo a la clasificación de Osserman.

ras tímicas en mediastino anterior en 3 casos. Cinco pacientes previamente timectomizados con evolución clínica desfavorable fueron reexplorados con esta técnica un año despues de la intervención quirúrgica. Se hallaron imagenes compatibles a estructuras tímicas en 4 de ellos.

B. Tomografía computada de tórax — De 11 pacientes estudiados se obtuvieron 6 estudios normales, 3 compatibles a hiperplasia tímica y 2 con timoma.

C. Anatomía patológica — Fueron estudiadas 35 piezas anatómicas. Se diagnosticaron 15 hiperplasias tímicas (4 de ellas obtenidas por reintervención), 12 atrofas y 4 timomas. Se observó una correlación del 100% entre la anatomía patológica y el diagnóstico radiológico por neumomediastinografía en cuanto al origen neoplásico o no neoplásico de las formaciones del mediastino anterior, ya que las imagenes sugestivas de timo no neoplásico coincidieron con atrofas e hiperplasias así como las indicadoras de timo neoplásico con timomas. A pesar del escaso número de pacientes estudiados con TAC del tórax, que no permite extraer conclusiones definitivas, llama la atención la observación de estudios normales en pacientes con patológica tímica visualizada por neumomediastinografía y comprobada histológicamente (1 timoma y 1 timo atrofico).

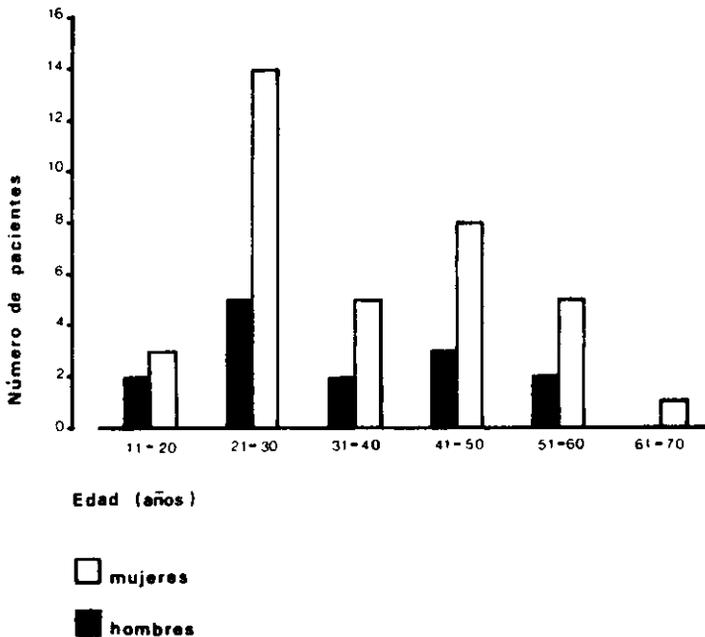


Fig. 1 — Edad de aparición de los síntomas en la población estudiada.

IV. TRATAMIENTO

Un grupo de 34 pacientes fue tratado con corticosteroides en dosis inmunosupresoras (Tabla 2), 21 de ellos evolucionaron favorablemente y 13 no, mientras que de otro grupo de 11 pacientes con características clínicas similares y sin tratamiento esteroideo, 5 evolucionaron en forma favorable y 6 no. Veinticinco de los pacientes inmunosuprimidos fueron timectomizados mientras que 9 no lo fueron; en la tabla 2 se observa que ambos subgrupos evolucionaron clínicamente en forma similar. Nueve de los 34 pacientes tratados con corticoes-

	Corticoides	No corticoides
Pacientes	34	11
Edad (años)	35,4 ± 13	35 ± 13,5
Sexo (femenino)	73 %	69 %
Grado (Osserman)		
I	8 %	8 %
IIa	57 %	60 %
IIb	16 %	8 %
III	5 %	8 %
IV	14 %	16 %
Evolucion		
Favorable	61,7 %	45,4 %
No favorable	38,3 %	54,6 %
Timectomia	25 p	6 p
Evolucion favorable	60 %	50 %
No timectomia	9 p	5 p
Evolucion favorable	67 %	40 %

Tabla 2 — Pacientes tratados con corticoides, características clínicas, timectomia asociada y evolucion; comparacion con pacientes sin tratamiento corticoideo. p, número de pacientes.

teroides (26%) desarrollaron peoria transitoria del cuadro de debilidad muscular de 3 a 15 días de duración, entre el 3er y 10º día de iniciado el tratamiento, en todos los casos con aumento del requerimiento de anticolinesterásicos. Ninguno de ellos necesitó asistencia respiratoria mecánica. El promedio de edad de estos pacientes fue menor que el del resto de la población estudiada y no se observó en formas oculares puras de la enfermedad (Tabla 3). En el seguimiento posterior de estos enfermos se vio en 6 de ellos (67%) evolución desfavorable, mientras que de los 25 pacientes tratados con corticoides que no desarrollaron dicha peoria inicial sólo 7 (28%) no tuvieron buena evolución.

La timectomia fue practicada en 31 casos, la evolución clínica fue comparada a la de un grupo de 14 pacientes con características similares, pero no timectomizados (Tabla 4). Evolucionó favorablemente el 58% de los intervenidos quirúrgicamente y el 57% de los no intervenidos. Los pacientes timectomizados tratados con corticoides evolucionaron mejor que aquellos timectomizados no tratados con corticoides. En cuanto a la vía de abordaje quirúrgico, 7 de los 8 intervenidos por vía transesternal evolucionaron clínicamente en forma favorable, mientras que sólo 11 de los 23 timectomizados por vía transcervical evolucionaron favorablemente (incluyendo los 3 casos operados por cervico/manubriotomía). De los 12 pacientes operados por vía cervical con curso desfavorable, 5 fueron reexplorados radiológicamente con neumomediastinografía, en 4 se hallaron imágenes patológicas y fueron reintervenidos encontrándose nódulos tímicos hiperplásicos; la evolución clínica luego de la reintervención fue favorable.

Peoria transitoria	Si	No
Pacientes	26,5 % (9p)	73,5 % (25p)
Edad (años)	26 ± 9	36 ± 16
Sexo (femenino)	77 % (7p)	68 % (17p)
Grado (Osserman)		
I	— —	12 % (3p)
IIa	56 % (5p)	52 % (13p)
IIb	33 % (3p)	12 % (3p)
III	11 % (1p)	4 % (1p)
IV	— —	20 % (5p)
Evolucion		
Favorable	33 % (3p)	72 % (18p)
No favorable	67 % (6p)	28 % (7p)

Tabla 3 — 34 pacientes tratados con corticoterapia: comparacion de características clinicas y evolucion de los pacientes que presentaron peoria transitoria al inicio del tratamiento corticoideo y aquellos que no lo hicieron. p, número de pacientes.

	Timectomia	No timectomia
Pacientes	31	14
Edad (años)	33 ± 14	33 ± 20
Sexo (femenino)	68 % (21p)	71 % (10p)
Grados (Osserman)		
I	9,5 % (3p)	7 % (1p)
IIa	52 % (16p)	57 % (8p)
IIb	16 % (5p)	14 % (2p)
III	9,5 % (3p)	— —
IV	13 % (4p)	22 % (3p)
Evolucion		
Favorable	58 % (18p)	57 % (8p)
No favorable	42 % (13p)	43 % (6p)
Corticoides	25 p	9 p
Evolucion favorable	60 % (15p)	66 % (6p)
No corticoides	6 p	5 p
Evolucion favorable	50 % (3p)	40 % (2p)

Tabla 4 — Pacientes timectomizados y no timectomizados: características clinicas, corticoterapia asociada y evolucion. p, número de pacientes.

En la tabla 5 se resume la respuesta al tratamiento de los 45 pacientes en los que fue posible mantener el seguimiento; los pacientes inmunosuprimidos, timectomizados o no, evolucionaron favorablemente en mayor proporción. La relación entre la histología del timo y la evolución clínica se observa en la tabla 6; la extirpación de timos tumorales o hiperplásicos produjo mayores beneficios.

Evolucion	Corticoides	Corticoides + timentomia	Timentomia	Anticolinest exclusivamente
Favorable	67 % (6p)	60 % (15p)	50 % (3p)	40 % (2p)
No favorable	33 % (3p)	40 % (10p)	50 % (3p)	60 % (3p)
Total	100 % (9p)	100 % (25p)	100 % (6p)	100 % (5p)

Tabla 5 — Comparacion de la evolucion de 45 pacientes con distintos esquemas terapéuticos y seguimiento clínico mayor a 6 meses. Anticolinest, anticolinesterásico; p, número de pacientes.

Evolucion	Histologia tímica		
	Normal o atrofia	Hiperplasia	Timoma
Favorable	50 % (6p)	60 % (9p)	75 % (3p)
No favorable	50 % (6p)	40 % (6p)	25 % (1p)
Total	100 % (12p)	100 % (15p)	100 % (4p)

Tabla 6 — Histologia del timo y evolucion clínica en pacientes con MG timentomizados. p, número de pacientes.

COMENTARIOS

El predominio del sexo femenino visto en nuestro material no difiere de lo observado por otros autores¹⁶ y se mantiene a lo largo de las distintas décadas en que fueron agrupados los pacientes. Igual sucede con la edad de inicio de la enfermedad, que muestra predominio en las 3era. y 5ta. décadas. En cambio, en nuestra casuística, existe diferencia con otras descripciones^{5,16} en la proporción de las distintas formas clínicas. Hemos observado incidencia relativamente menor de las formas oculares puras con predominio de las formas generalizadas. Quizás esto pueda deberse a que la población estudiada excede el área de influencia de nuestro Hospital incluyendo pacientes derivados de centros alejados.

El empleo de los métodos que componen la batería de estudio descripta, utilizados en forma combinada, confieren alta probabilidad diagnóstica. En la experiencia presentada, las técnicas de mayor valor, luego de establecida la sospecha clínica, han probado ser, en orden de prioridad: la transferencia pasiva de anticuerpos, el dosaje de anticuerpos anti-receptor colinérgico, la prueba del edrofonio, y finalmente las pruebas electrofisiológicas. Todas las técnicas mostraron alta sensibilidad diagnóstica, entre el 90% (electrofisiología) y el 100% (mepp's y título de anticuerpos). Sin embargo, otros autores^{11,21}, han hallado valores positivos en el título de anticuerpos en no más del 90% de los casos con formas generalizadas y en el 70% en las formas oculares puras. Pueden ensayarse dos explicaciones para esta diferencia: (1) que se tratase de un cuadro clínico similar a la MG con un defecto de la neurotransmisión que no obedeciese a alteraciones inmunológicas^{7,8,15,20}; o, (2) que se debiese a la presencia de otros anticuerpos con actividad sobre la placa mioneuronal no detectables por los métodos habituales de radioinmunoensayo, aunque su efecto puede ser comprobado por la disminución de la amplitud de los mepp's en el preparado frénico-diafragma luego de la transferencia pasiva de suero al ratón¹².

La exploración radiológica del mediastino anterior luego de la inyección de aire ha probado ser de utilidad en la pesquisa de patológica tímica y ha mostrado además absoluta coincidencia entre la impresión diagnóstica radiológica y el aspecto histológico de la pieza en lo referente a la identificación de alteraciones tumorales de la glándula, hecho que coincide a los hallazgos de Roncoroni y col.¹⁷. Si bien el método es invasivo, no hemos observado más que leve y transitoria exacerbación de la debilidad muscular, omalgia y enfisema subcutáneo de rápida resolución como efectos indeseables

de su empleo. El uso de la TAC de tórax en esta serie ha sido limitado como para validar cualquier juicio sobre su utilidad. Sin embargo cabe mencionar inicialmente que la discordancia entre la imagen y el hallazgo histológico puede ser tal como para que un timoma fuera inadvertido, pudiendo tal vez, atribuirse esta discordancia a la menor eficacia de la TAC en la definición de tejidos hipodensos.

El curso seguido por nuestros pacientes señala que, en lo que respecta al tratamiento, el eje principal ha sido el empleo de corticoides a dosis inmunosupresoras, acompañado o no de timectomía. Los inhibidores de la colinesterasa fueron indicados para el tratamiento paliativo de los síntomas en dosis variable de acuerdo al requerimiento del paciente y en 5 casos como única medida, ya que por distintas causas no fueron timectomizados ni inmunosuprimidos, observando evolución no favorable en 3 de ellos. Si bien esta última parte de la muestra es pequeña, sugiere que los cambios a largo plazo que pueden experimentar los pacientes inmunosuprimidos son atribuibles a los corticoides y no a la medicación anticolinesterásica sintomática. Que una parte de los pacientes tratados con corticoides (26% en esta serie) desarrolle exacerbación transitoria de su debilidad muscular al iniciar la medicación no es una observación novedosa¹³ y aunque su fundamento fisiológico permanece aún en discusión, es aceptada desde ya la necesidad de mayor control clínico durante esta etapa del tratamiento. No se ha descrito en cambio, que los pacientes que mostraron esta peoria transitoria tiendan a evolucionar desfavorablemente. Esta observación hecha en un grupo de los enfermos aquí estudiados, otorgaría al deterioro clínico inicial en el tratamiento corticoideo valor pronóstico en la evolución a largo plazo de la MG.

En cuanto a la timectomía, fue practicada como tratamiento principal sin inmunosupresión en 6 pacientes. De ellos, sólo la mitad tuvo evolución favorable. La tendencia hacia la mejoría se hizo más extendida porcentualmente cuando a la timectomía se sumó la inmunosupresión corticoidea. Los datos anteriores muestran que en nuestra serie, la intervención no ha producido la excelencia terapéutica atribuida por otros autores^{1,3}. Tal vez ello se deba parcialmente a que la vía de abordaje transcervical, empleada en la mayor parte de los casos, aparenta ser defectuosa para los fines propuestos tanto en nuestro material como en el de Rosemberg y col.¹⁸, ya que se ha observado recidiva hiperplásica de tejido tímico en pacientes intervenidos por esta vía.

Otro hecho parece condicionar el desarrollo de la enfermedad y está constituido por las características histológicas del timo, de tal manera que, de acuerdo a nuestros resultados podría tenerse expectativa de mejor evolución del cuadro muscular frente al hallazgo de timomas y timos hiperplásicos.

En síntesis, desde el ángulo terapéutico, nuestros resultados sugieren que el tratamiento básico del paciente miasténico debería girar en torno a la inmunosupresión farmacológica y que la timectomía podría ser considerada como medida de segundo orden, de indicación precisa sólo en caso de timoma debido a la agresión oncológica. Esta posición adquiere mayor importancia al reflexionar sobre el papel del timo en la homeostasis que sólo recientemente empieza a ser conocido, aunque ya es indudable su acción por medio de sustancias hormonales sobre el eje hipotalamo-hipofisario⁹, en la modulación de la respuesta inmunitaria y en la diferenciación de las subpoblaciones linfocitarias T^{2,10}, y sus efectos en las respuestas del organismo frente a la agresión externa. Estos conocimientos, muy jóvenes aún, pueden adquirir gran valor en un futuro próximo para la interpretación de los mecanismos de mantenimiento de la homeostasis y, de jugar el timo un papel primordial en ésta, como cada vez parece más evidente, se sumaría otra razón para meditar largamente antes de decidir la extirpación del órgano.

Agradecimientos — Este trabajo fué financiado con fondos provenientes del CONICET (PID). El programa de computación utilizado en este trabajo fué diseñado por el Lic. Alejandro Rey. Agradecemos la colaboración del Dr. Luiz A.L. Resende.

REFERENCIAS

1. Buckingham JM, Howard FM, Bernatz PhE, Payne S, Harrison EG, O'Brien PC, Weiland LH — The value of thymectomy in myasthenia gravis. *Ann Surg* 184:453, 1976.
2. Deschaux P, Rouabhia M — The thymus: key organ between endocrinologic and immunologic systems. In Jancovic BD, Marcovik BM, Spector NH (eds): *Neuroimmune Interactions (Proc Second Internat Workshop Neuroimmunomodulation)*. Ann NY Acad Sci, New York, 1987, pg 49.

3. Dias-Tosta E, Morato-Fernandes RN — Miastenia grave: tratamento com timentomia, corticoide e plasmaferese. *Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 47:39, 1989.
4. Drachman DB, Adams RN, Stanley EF, Pestronik A — Mechanism of acetylcholine receptor loss in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 43:601, 1980.
5. Engel AG — Myasthenia gravis and myasthenic syndromes. *Ann Neurol* 16:519, 1984.
6. Fambrough DM, Drachman DB, Satyamurti S — Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors. *Science* 182:293, 1973.
7. Garcia Erro MI, Saccolitti M, Losavio A, Rey RD, Arberas C, Taratuto A, Muchnik S, Sica REP. XVIII Congreso Argentino de Neurologia. Mendoza, 1988.
8. Garcia Erro MI, Sica REP, Losavio A, Muchnik S, Arroyo H — Tools to differentiate immunologic and non-immunologic myasthenia gravis in infancy. *Neuropediatrics* 19:92, 1988.
9. Geenen V, Legros JJ, Franchimont P, Defresne MP, Boniver J, Ivell R, Richter D — Synthesis of vasopressin and oxytocin in human thymic epithelium. In Jankovic BD, Markovic BM, Spector NH (eds): *Neuroimmune Interactions (Proc Second Internat Workshop Neuroimmunomodulation)*. Ann NY Acad Sci, New York, 1987, pg 56.
10. Hadden JW — Neuroendocrine modulation of the thymus-dependent immune system: agonist and mechanism. In Jankovic BD, Markovic BM, Spector NH (eds): *Neuroimmune Interactions (Proc Second Internat Workshop Neuroimmunomodulation)*. Ann NY Acad Sci, New York, 1987, pg 39.
11. Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD — Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: prevalence, clinical correlates and diagnostic values. *Neurology* 26:1054, 1976.
12. Losavio A, Panizza M, Sica REP, Muchnik S — Transmisión neuromuscular y electrofisiología clínica en miastenia grave generalizada y ocular. XXIX Reunión S.A.I.C. Mar del Plata, 1984.
13. Mann JD, Johns TR, Campa JF — Long-term administration of corticosteroids in myasthenia gravis. *Neurology* 26:729, 1976.
14. Mossman S, Vincent A, Newsom-Davis J — Myasthenia gravis without acetylcholine-receptor antibody: a distinct disease entity. *Lancet* 1:653, 1986.
15. Oosterhuis HJGH, Newsom-Davis J, Wokke JHJ, Molenaar PC, Weerden TVM, Oen BS, Jennekens FGI, Veldman H, Vincent A, Wray DW, Prior C, Murray NMF — The slow channel syndrome: two new cases. *Brain* 110:1061, 1987.
16. Osserman KE, Genkins G — Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1200 patients. *Mt Sinai JM* 38:497, 1971.
17. Roncoroni AJ, Herrera MR, Rosemberg M — Timentomia en la miastenia gravis. *Medicina (Buenos Aires)* 38:9, 1978.
18. Rosemberg M, Herrera MR, Jauregui — «Recidiva tímica en la miastenia gravis». *Am J Med* 74:78, 1983.
19. Swift TR — Disorders of neuromuscular transmission other than myasthenia gravis. *Muscle & Nerve* 4:334, 1981.
20. Vincent A, Cull-Candy SG, Newsom-Davis J, Trautman A, Molenaar PC, Polak RL — Congenital myasthenia: end plate acetylcholine receptors and electrophysiology in five cases. *Muscle & Nerve* 4:306, 1981.
21. Vincent A, Newsom-Davis J — Anti-acetylcholine receptor antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 43:590, 1980.