



Miastenia gravis juvenil: una enfermedad neurológica autoinmune olvidada por los pediatras. Relato de un caso y revisión de la literatura

Araujo C Juan C ¹ .
Milagros Sánchez ² .

¹Cirujano de Tórax Unidad de Cirugía de Tórax del Servicio de Cirugía,
Hospital "Dr. Adolfo Pons", IVSS, Maracaibo - Venezuela

²Cirujano de Tórax Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de
Medicina, Universidad del Zulia. Maracaibo-Venezuela

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina -
Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 05 de Abril del 2017 a la Revista Vitae Academia Biomédica
Digital.

RESUMEN

La miastenia gravis (MG) es quizás la enfermedad autoinmune más estudiada y mejor entendida. es una enfermedad poco frecuente en la infancia que debido a lo inusual, puede pasar inadvertida en sus manifestaciones clínicas iniciales, retardando el diagnóstico con los riesgos que esto acarrea. La miastenia gravis juvenil (MGJ) es aquella que se manifiesta antes de los 15 años de edad y es la enfermedad neurológica autoinmune mas olvidada por los pediatras. Se presenta el caso de una adolescente femenina de 14 años de edad, sin antecedentes familiares y/o patológicos de importancia, quien es referida de la consulta de neurología pediátrica, por presentar cuadro clínico caracterizados por episodios de debilidad muscular generalizada, pérdida súbita de la fuerza muscular en las extremidades inferiores dificultad para la marcha, asimismo ptosis palpebral en ambos párpados, concomitantemente dolor bpalpebral, voz nasal, disartria, disfagia para los alimentos sólidos. En la TC de tórax simple, se evidencio imagen a nivel del mediastino anterosuperior, compatible con la presencia de tejido timico, interpretándose el cuadro clínico como miastenia gravis juvenil. Se solicitó estudio de la estimulación repetitiva de nervios periféricos, presentó un patrón decremental en todas los nervios examinados (mediano, cubital y peroneal); asimismo, se comprobó que la velocidad de conducción, tanto motora como sensitiva, fue normal. Se remite a la Unidad de Cirugía de Tórax, donde previa valoración se decide conducta quirúrgica: La timectomía a través de esternotomia mediana, se evidencia la presencia de glándula Timica, se practica exéresis. El estudio anatomopatológico reportó al examen macroscópico tejido de glandula timica a la tinción Hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica, el diagnostico definitivo de timoma tipo B2. Actualmente con evolucion posoperatoria a dos año de habersele practicado la timectomia, en condiciones clinicas estable con asusecia de enfermedad y suspension de la terapia con piridostigmina.

PALABRAS CLAVE: Miastenia Gravis juvenil, autoinmune, timoma

SUMMARY

Myasthenia gravis (MG) is perhaps the most studied and best understood autoimmune disease. It is a rare disease in childhood that because of the unusual, may go unnoticed in its early clinical manifestations. Juvenile myasthenia gravis (JMG) refers to that manifested before age 15 is the autoimmune neurological disease most neglected by pediatricians. We present the case of a female teenager 14 years old, without family and / or personal medical history of importance, who is referred to the consultation of pediatric neurology, for presenting clinical picture characterized by episodes of generalized muscle weakness, sudden loss of muscle strength in the lower extremities difficulty walking, also ptosis in both eyelids, concomitantly bpalpebral pain, nasal voice, dysarthria, dysphagia for solid foods. In plain chest CT image was evident at the level of anterior mediastinum, which is compatible with thymic tissue, interpreting the clinical picture as Myasthenia Gravis Youth. study of repetitive stimulation of peripheral nerves was requested, he presented a decremental pattern in all nerves examined (median, ulnar and peroneal); also it found that the driving speed, both motor and sensory, was normal. Reference is made to the Unit of Thoracic Surgery, where prior assessment surgical treatment is decided: The thymectomy through median sternotomy, the presence of gland Timica is evident, excision of all mediastinal fat, mediastinal pleura and all practiced thymic gland. Pathologic study reported the macroscopic examination of thymus gland tissue

hematoxylin-eosin to and immunohistochemical staining, the definitive diagnosis of type B2 thymoma. Currently with a satisfactory postoperative evolution two years after having undergone thymectomy, in stable clinical conditions with illness and without treatment with pyridostigmine.

KEY WORDS: Youth myasthenia gravis, autoimmune, thymoma

MIASTENIA GRAVIS JUVENIL: UNA ENFERMEDAD NEUROLÓGICA AUTOINMUNE OLVIDADA POR LOS PEDIATRAS. RELATO DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

INTRODUCCIÓN

La miastenia gravis (MG) es quizás la enfermedad autoinmune más estudiada y mejor entendida. Se plantea su origen autoinmune en la demostración de los anticuerpos anti receptor de ACh que son los responsables del bloqueo de los receptores de acetilcolina (ACh) de la unión neuromuscular debido a la presencia de anticuerpos anti receptor de ACh ⁽¹⁾. Están involucrados tres mecanismos mediante los cuales ocurre la enfermedad: (1) Por una degradación acelerada de los receptores de acetilcolina; (2) Por un bloqueo de los receptores mediado por anticuerpos; y (3) Por un daño secundario de la unión neuromuscular ⁽¹⁾.

La miastenia gravis es una enfermedad poco frecuente en la infancia que puede conducir a insuficiencia respiratoria. Debido a lo inusual, puede pasar inadvertida en sus manifestaciones clínicas iniciales, retardando el diagnóstico. El 20% de todas las MG debutan en las dos primeras décadas de la vida, de ellos sólo el 4% antes de los 10 años. Se define entonces como Miastenia Gravis Juvenil (MGJ) a aquella que se manifiesta antes de los 15 años de edad ⁽²⁾. Supone un 10 % del total, es decir uno de cada 100.000 habitantes. La incidencia de las forma juvenil auto inmunológica, neonatal inmunológica y congénita son 18%, 1.5% y 0.5% respectivamente ⁽¹⁻³⁾.

La Miastenia Grave Juvenil (MGJ) se manifiesta por fatiga muscular precoz con progresión a la parálisis durante estados de contracción muscular iterativos (movimientos) o sostenidos (posturas) ^(4,5).

La MGJ auto inmunológica es más frecuente generalizada (80%) que localizada (20%), aunque hasta el 33% de las formas generalizadas comienzan afectando primero a los músculos extraoculares y 10% debutan como crisis miasténicas ⁽⁵⁾. Por lo que existe o se ha logrado variadas descripciones de series clínicas e investigaciones en torno a esta patología en los pacientes adultos, sin embargo, en niños existe menos experiencia dado que la población infantil representa de un 10 a 20% del total de pacientes miasténicos, esta ocurre en forma proporcional en ambos sexos en la edad prepuberal, pero predomina en el sexo femenino en la edad post puberal ^(7,8).

No existen datos de prevalencia en la edad pediátrica en Venezuela, de tal forma resulta fundamental contar con una descripción de esta patología en niños que permita al médico pediatra sospecharla en forma adecuada, realizar un diagnóstico y tratamiento precoz.

La MGJ se caracteriza por debilidad de la musculatura esquelética y fatiga fácil que puede afectar a cualquier grupo muscular. La contracción muscular ocurre cuando la acetilcolina es liberada por una fibra nerviosa y se une al AchR de una fibra muscular. En la MGJ, la fibra nerviosa es normal, sin embargo, el número y función de los AchR nicotínicos del músculo esquelético están disminuidos. Los síntomas aparecen cuando el número de AchR está disminuido por debajo del 30% de lo normal.

Casi todos los pacientes con MGJ tienen anticuerpos contra AchR. La hiperplasia del timo o el timoma se ha visto en el 75% de los pacientes con MGJ. Por lo tanto, se sospecha que el timo es el sitio de producción de anticuerpos, pero el estímulo que inicia el proceso autoinmune es desconocido. Sin embargo hoy en día todavía no se ha entendido completamente la relación entre la glándula del timo y la miastenia gravis. Se cree que es posible que la glándula del timo genere instrucciones incorrectas sobre la producción de anticuerpos receptores de acetilcolina, creando así el ambiente perfecto para un trastorno en la transmisión neuromuscular (7,8).

Las formas generalizadas desde el comienzo ocurren entre el 47-50 % de los niños y adolescentes con MGJ. Al comienzo la fatiga se ignora ya que nunca llega al extremo de parálisis generalizada, y el diagnóstico es tardío ya que raramente se piensa en esta condición. La forma ocular desde el comienzo ocurre entre el 43-50% de los niños y adolescentes con MGJ, siendo más frecuente en los pre púberes. Los músculos más involucrados son el elevador de los párpados y, de los movimientos de los ojos, sin comprometer al reflejo fotomotor. La fatiga muscular empeora con el ejercicio y mejora con el reposo, se caracteriza por ptosis y/o diplopía, fascie amílica, disartria, dificultad para la masticación y deglución, falta de fuerza en extremidades y, en los casos más graves, afección de la musculatura respiratoria con disnea y falla respiratoria (9,10,11).

La crisis miasténica es una emergencia médica que ocurre entre el 7 y 10% de los pacientes con MGJ, con más frecuencia en los post púberes.

Existen diferentes clasificaciones clínicas de las cuales las más utilizadas son las de Osserman, basada en instalación de la debilidad y compromiso muscular preferentemente Oosterhuis, basada en gravedad del compromiso, de gran utilidad en seguimiento clínico (Tabla 1).

El diagnóstico de MGJ en la mayoría de los pacientes demora entre tres y nueve meses después del comienzo de la sintomatología. Esto es debido a que no se piensa en la enfermedad y a veces los síntomas son tomados muy a la ligera. Los primeros pasos para diagnosticar la miastenia gravis incluyen una revisión del historial médico del paciente, el estudio neurofisiológico, el estudio serológico y los test farmacológicos (Test del Tensilon) (7). Prueba de Estimulación repetitiva de nervio periférico (ERN) Prueba de Neostigmina. La tomografía computarizada (CT) o la resonancia magnética (RM) se pueden utilizar para identificar una glándula del timo anormal o la presencia de un timoma.

El tratamiento de la miastenia gravis se aborda desde dos perspectivas, fármacos anticolinesterásicos para el control de los síntomas e inmunosupresores como tratamiento de base y cirugía la timectomía es el tratamiento predilecto para los pacientes con miastenia que tienen un timoma. A pesar del avance en los tratamientos, la timectomía sigue siendo una

parte integral a la hora de abordar al paciente con miastenia gravis.

CLASIFICACION DE OSSERMAN - GENKIS. PEDIATRICO: (NEONATAL Y JUVENIL). ADULTO
<p>Grupo I Miastenia Ocular (20%): Durante los dos primeros años, el riesgo de desarrollar una miastenia generalizada es de 60%.</p> <p>Grupo IIA Miastenia generalizada leve, progresión lenta, sin crisis y con buena respuesta farmacológica (30%).</p> <p>Grupo IIB Generalizada Moderada con afectación de la musculatura bulbar, aunque sin crisis. Tratamiento farmacológico menos eficaz (20%).</p> <p>Grupo III Miastenia aguda de curso fulminante, con progresión rápida de la sintomatología y respuesta pobre a los fármacos. Crisis de insuficiencia respiratoria y alta incidencia de timoma, mayor riesgo de mortalidad. (11%).</p> <p>Grupo IV Miastenia grave de aparición tardía, con comportamiento similar al estadio III. Cierta riesgo de mortalidad. (9%).</p>
CLASIFICACIÓN CLÍNICA OOSTERHIUS SEGUN GRADO DE SEVERIDAD (1992)
<p>Clase 0 Normal</p> <p>Clase 1 Mínimas alteraciones</p> <p>Clase 2 Claros signos post ejercicio</p> <p>Clase 3 Claros signos en reposo</p> <p>Clase 4 Soporte permanente en AVD</p> <p>Clase 5 Soporte respiratorio</p>

Tabla N° 1. Clasificación de la Miastenia Gravis según los músculos afectados

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una paciente adolescente de 14 años de edad, quien es referida de la consulta de neurología pediátrica, por presentar cuadro clínico caracterizados por episodios de debilidad muscular generalizada después de las práctica deportiva en el colegio de un año de evolución aproximadamente, la cual era tratada como un trastorno de fatiga muscular, quien posteriormente presenta pérdida súbita de la fuerza muscular en las extremidades inferiores consistente en dificultad para la marcha, debilidad, caídas frecuentes, asimismo ptosis palpebral caracterizada por caída de ambos párpados superiores, simétricos, de inicio nocturno, con disminución de tamaño de la hendidura palpebral, concomitantemente dolor bipalpebral, voz nasal, disartria, disfagia para los alimentos sólidos.

Antecedentes Personales: Producto de madre de 34 años, 2^{da} gesta, embarazo controlado, Parto eutócico. No presentó patologías durante el período neonatal. Asma bronquial controlada

Sin antecedentes familiares de importancia. Examen Físico: vigil, orientada en tiempo, espacio y persona, con buen estado nutricional, hemodinámicamente y ventilatoriamente estable. Fuerza conservada en miembros superiores e inferiores con fatigabilidad tras movimientos repetitivos. Reflejos osteotendinosos hiperrefléxicos. Ptosis palpebral bilateral. Visión monocular y binocular conservada. Voz nasal. Disartria. Resto del examen no aporta datos

patológicos.

Exámenes Complementarios: Hematología, perfil bioquímico, valores dentro de límites normales. Pruebas Inmunológicas: ANA, ANCA negativos. C3 y C4: Normal. VDRL y HIV negativos. Tóxicos en orina negativos.

Se solicitan estudios de imágenes radiografías de tórax dentro de límites normales (**Figura. 1**). En la TC de tórax simple, se evidencio una imagen a nivel del mediastino anterosuperior, la cual es compatible con la presencia de tejido timico, no se evidenciaron masas, ni ganglios aumentados de tamaño, interpretándose el cuadro clínico como miastenia gravis juvenil (**Figura.2**). El estudio de la estimulación repetitiva de nervios periféricos, presentó un patrón decremental en todas los nervios examinados (mediano, cubital y peroneal); asimismo, se comprobó que la velocidad de conducción, tanto motora como sensitiva, fue normal.

Tras el diagnóstico de miastenia gravis juvenil generalizada autoinmune, (Grado IIA en la clasificación Osserman), se inició el tratamiento con Piridostigmina a dosis de 1 mg / kg / día, con ajustes de dosis posteriores 2,5 mg / kg / día. De manera inmediata ocurrió mejoría de la clínica iniciándose con la ptosis palpebral, posteriormente con la disfagia, voz nasal y disartria.

Ante la presencia de glándula timica (Timoma) y del diagnóstico de miastenia gravis juvenil y estando recibiendo tratamiento con fármacos anticolinesterásicos para el control de los síntomas. Se remite a la Unidad de Cirugía de Tórax, donde previa valoración se decide conducta quirúrgica: La timectomía a través de esternotomia mediana, se evidencia la presencia de glándula Timica, se practica exéresis de toda la grasa mediastinal, de las pleuras mediastinales y de toda la glándula timica (**Figura.3**).



Figura 1. Radiografía Tele de tórax y lateral derecha de Tórax. Dentro de límites normales con buena disposición de las estructuras. Con aumento de volumen en la región mediastinal (Flechas blanca).

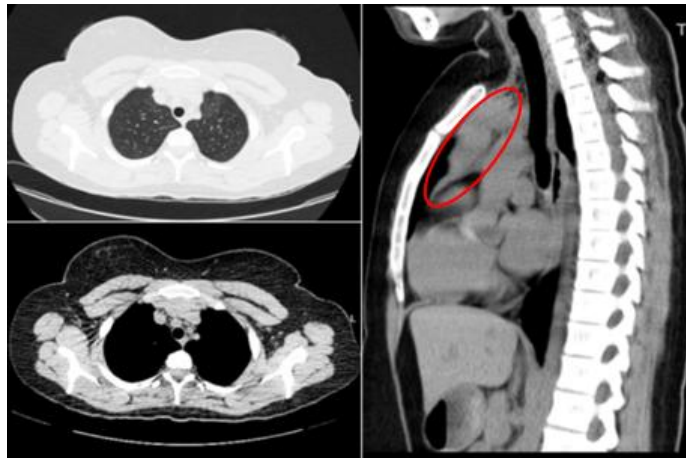


Figura 2. Tomografía Computada de Tórax Simple. A nivel de mediastino anterior se observa tejido compatible con Timo (círculo rojo), no se evidencio masas, ni ganglios aumentados de tamaño se debe descartar Miastenia Gravis.

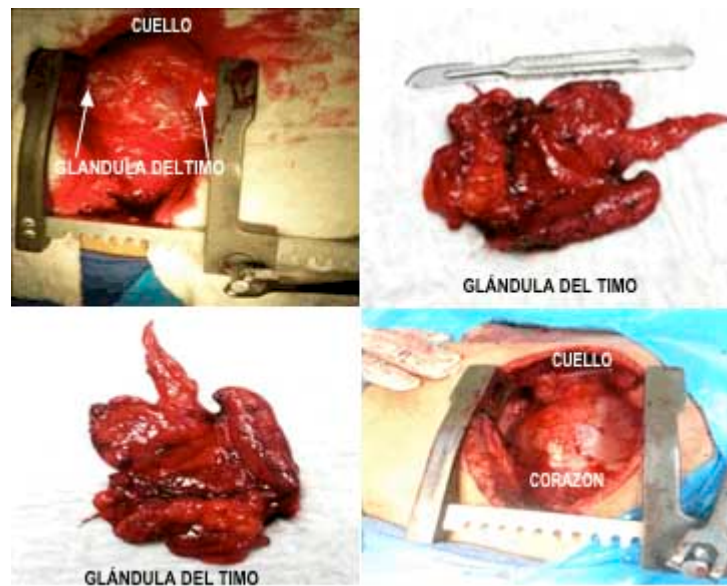


Figura. 3. Esternotomía mediana: Hallazgo se evidencia glándula del timo (Timoma) (Flechas blancas), exéresis de la grasa mediastinal, ambas pleuras mediastinales y de toda la glándula tímica, que mide 9 x 7 x 4 cms aproximadamente.

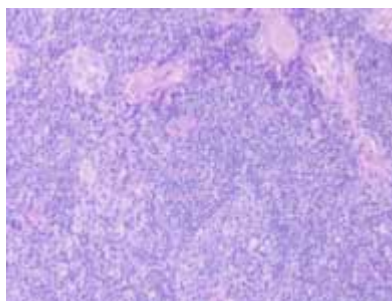


Figura. 4. Microfotografía tinción Hematoxilina-eosina. Parénquima tímico de arquitectura

multinodular separada por lobulillos de tejido adiposo. Evidenciando tejido linfoide con hiperplasia linfoide folicula

El estudio anatomopatológico definitiva de la lesión reportó: examen macroscópico: Timo de 8 x 6.5 x 3 cms, de superficie externa lisa, cubierta por fina capsula gris violácea, al corte parénquima blanco grisácea, con áreas pardas y de consistencia firme marrón clara amarillenta. Tinción Hematoxilina-eosina parénquima tímico de arquitectura multinodular separada por lobulillos de tejido adiposo. Evidenciando tejido linfoide con hiperplasia linfoide folicular. Conclusión: **hiperplasia folicular del timo (Figura.4).**

Evolucion posoperatoria a dos año de habérsele practicado la timectomia, la paciente se encuentra en condiciones clinicas estable con asusecia de enfermedad y suspension de la terapia con neostigmine.



Figura 1. Radiografía Tele de tórax y lateral derecha de Tórax. Dentro de límites normales con buena disposición de las estructuras, se aprecia cuerpo extraño metalico (alambre quirúrgico).

DISCUSIÓN

La miastenia gravis juvenil (MGJ) es un desorden crónico auto inmune en el cual existen anticuerpos séricos que al unirse a los receptores de acetilcolin nicotínicos de la membrana muscular de la placa motora alteran la transmisión neuromuscular. Se presenta en todas las edades de escasas o poca incidencia en las edades pediátricas en un 15% de los casos ⁽¹⁻⁴⁾. Su naturaleza auto inmunológica de la MGJ se basa en los siguientes datos: (a) 80-90% de los pacientes tienen IgG anticuerpos séricos contra los RAC, (b) la transferencia placentaria de ACRA de madres con MG auto inmunológica produce MG neonatal transitoria, (c) la inoculación de IgG purificada de pacientes con MG en animales produce síntomas

miasténicos, (d) la inmunización de animales con RAC purificados de otras especies desencadena no sólo una respuesta inmunológica con la presencia de anticuerpos contra RAC sino MG experimental, (e) la presencia de infiltrados inflamatorios en los músculos de pacientes miasténicos, (f) los cambios tímicos patológicos caracterizados por expansión de los espacios perivasculares con infiltrados linfoides y folículos de células B en los centros germinales ⁽⁵⁾.

Es por ello que la miastenia gravis juvenil comparte un origen fisiopatológico similar con miastenia gravis adultos, pero hay diferencias importantes, sobre todo en relación con la epidemiología, la presentación y la toma de decisiones terapéuticas

La sintomatología de la miastenia juvenil se inicia en un 75% de los casos después de los 10 años de edad. La característica principal de la MGJ es la debilidad muscular fluctuante. Se manifiesta principalmente con ptosis y/o diplopía por parálisis de los músculos extraoculares, cansancio fácil, dificultad para masticar chicle, debilidad de brazos, a veces palabra lenta, se exacerban con actividades repetitivas y mejora con el descanso. Esta se ve agravada por la exposición al calor, las infecciones y el estrés ⁽⁵⁾.

La debilidad del músculo esquelético implica grupos específicos, siendo su distribución generalmente bulbar, ocular, en extremidades proximales, cuello, y en algunos pacientes en crisis, incluye los músculos respiratorios ^(6,7,8).

La evaluación diagnóstica es similar a la de los adultos, esté se basa en demostrar la fatiga precoz progresando a parálisis de los músculos mediante contracción sostenida o repetitiva éstos afectados pero no paralizados en forma permanente, y la recuperación de la fuerza muscular al cesar la contracción de estos músculos.

El diagnóstico de certeza se realiza mediante la demostración de ACRA séricos, mediante la prueba de radioinmunoanálisis se detectan entre un 85% y un 90% de los pacientes con miastenia generalizada y un 50% de los pacientes con formas oculares (seropositivas).

La exploración imagenológica del mediastino debe realizarse siempre en el paciente con miastenia gravis, en especial con tomografía computada torácica y/o resonancia magnética, técnicas que nos permiten evidenciar la presencia de un tumor tímico. La presencia de un tumor en la glándula tímica en el paciente miasténico, se presenta en un 15-20% de los casos y esta circunstancia cambia el pronóstico de la enfermedad.

No existe un régimen terapéutico uniforme de elección para los pacientes con MGJ, de manera que el tratamiento debe ser individualizado en razón de cada paciente y basarse en las características clínicas, entre las cuales incluye la distribución, duración y gravedad de la debilidad. Asimismo se debe tener en cuenta la presencia de un timoma. El tratamiento ideal debería ser eficaz, tener efectos secundarios mínimos, ser de fácil administración y de bajo costo ⁴. El manejo farmacológico de los síntomas de la MGJ incluye los inhibidores de la acetilcolinesterasa (Ac), especialmente la Piridostigmina, la plasmáféresis que se utiliza para eliminar o reducir la acetilcolinesterasa y alivia los síntomas de forma temporal, ya que no se puede evitar la resíntesis de acetilcolinesterasa. Los corticoides como medicamentos inmunosupresores y los agentes inmunosupresivos no esteroideos, entre otro.

La indicación quirúrgica está siendo entonces cada vez menos controversial en la miastenia juvenil, la timectomía es el tratamiento predilecto para los pacientes con MGJ que tienen un timoma ⁽⁶⁻⁹⁾. A pesar del avance en los tratamientos, la timectomía sigue siendo una parte integral a la hora de abordar la MGJ. A largo plazo, este procedimiento es superior al tratamiento conservador con respecto a la supervivencia global, mejoría clínica y tasa de remisión. La eficacia de la cirugía depende de la escisión completa del timo. Existen varias técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la MG, como la timectomía transcervical, la timectomía transesternal y la cirugía toracoscópica asistida por video ⁽⁷⁾, se ha demostrado que esta última tiene una alta eficacia con menos efectos adversos y mejores resultados estéticos. La remisión total ocurre entre el 35 y 65% de los pacientes post púberes al cabo de los tres años y asciende hasta el 85% al término de los cinco años.

Recientemente se encuentran en investigación procedimientos terapéuticos dirigidos a interferir el mecanismo inmunológico que se desencadena en MGJ, eliminando la respuesta autoinmune en contra del R-ACh. Estas líneas de investigación se basa en: (a) Estudios sobre linfocitos B, para la interrupción de la acción de la célula B disminuyendo o anulando la formación de anticuerpos del R-ACh; (b) estudios sobre la célula T, con anticuerpos monoclonales anti-CD4, lo cual reduce la respuesta de este grupo celular en la patogenia de MGJ; (c) la utilización de toxina anti-IL 2 que genera el complejo toxina- IL2 que actúa en el receptor de IL 2 del linfocito T disminuyendo su estimulación; (d) globulina antilinfocitaria que generaría una inhibición del linfocito T CD4 y estimulación del linfocito T supresor, lo cual llevaría a una supresión o disfunción en la síntesis de anticuerpos. Todos estos estudios se encuentran en etapa experimental y no han sido evaluados en pacientes.

CONCLUSIÓN

La miastenia grave juvenil es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la formación de anticuerpos anti R-ACh que generan su destrucción y una alteración de la transmisión sináptica neuromuscular. MGJ constituye una enfermedad poco común con un pequeño porcentaje del total de los casos. Tenemos que tener en consideración que ante un cuadro de debilidad muscular con progresión de la parálisis tras esfuerzos musculares, o sea fatigabilidad, debe sospecharse un trastorno miasténico. Su diagnóstico se basa en la pesquisa de anticuerpos anti R-ACh. El tratamiento médico está dado por los inhibidores de acetilcolinesterasa y corticoesteroides. El manejo quirúrgico está representado por la timectomía que cada día está siendo vez menos controversial.

REFERENCIAS

Gómez Sergio, Álvarez Yelitza, Puerto Jorge Andrés. Miastenia Gravis: una visión actual de la enfermedad Myasthenia Gravis: a current vision of disease. Medicas UIS. 2013 Dec; 26(3): 13-22.

Jans B Jaime, González L Roberto. Resultados de la cirugía torácica mínimamente invasiva (vídeo-asistida) en el tratamiento de la Miastenia Gravis. Rev. Chil Cir. 2013 Feb; 65(1): 64-72.

García Zenón. Villalobos Silva y Rodríguez Hinojosa, H. Miastenia gravis: caso clínico y revisión de la bibliografía Med Int Mex 2011; 27(3):299-309

McMillan HJ, Darras BT, Kang PB (2011). Autoimmune neuromuscular disorders in childhood. Curr Treat Options Neurol, 13(6):590-607.

McGrogan A, Sneddon S, de Vries C (2010). The Incidence of Myasthenia Gravis: A Systematic Literature Review. Neuroepidemiology, 34:171-183

Evoli E (2010). Acquired myasthenia gravis in childhood. Current Opinion in Neurology, 23:536-540.

Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. Lancet Neurol (2009) ,8(5):475-90.

Schiavi A, Papangelou A, Mirski M. Preoperative Preparation of the Surgical Patient with Neurologic Disease. Med Clin NAm 2009; 93:1123-1130.

Papazian, Oscar; Alfonso, Israel y Araguez, Nayle. Miastenia gravis juvenil. Medicina. 2009, 69(1): 71-83 .

Schmidt S Nadia, Salinas C María Eugenia, Erazo T Ricardo. Miastenia gravis en pediatría. Rev. chil. pediatr. 2005Jun;76(3): 291-298.

Mantegazza R, Baggi F, Bernasconi P, Antozzi C, Confalonieri P, Novellino L et al. Video-assisted thoracoscopic extended thymectomy and extended transternal thymectomy (T-3b) in non-thymomatous myasthenia gravis patients: remission after 6 years of follow-up. J Neurol Sci. 2003;212:31-6.

Wright G, Barnett S, Clarke CP. Video-assisted thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis. Intern Med J. 2002; 32:367-71.

Rückert JC, Sobel HK, Gohring S, Einhaupl KM, Müller JM. Matched-pair comparison of three different approaches for thymectomy in myasthenia gravis. Surg Endosc. 2003;17:711-5