

Timectomía en la miastenia *gravis*

P. León Atance, F. González Aragonese, N. Moreno Mata, E. García Fontán, D. León Medina, J.M. Naranjo Gómez, J.L. Muñoz Blanco*, E. Orusco Palomino y E. Folqué Gómez

Servicios de Cirugía Torácica y *Neurología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

OBJETIVO: Analizar los resultados de la timectomía en pacientes con miastenia *gravis*.

MATERIAL Y MÉTODOS: Entre junio de 1987 y junio de 1998, se intervinieron en nuestro servicio 35 pacientes con miastenia *gravis*, en 10 de los cuales se asociaban timomas. Los pacientes se clasificaron en el preoperatorio según la clasificación de Osserman (dos grado I, 20 grado IIA, 11 grado IIB y dos grado III). En todos se realizó timectomía ampliada por esternotomía media.

RESULTADOS: En 3 pacientes hubo complicaciones postoperatorias (una aplasia medular, una reintubación postoperatoria y una crisis miasténica). Tras una mediana de seguimiento de 89 meses, el 22,8% estaba en remisión completa y el 97,1% había mejorado. Los resultados son similares en los 10 pacientes con timoma (un 20% de remisiones completas y un 90% de mejorías). Según la clasificación de DeFilippi un 22,8% se encontraba en clase 1; un 22,8%, en clase 2; un 51,4%, en clase 3, y un 2,8%, en clase 4. Según la clasificación de Osserman, 9 pacientes presentaban el grado previo a la cirugía, 12 habían mejorado un grado, 10 habían mejorado 2 grados, 3 habían mejorado 3 grados y un paciente había mejorado 4 grados.

CONCLUSIÓN: La timectomía es una opción terapéutica adecuada en el tratamiento multidisciplinario de los pacientes con miastenia *gravis* y es el tratamiento de elección en los pacientes en que se asocian timomas. El porcentaje de complicaciones intra y postoperatorias es bajo, y se obtiene un índice elevado de mejorías clínicas.

Palabras clave: Miastenia *gravis*. Timectomía. Timoma.

(Arch Bronconeumol 2001; 37: 235-239)

Thymectomy in myasthenia *gravis*

OBJECTIVE: To analyze outcome after thymectomy in patients with myasthenia *gravis* (MG).

MATERIAL AND METHODS: Thirty-five patients with MG underwent surgery in our service between June 1987 and June 1998. Ten had associated thymomas. Preoperative Osserman classification showed 2 at level I, 20 at level IIA, 11 at level IIB and 2 at level III. Extended thymectomy through a medial sternotomy was performed in all.

RESULTS: Postoperative complications developed in three patients (1 medullary aplasia, 1 postoperative reintubation, 1 myasthenic crisis). Mean follow-up was 89 months, with 22.8% achieving complete remission and 97.1% reporting improvements. The results were similar in the 10 patients with thymomas (20% full remission and 90% showing improvement). By DeFilippi classification, 22.8% were in class 1, 22.8% in class 2, 51.4% in class 3 and 2.8% in class 4. By Osserman classification, 9 were in the same category before and after surgery, 12 had improved one level, 10 had improved 2 levels, 3 had improved 3 levels and 1 patient had improved 4 levels.

CONCLUSION: Thymectomy is an appropriate therapeutic procedure in the multidisciplinary treatment of patients with MG and it is the approach of choice for patients with associated thymomas. The intra- and post-operative complication rate is low and the rate of clinical improvement is high.

Key words: Myasthenia *gravis*. Thymectomy. Thymoma.

Introducción

Aunque la función del timo no es totalmente conocida, se sabe que desempeña un papel esencial en la inmunidad celular (maduración de los linfocitos T) y que está implicado en la patogenia de la miastenia *gravis* (MG)^{1,2}.

La MG es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida que se caracteriza por debilidad muscular y fatigabilidad precoz, que mejora con el reposo y en la que se produce una alteración en la transmisión neuro-

muscular por la presencia de anticuerpos frente al receptor de la acetilcolina de la placa motriz^{2,3}.

En la patogenia de la MG se cree que el timo desempeña un papel importante en dos aspectos: como inductor antigénico y en el mantenimiento de la respuesta autoinmune. De este modo, las células mioides del timo, que poseen receptores para la acetilcolina, podrían ser la fuente antigénica, manteniendo la respuesta autoinmune por sensibilización de linfocitos T-helper como paso obligado para la producción de anticuerpos frente al receptor de la acetilcolina³.

El objetivo de nuestro trabajo es analizar los resultados obtenidos en nuestro servicio tras timectomía en pacientes con MG, comparándolos con los de otras series quirúrgicas publicadas en la bibliografía (fig. 1).

Correspondencia: Dr. P. León Atance. Servicio de Cirugía Torácica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Doctor Esquerdo, 46. 28007 Madrid.

Recibido: 24-10-2000; aceptado para su publicación: 23-1-2001.

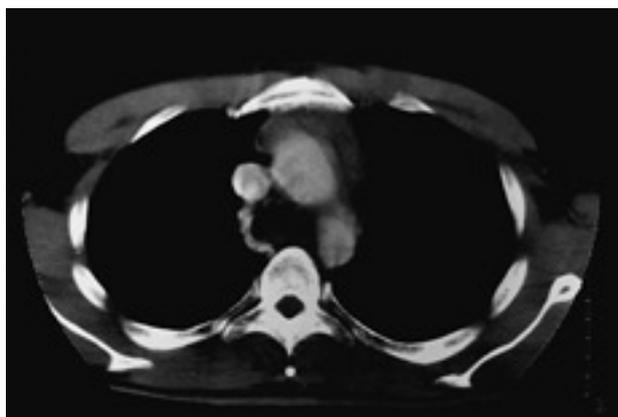


Fig. 1. Hiperplasia tímica. Se aprecia un aumento de densidad de la glándula tímica conservando la morfología y sin lesiones focales.

Material y métodos

Entre junio de 1987 y junio de 1998 se intervino en nuestro servicio a 35 pacientes con MG.

Los 35 pacientes fueron estudiados previamente en el servicio de neurología, donde se confirmó el diagnóstico. En todos ellos se realizó analítica elemental completa, electrocardiograma, radiografía de tórax, tomografía axial computarizada (TAC), pruebas funcionales respiratorias, test de Tensilon, test de fatigabilidad postesfuerzo, electromiografía, anticuerpos frente al receptor de la acetilcolina, anticuerpos antitiroideos, anticuerpos antinucleares, serología (VIH, VHB, VHC, EBV y micoplasma) y estudio de inmunoglobulinas, de complemento, de factor reumatoide, de enzimas musculares y de hormonas tiroideas.

En todos ellos el abordaje se realizó por esternotomía media (completa o parcial), la resección practicada fue la timectomía ampliada y el diagnóstico anatomopatológico se obtuvo mediante el análisis de la pieza quirúrgica.

Los pacientes se clasificaron en el preoperatorio según la clasificación de Osserman⁴ (tabla I), que divide a los pacientes según el grado de afección clínica en 5 grupos; grado I o MG ocular, grado IIA o MG generalizada leve, grado IIB o MG generalizada moderada, grado III o MG aguda fulminante y grado IV o MG grave tardía. Los resultados de seguimiento fueron expresados de tres modos diferentes: según el índice de remisiones completas y mejorías clínicas; según la clasificación de DeFilippi⁵ (tabla II), en la que existen 5 grupos, desde los pacientes que están en clase 1 (remisión completa) hasta los que están en clase 5 (empeoramiento), y, por último, según la mejoría en los grados de Osserman (tabla III), entendiéndose como mejoría en un grado, por ejemplo, el pasar de grado IIB preoperatorio a grado IIA en la última revisión.

Las variables con supuesto valor pronóstico analizadas han sido: sexo, edad, grado de Osserman prequirúrgico, presencia de anticuerpos frente al receptor de la acetilcolina, tiempo de evolución desde el diagnóstico a la cirugía y la presencia o no de timoma. Todas estas variables se han incluido en el estudio estadístico evaluando la respuesta al tratamiento según la clasificación de DeFilippi⁵ y según la mejoría en los grados de Osserman. Los métodos estadísticos aplicados para dicho estudio fueron, el test de la χ^2 y el estadístico de Fisher para comparar entre variables cualitativas y la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis para comparar entre variables ordinales y nominales.

En los pacientes que asociaban timoma, la estadificación quirúrgica se realizó según la clasificación de Masaoka⁶ (tabla IV).

Resultados

Resultados clínicos y quirúrgicos

De los 35 pacientes con MG, 22 eran mujeres (62%). La mediana de edad fue de 44 años (17-71). La mediana del tiempo de evolución desde el diagnóstico a la cirugía fue de 3 meses (0-60). Un total de 29 pacientes

TABLA I
Clasificación clínica de Osserman de la miastenia gravis

Grupos	Características clínicas	Casos n (%)
I. Miastenia gravis ocular	Sólo afección ocular	2 (5,7)
IIA. Miastenia gravis generalizada leve	Varios grupos musculares afectados. No músculos respiratorios	20 (57,1)
IIB. Miastenia gravis generalizada moderada	Similar al IIA pero más acentuada y con mayor afección de musculatura bulbar	11 (31,4)
III. Miastenia gravis aguda fulminante	Debilidad grave y de rápida instauración con afección de musculatura respiratoria	2 (5,7)
IV. Miastenia gravis grave tardía	Sintomatología grave que aparece al menos 2 años después de los grupos I y II	0

TABLA II
Respuesta al tratamiento según la clasificación de DeFilippi

Clases	Características	Casos n (%)
Clase 1	Remisión completa. No medicación	8 (22,8)
Clase 2	Asintomáticos y se les ha disminuido la medicación	8 (22,8)
Clase 3	Mejoría, tanto por disminución de la clínica como de la medicación	18 (51,4)
Clase 4	Sin cambios	1 (2,8)
Clase 5	Empeoramiento	0

TABLA III
Respuesta al tratamiento según la mejoría en los grados de Osserman*

Mejoría	0 grados	1 grado	2 grados	3 grados	4 grados
Casos	9	12	10	3	1

*Se entiende como mejoría en un grado, por ejemplo, el pasar de grado IIB preoperatorio a grado IIA en la última revisión.

TABLA IV
Estadificación quirúrgica de Masaoka de los timomas

Estadio	Definición	Casos
I	Macroscópicamente completamente encapsulado y sin invasión capsular microscópica	7 (70%)
II	Invasión macroscópica de la grasa o pleura mediastínica o invasión microscópica de la cápsula	3 (30%)
III	Invasión macroscópica de órganos vecinos (pulmón, pericardio o grandes vasos)	0
IVA	Diseminación pleural o pericárdica	0
IVB	Metástasis a distancia linfáticas o hematógenas	0

presentaban anticuerpos positivos frente al receptor de la acetilcolina (82%). La clasificación de Osserman quirúrgica fue: 2 pacientes en grado I, 20 en grado IIA, 11 en grado IIB y dos en grado III. En 6 pacientes había enfermedades autoinmunes asociadas: cuatro con enfermedad de Graves-Basedow, un paciente con polimiositis y otro con polimialgia reumática. En 6 pacientes se realizó plasmaféresis previa a la cirugía (17%). El abordaje se realizó por esternotomía media, siendo completa en 20 casos (57%) y parcial en 15 (43%). La técnica quirúrgica fue en todos los casos la timectomía ampliada. El análisis anatomopatológico puso de manifiesto en 12 casos hiperplasia tímica, en 13 involución tímica y en 10 (28%) timoma (siete en estadio I de Masaoka y 3 en estadio II). No hubo complicaciones intraoperatorias, y 3 pacientes presentaron complicaciones en el postoperatorio: en uno aplasia medular, en otro reintubación en el postoperatorio inmediato por insuficiencia respiratoria transitoria de origen neuromuscular y, por último, un paciente presentó una crisis miasténica. Los pacientes con timoma en estadio II recibieron radioterapia posterior (50 Gy).

Resultados de seguimiento

Después de una mediana de seguimiento de 89 meses (17-149), el 22,8% de los pacientes estaba en remisión completa y el 97,1% había mejorado clínicamente. Valorando la respuesta al tratamiento según la clasificación de DeFilippi: 8 pacientes (22,8%) se encontraban en clase 1, ocho (22,8%) en clase 2, 18 pacientes (51,4%) en clase 3 y un paciente (2,8%) en clase 4. Según la mejoría en los grados de Osserman, 9 pacientes presentaban el grado previo a la cirugía, 12 habían mejorado un grado, 10 habían mejorado 2 grados, tres habían mejorado 3 grados y un paciente había mejorado 4 grados. Los resultados en los 10 pacientes en que se asociaban timoma son similares: dos se encontraban en remisión completa (20%) y nueve habían mejorado (90%).

Al evaluar las variables con supuesto valor pronóstico, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la respuesta al tratamiento (fig. 2).

Discusión

En la actualidad, está aceptado el valor de la timectomía en el tratamiento de la MG. Sin embargo, existen algunas controversias en esta cirugía, como la edad y el estadio en que se va a practicar la timectomía, el tratamiento preoperatorio que se va a realizar, la vía de abordaje y la amplitud de la resección quirúrgica.

Al comparar nuestros resultados con los de otras series bibliográficas publicadas, vemos que la relación mujer/varón y la presencia de anticuerpos positivos frente al receptor de la acetilcolina son similares a la mayoría de las series⁷. El rango y la mediana de edad son mayores que en la mayoría de las publicaciones^{5,8}, acercándose más a los resultados obtenidos por Frist et al⁹, lo que indica que varios pacientes de edad avanzada han sido incluidos en esta opción terapéutica. También,

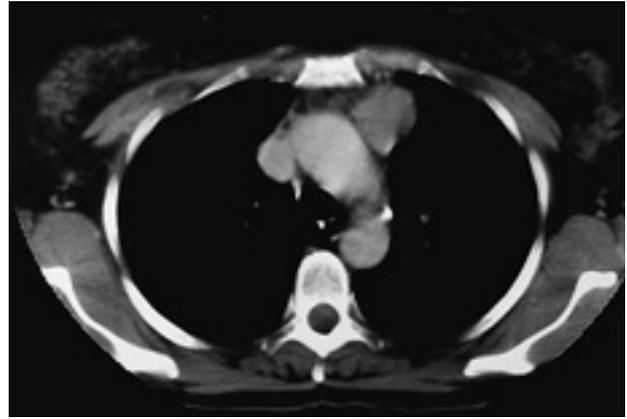


Fig. 2. Timoma. Ocupación de la celda tímica por una lesión nodular de densidad de partes blandas y consistencia homogénea.

como en la mayoría de las series bibliográficas, las enfermedades autoinmunes asociadas más frecuentemente a la MG fueron las alteraciones tiroideas (enfermedad de Graves-Basedow)^{3,7}, y el mayor porcentaje de pacientes intervenidos se encontraban en grado IIA de Osserman (57,1%)^{5,8}.

La presencia de timomas en pacientes con MG está en torno al 10-15%^{2,7}. Sin embargo, la mayoría de las series quirúrgicas presentan porcentajes más elevados, ya que la indicación quirúrgica está perfectamente establecida en este tipo de pacientes, pero todavía está en discusión si debe intervenir a los pacientes en grado I de Osserman, por lo que muchos pacientes con MG ocular no son vistos en los servicios quirúrgicos. El porcentaje de pacientes con MG que asociaban un timoma en nuestra serie fue del 28%, similar a la mayoría de las series quirúrgicas publicadas¹⁰⁻¹³.

Para algunos autores, la timectomía se reserva para pacientes con MG generalizada y edad inferior a 60 años, ya que en pacientes de mayor edad el análisis anatomopatológico evidencia habitualmente involución grasa y hay una morbimortalidad quirúrgica no desdeñable^{2,7,14}. Sin embargo, con los avances quirúrgicos, anestésicos, de preparación médica prequirúrgica y cuidado postoperatorio, estos riesgos han disminuido. Algunos autores como Monden et al¹⁵ y Tsuchida et al¹⁶ han publicado resultados similares tras timectomía en pacientes jóvenes y ancianos. Por tanto, creemos que en los pacientes ancianos la indicación quirúrgica se debe individualizar en cada caso.

Otro punto controvertido en la selección de los pacientes es si deben intervenir en grado I de Osserman. Los pacientes con MG ocular remiten espontáneamente en un 20% de los casos¹⁷. El resto permanecen en este estadio o evolución a formas generalizadas³. Además, los pacientes con MG ocular responden generalmente mal a los anticolinesterásicos y suelen tratarse con corticoides, y es necesario añadir, en algunos casos, inmunosupresores⁷. Debido a que los mejores resultados tras la timectomía se obtienen cuanto menor es el tiempo entre el diagnóstico y la cirugía^{5,18-20} y a la morbilidad que conlleva el tratamiento prolongado con corticoides,

algunos autores tienden a recomendar la timectomía en estadios iniciales^{19,20}. Así, el 23,5% de los pacientes intervenidos en la serie de Venuta et al¹⁸ y el 21% de la serie de Hatton et al⁸ se encontraban en grado I. En nuestro servicio, las dos timectomías que hemos realizado en este estadio estaban indicadas por la presencia de timomas en las tomografías axiales computarizadas (TAC) preoperatorias de ambos pacientes. Aunque no hemos realizado ninguna timectomía en pacientes con MG ocular pura sin timoma, en la actualidad queremos evaluar esta opción en un ensayo clínico.

En la preparación de los pacientes de riesgo (6 casos) se realizó plasmaféresis previa a la cirugía. Este tratamiento se aplicó a todos los pacientes en grado III de Osserman y a los que presentaban MG generalizada con clínica importante. No tenemos experiencia con el uso de altas dosis de gammaglobulina por vía intravenosa, a pesar de que para Ponseti et al⁷ es el tratamiento de elección en la preparación de pacientes en grados IIB, III y IV. De las 3 complicaciones postoperatorias descritas en nuestra serie, sólo un paciente presentó una crisis miasténica (2,8%), por lo que creemos que la plasmaféresis es un buen método para la preparación de los pacientes de alto riesgo.

En cuanto a la vía de abordaje y la técnica a realizar, nosotros hemos utilizado la esternotomía media, tanto completa como parcial, y la resección practicada ha sido la timectomía ampliada a la grasa mediastínica. En la bibliografía, según la importancia que se quiera dar a la cantidad de tejido a extirpar y a la estética del paciente, se han descrito diferentes tipos de abordaje. A través de una esternotomía media se puede realizar la timectomía clásica, donde se reseca exclusivamente el timo, o la timectomía ampliada, donde se reseca además la grasa mediastínica peritímica. Este es el abordaje más habitualmente utilizado en cirugía torácica^{2,7,8,21}. Debido a la presencia de restos tímicos cervicales y mediastínicos, Jaretzki et al²² proponen la timectomía máxima, en la que, combinando esternotomía media y cervicotomía, realizan una resección muy amplia que incluye timo, ambas pleuras mediastínicas, pericardio y grasa cardiofrénica, grasa de la ventana aortopulmonar y grasa cervical hasta el tiroides. Otros autores realizan la timectomía transcervical realizando la resección del timo y la grasa peritímica a través de una cervicotomía²³⁻²⁵. Últimamente, algunos autores han intentado un abordaje más estético y menos agresivo por videotoroscopia unilateral²⁶⁻²⁸ y otros, a través de cervicotomía más videotoroscopia bilateral²⁹. Los resultados publicados con los diferentes abordajes, exceptuando los realizados por videotoroscopia que están todavía en fase de estudio, son bastante similares^{7,10,13,22,23}. Nosotros, en espera de nuevos resultados a través de videotoroscopia, seguimos defendiendo la esternotomía, ya que la agresividad del abordaje es intermedia entre la timectomía máxima y la transcervical, presenta un porcentaje bajo de complicaciones y ofrece un campo adecuado para la extirpación del timo y grasa mediastínica.

Al comparar nuestros resultados con la media de los obtenidos en otras series (un 38% de remisiones completas y un 83% de mejorías)^{7,10,13,18,30}, obtenemos un ín-

dice de remisiones completas menor que la mayoría de ellas (22,8%); sin embargo, el índice de mejorías clínicas es superior (97,1%).

En las series bibliográficas revisadas los mejores resultados tras la timectomía se obtienen en mujeres jóvenes, con MG generalizada, presencia de anticuerpos contra el receptor de la acetilcolina, con un tiempo de evolución desde el diagnóstico a la cirugía menor de 2 años y que en el análisis anatomopatológico presentan hiperplasia tímica, obteniéndose los peores resultados en los pacientes que presentan timomas^{7-10,12,13,19,24}. En nuestra serie hemos realizado un estudio estadístico de todos estos factores con supuesto valor pronóstico, valorando la respuesta al tratamiento según la clasificación de DeFilippi⁵ y la mejoría en los grados de Osserman, sin demostrar diferencias estadísticamente significativas.

Conclusión

La timectomía es una opción terapéutica adecuada en el tratamiento multidisciplinario de los pacientes con MG y es el tratamiento de elección en los pacientes que asocian timomas. El porcentaje de complicaciones intra y postoperatorias es bajo, obteniéndose un índice elevado de mejorías clínicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Téllez Zenteno JF, Morales Buenrostro LE, Torre Delgadillo A. Patogénesis de la miastenia *gravis*. Rev Invest Clin 2000; 52: 80-85.
2. Trastek VF, Shields TW. Surgery of the thymus gland. En: Shields TW, editor. General thoracic surgery. Malvern: Williams and Wilkins, 1994; 134: 1770-1801.
3. López-Alburquerque T. Miastenia *gravis* y otras enfermedades de la unión neuromuscular. En: Bermejo Pareja F, editor. Neurología clínica básica. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, S.A., 1991; 19: 480-499.
4. Osserman Ke, Genkins G. Studies in myasthenia *gravis*: review of a twenty-year experience in over 1200 patients. Mt Sinai J Med 1971; 38: 497-537.
5. DeFilippi VJ, Richman DP, Ferguson MK. Transcervical thymectomy for myasthenia *gravis*. Ann Thorac Surg 1994; 57: 194-197.
6. Masaoka A, Moden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. Cancer 1981; 48: 2485-2492.
7. Ponseti JM, Espin E, Armengol M. Cirugía del timo. Miastenia *Gravis*. En: Caminero Luna JA, Fernández Fau L, editores. Manual de neumología y cirugía torácica. Madrid: Editores Médicos, S.A., 1998; 104: 1753-1778.
8. Hatton PD, Diehl JT, Daly BD, Rheinlander HF, Johnson H, Scharader JB et al. Transsternal radical thymectomy for myasthenia *gravis*: a 15-year review. Ann Thorac Surg 1989; 47: 838-840.
9. Frist WH, Thirumalai S, Doehring CB, Merrill WH, Stewart JR, Fenichel GM et al. Thymectomy for the myasthenia *gravis* patient: factors influencing outcome. Ann Thorac Surg 1994; 57: 334-338.
10. Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, Fukai I, Kondo S, Kobayashi M et al. Extended thymectomy for myasthenia *gravis* patients: a 20-year review. Ann Thorac Surg 1996; 62: 853-859.
11. Klein M, Granetzny A, Dabuen HP, Shulte HD, Gams E. Early and late results after thymectomy in myasthenia *gravis*: a retrospective analysis. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 47: 170-173.
12. Monden Y, Nakahara K, Nanjo S, Fujii Y, Matsumura A, Masaoka A et al. Invasive thymoma with myasthenia *gravis*. Cancer 1984; 54: 2513-2518.
13. Mulder DG, Graves M, Herrmann C. Thymectomy for myasthenia *gravis*: recent observations and comparison with past experience. Ann Thorac Surg 1989; 48: 551-555.

14. Hagen JA, Patterson GA. Surgery of myasthenia gravis. En: Pearson FG, editor. Thoracic surgery. Nueva York: Churchill Livingstone, 1995; 1511-1521.
15. Monden Y, Nakahara K, Fuji Y, Hashimoto J, Ohno K, Masaoka A et al. Myasthenia gravis in elderly patients. *Ann Thorac Surg* 1985; 39: 433-436.
16. Tschida M, Yamato Y, Souma T, Yoshiya K, Watanabe T, Aoki T et al. Efficacy and safety of extended thymectomy for elderly patients with myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1563-1567.
17. Oosterhuis HJ. The natural course of myasthenia gravis: a long term follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 1121-1127.
18. Venuta F, Rendina EA, De Giacomo T, Della Rocca G, Antonini G, Ciccone AM et al. Thymectomy for myasthenia gravis: a 27-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 621-625.
19. Monden Y, Nakahara K, Kagotani K, Fujii Y, Nanjo S, Masaoka A et al. Effects of preoperative duration of symptoms on patients with myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1984; 38: 287-291.
20. Nakamura H, Taniguchi Y, Suzuki Y, Tanaka Y, Ishiguro K, Fukuda M et al. Delayed remission after thymectomy for myasthenia gravis of the purely ocular type. *J Thorac Cardiovascular Surg* 1996; 112: 371-375.
21. Detterbeck FC, Scott WW, Howard JF, Egan TM, Keagy BA, Starrek JK et al. One hundred consecutive thymectomies for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 242-245.
22. Jaretzki A III, Penn AS, Younger DS, Wolff M, Olarte MR, Lavelle RE et al. "Maximal" thymectomy for myasthenia gravis. *Results. J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95: 747-757.
23. Cooper JD, Al-Jilaihawa AN, Pearson FG, Humphrey JG, Humphrey HE. An improved technique to facilitate transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1988; 45: 242-247.
24. Papatestas AE, Genkins G, Kornfeld P, Horowitz S, Kark AE. Transcervical thymectomy in myasthenia gravis. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 140: 535-540.
25. Bril V, Kojic J, Ilse WK, Cooper JD. Long-term clinical outcome after transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 1520-1522.
26. Mack MJ, Landreneau RJ, Yim AP, Hazelrigg SR, Scruggs GR. Results of videoassisted thymectomy in patients with myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 1352-1360.
27. Yim AP, Kay RL, Ho JK. Video-assisted thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis. *Chest* 1995; 108: 1440-1443.
28. Mineo TC, Pompeo E, Lerut TE, Bernardi G, Coosemans W, Nonfoni I. Thoracoscopic thymectomy in autoimmune myasthenia: results of left-sided approach. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1537-1541.
29. Novellino L, Longoni M, Spinelli L, Andretta M, Cozzi M, Faillace G et al. "Extended" thymectomy, without sternotomy, performed by cervicotomy and thoracoscopy technique in the treatment of myasthenia gravis. *Int Surg* 1994; 79: 378-381.
30. Maggi G, Casadio C, Cavallo A, Cianci R, Molinatti M, Ruffini E. Thymectomy in myasthenia gravis. Results of 662 cases operated upon in 15 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 1989; 3: 504-511.