

11234  
1 y 39



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina  
Unidad Estudios de Postgrado

*[Handwritten signature]*

**MIASTENIA OCULAR**  
Estudio retrospectivo 20 años

*M. Vera*

*[Handwritten signature]*

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**T E S I S**

Que para obtener el Grado de  
**Cirujano Oftalmólogo**

presenta

*Dra. Mabel Vera Pedro*



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N D I C E :

### AGRADECIMIENTOS.

I.	INTRODUCCION	1.
	A. HISTORIA	2.
	B. EPIDEMIOLOGIA	3.
	C. FISIOPATOLOGIA	3.
	D. CLASIFICACION	4.
	E. MANIFESTACIONES CLINICAS	5.
	F. ETIOLOGIA	6.
	G. DIAGNOSTICO	8.
	H. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	10.
	I. TRATAMIENTO	11.
II.	MATERIAL Y METODOS	18.
III.	RESULTADOS	19.
IV.	DISCUSION	32.
V.	CONCLUSIONES	35.
VI.	BIBLIOGRAFIA	37.

## MIASTENIA GRAVIS OCULAR

### INTRODUCCION.-

La Miastenia Gravis es un padecimiento de suma importancia para el Oftalmólogo General, ya que será él, quién por primera vez vea a estos pacientes, ya que la mayoría de ellos debutarán con manifestaciones Neurooftalmológicas y en un gran número se mantendrán como oculares exclusivamente sin progresar a afección sistémica. De aquí la necesidad de conocer la manera de presentación, las pruebas diagnósticas, tratamiento y respuestas al mismo.

La Miastenia gravis es una alteración Neuromuscular que se manifiesta por debilidad y fatigabilidad de los músculos voluntarios, particularmente de aquellos inervados por los núcleos motores del tallo cerebral, como son los oculares, masticatorios, faciales, deglución y linguales. Las características más sobresalientes son la debilidad durante una actividad continua, rápida recuperación de la fuerza con el reposo y una mejoría dramática de la fuerza posterior a la administración de anticolinesterásicos como la neostigmina.

## A. HISTORIA.-

Se afirma en la Historia de la Medicina que Thomas — Willis, en 1685, hace la descripción de una enfermedad que no — podría ser otra que la M. Gravis. Otros le dan el crédito a — Wilks (1877) de la primera descripción, y por haber notado que la médula estaba sin alteraciones, a diferencia de otros tipos de pa rálisis bulbar. La primera descripción completa fué la hecha por Erb (1878) <sup>1</sup>, quién clasificó la enfermedad como una parálisis bul bar sin lesiones anatómicas. Jolly en 1895 fué el primero en uti lizar el nombre de Miastenia Gravis, a la que agregó el término de pseudoparalítica, para indicar la falta de cambios estructurales en la autopsia. También fué Jolly quién originalmente demostró — que la debilidad muscular de los miasténicos podía ser reproducida por una estimulación continua de su nervio motor y que el músculo "fatigado" respondería entonces, recuperándose, después de la apli cación de fisostigmina.

La relación entre M. Gravis y el t<sub>imo</sub> fué hecha por Laquer y Weigert en 1901, y en 1949 Castleman y Norris <sup>2</sup>, describieron en detalle los cambios patológicos en la glándula.

En 1905 Buzzard publica un análisis clínico-patológico — detallado, comentando sobre la relación de las anomalías tímicas por la infiltración de linfocitos en el músculo. También com entó de la relación de la M. gravis con la enfermedad de Graves y con la enfermedad de Addison, las cuáles se consideran de origen autoinmune. En 1960 Simpson y Nastuk <sup>3</sup>, lanzan la teoría de que un mecanismo autoinmune debe ser operativo en la M. gravis. Final mente en 1973 Patrick y Lindstrom <sup>4,5</sup>, Lennon, Lambert y Engel <sup>6</sup>, crearon una forma experimental de M. gravis y mostraron que el me canismo del bloqueo en la transmisión neuromuscular es debida a — anticuerpos al receptor de substancia en la placa terminal.

## B. EPIDEMIOLOGIA.-

La prevalencia de la Miastenia gravis se ha considerado que es variable según el estudio, siendo de 1 en 10,000 hasta 1 - en 50,000 de la población.

La enfermedad puede comenzar a cualquier edad, pero el inicio en la primera década o después de los 70 años es rara; la edad pico de inicio es entre los 20 y los 30 años. Por debajo de la edad de 40 años, las mujeres son afectadas de dos a tres veces más frecuentemente que los hombres, mientras que más tarde, la incidencia es casi la misma para ambos sexos. De los pacientes con timomas, la mayoría son mayores de 50-60 años, y los hombres son más numerosos.

## C. FISIOPATOLOGIA.-

Para comprender la fisiopatología del defecto en la M. gravis, es necesario el conocimiento de los eventos básicos en la transmisión Neuromuscular. La Acetilcolina, es el transmisor natural, es sintetizado principalmente en las terminaciones nerviosas motoras y almacenado en vesículas. La neurotransmisión se inicia con la liberación del contenido de las vesículas<sup>7</sup>. Los lugares de liberación están localizados directamente opuestos a las áreas de mayor concentración de los receptores de Acetilcolina en las membranas post-sinápticas<sup>8</sup>, por lo tanto minimizando la distancia que el transmisor debe viajar para alcanzar al sitio receptor. Cuando la Acetilcolina se combina con su receptor, un incremento transitorio de la permeabilidad al Na y K se lleva a cabo, resultando en una despolarización eléctrica. Se lleva a cabo un potencial de membrana que es propagado a lo largo de la membrana

muscular, y el potencial de acción en turno inicia la secuencia de eventos que llevan a la contracción muscular.

Bajo circunstancias normales el número de interacciones acetilcolina-receptor que ocurre en la respuesta al impulso nervioso es más del necesario para llevar a cabo un potencial de acción. El exceso es nombrado "margen de seguridad" de la transmisión neuromuscular. Cualquier cambio que reduzca la probabilidad de interacción y por lo tanto el margen de seguridad puede resultar en falla de la transmisión neuromuscular.

Se ha visto que en los músculos de pacientes con Miastenia muestran un 70-89% de reducción en el número de receptores de acetil-colina por unión neuromuscular en comparación con músculos control<sup>9</sup>.

#### D. CLASIFICACION.;

- I. Miastenia Ocular solamente. 17,18
- II A. Miastenia moderada,ente generalizada cpm sogmps pcifiares;
- II B. Miastenia moderadamente severa generalizada, afección bulbar y ocular moderada.
- III. Miastenia severa, aguda, con complicaciones bulbares y -respiratorias. Se requiere traqueostomía.
- IV. Miastania severa, tardía, usualmente se desarrolla a partir de otros grupos dentro de 2 años.

## E. MANIFESTACIONES CLINICAS.-

La característica clínica más específica en la M.G. es la debilidad o fatiga neuromuscular. La actividad persistente o repetida de un grupo muscular lleva al agotamiento de su poder contráctil, provocando una paresia progresiva. El reposo restaura la fuerza, al menos parcialmente.

El inicio es generalmente insidioso, pero existen ejemplos de un desarrollo rápido, algunas veces desencadenado por un factor emocional, o por una infección (usualmente respiratoria). Los síntomas pueden aparecer por vez primera durante el embarazo o en el puerperio, o posterior a medicamentos utilizados durante la anestesia.

Usualmente los músculos de los ojos, y algunas veces - los de la cara, mandíbula, garganta y cuello, son los primeros que se afectan y en casos excepcionales, se inicia en las extremidades. Sin embargo conforme la enfermedad avanza, se pueden involucrar o tros músculos.

La especial vulnerabilidad de ciertos músculos en la - M.G. es lo que nos da el modo de presentación clínica. En más del 90% de los casos el músculo elevador o los extraoculares se encuentran afectados. La parálisis ocular y la ptosis son usualmente - acompañados de debilidad del cierre del ojo (orbicularis oculi). - Los músculos faciales, masticatorios y de la deglución y habla son los siguientes más frecuentemente afectados. Los músculos flexo- res del y extensores del cuello y los del hombro, y los flexores - de la cadera son menos frecuentemente involucrados. Sin embargo, en los estadios más avanzados, todos los músculos, incluyendo el - diafragma, músculos abdominales e intercostales, y aún los esfínte- res externos de la vejiga y del intestino.

La ptosis y la diplopia intermitente son las principales molestias.

El curso de la enfermedad es extremadamente variable. - La diseminación de un grupo muscular a otro ocurre rápidamente en algunos, pero en otros la enfermedad permanece sin cambios por meses antes de progresar, y en algunos permanecerá ocular exclusivamente. Pueden existir remisiones sin explicación de las mismas, - pero ésto ocurre en menos de la mitad de los casos y raramente son mayores de un més o más. Si la enfermedad remite por un año o más y entonces recurre, tiende a ser progresivo. El peligro de muerte en M.G. es mayor en el primer año después del inicio de la enfermedad. Un segundo período de peligro es de los 4-7 años después del inicio. Posterior a éste tiempo la enfermedad tiende a estabilizarse. La mortalidad se relaciona principalmente a complicaciones respiratorias (infecciones, aspiración). Cuando la M. es ocular exclusivamente, observado en los adultos varones principalmente, tiene buen pronóstico.

#### F. ETIOLOGIA.

El establecimiento de un mecanismo inmunológico operativo en la unión neuromuscular, es ciertamente uno de los hallazgos más importantes en el campo de la miología de la última década. - Casi accidentalmente fué descubierto por Patrick y Lindstrom que la inmunización repetida de conejos con proteína receptora de ACh, causaba debilidad muscular, quien Lennon reconoció como que era - similar a la M.G. En colaboración con Lambert y Engel, también se demostró que la M. inducida experimentalmente tenía propiedades - clínicas, farmacológicas y electrofisiológicas idénticas a la M.G. humana, y que los anticuerpos marcados se unían a los sitios receptores. También se demostró que los anticuerpos humorales a las - proteínas receptoras podrían transferir la debilidad miasténica a

los animales normales y que la debilidad, así como las anomalías fisiológicas, podían ser revertidas con la administración de medicamentos anticolinesterásicos. Los anticuerpos contra los receptores de Ach fueron encontrados en 90% de los pacientes con M. G., y también en los R.N. con M. G. neonatal.

Sin embargo, los niveles de anticuerpos en la sangre no se correlacionan con la severidad de la Miastenia, lo cual Lennon explica como un hecho de heterogenicidad y especificidad del antígeno para los receptores de Ach. Es de interés que Lambert y Engel han encontrado dos nuevos tipos de Miastenia que responden a los anticolinesterásicos. Tales casos pueden ser congénitos o de duración toda la vida y tienden a ser familiares. No existen anticuerpos receptores en la membrana post-sináptica. En una de las enfermedades reportadas por Engel existe una depleción de Ach en las placas terminales y se demuestra un potencial de acción repetitivo cuando el músculo es estimulado. En la otra, el receptor de membrana parece ser anormal. Estas nuevas enfermedades son formas no inmunológicas de miastenia y caen más en la categoría - del S. de Eaton-Lambert.

Pero la evidencia de un mecanismo autoinmune como responsable de las alteraciones del músculo en la mayoría de los casos - con M. gravis, no se discute. Lo que se desconoce es qué estimula la producción de éstos anticuerpos y en donde se forman. Lennon ofrece una hipótesis atractiva. Propone que el sitio de la enfermedad es en el timo, en donde se conoce existen células miogénicas. Un virus con tropismo para las células tímicas que tienen receptores de Ach pueden dañar tales células e inducir la formación de - anticuerpos. Los cuáles pueden tener al mismo tiempo potencial para la oncogénesis, incluyéndose aquí el 10% de los pacientes miasténicos con tumores tímicos. La pérdida de la tolerancia inmune, que es lo básico a todas las enfermedades autoinmunes se desconoce.

## G. DIAGNOSTICO.-

En los pacientes que presentan la facies típica de miastenia -ptosis palpebral, una boca relativamente inmóvil, una quijada que cuelga y sostenida por la mano-, el diagnóstico difícilmente pasa desapercibido. Sin embargo, solamente una minoría de los pacientes se presentan en éste estadio de la enfermedad. La ptosis, diplopia, la dificultad para hablar o deglutir, o la debilidad de las extremidades son al inicio moderadas e inconstantes. - El hallazgo de que la actividad sostenida de los músculos craneales pequeños resultan en debilidad (p. ejem. aumento de la caída - de los párpados mientras se mira al techo durante 2-3 min) y la - contracción se mejora después de un breve descanso, es diagnóstico, aún en los estadios iniciales de la enfermedad.

Existen las pruebas diagnósticas, farmacológicas, laboratoriales y las electromiográficas (EMG) <sup>17,21</sup>

a) Prueba del Edrofonio (Tensilón).- Se aplican 10 mgs (1 ml) IV. Inicialmente 2 mg (0.2 ml) se inyectan, y si la dosis es tolerada, los otros 8 mg (0.8 ml) se inyectan después de 30 seg. El efecto clínico se obtiene a los 30-60 seg y dura de 4-5 min, - Una prueba positiva consiste en la mejoría objetiva de la contracción muscular y la mejoría subjetiva por el paciente. Existe peligro (raro) de fibrilación ventricular y de paro cardiaco.

Esta prueba también es de ayuda en determinar si la debilidad es debida a una crisis colinérgica (sobredosis de neostigmina). En ésta última condición, no existe mejoría con el Tensilón; en su lugar, la debilidad se incrementa, y pueden existir fasciculaciones en los ojos y cara. La prueba es mejor hecha a las 2 horas después de la última dosis de neostigmina o piridostigmina.

b) Prueba de la Neostigmina.- Es inyectado una dosis de 1.5 mg IM. Se debe disponer de sulfato de atropina (0.6 mg) para contrarrestar los efectos muscarínicos (náusea, vómito, sudoración, salivación). El medicamento se puede dar IV en una dosis de 0.5 mg pero entonces debe siempre ser precedido por atropina para evitar el peligro de fibrilación ventricular y paro cardíaco. La mejoría objetiva y subjetiva sucede a los 10-15 min y alcanza su pico a los 30 min, durando por 2-3 hs. La prostigmina oral, 15 mg — c/4 hs., también puede ser dada como prueba diagnóstica.

Una prueba negativa no excluye el diagnóstico de Miastenia Gravis.

c) Prueba del Curare.- Solamente cuando el diagnóstico es incierto después de la administración de prostigmine o edrofonio se debe considerar ésta prueba, y solamente en un Hospital en donde la asistencia respiratoria pueda ser dada. La dosis curarizante en personas normales es de 3 mg de d-tubocurarina por 18 Kg. Solamente el 2% de ésta dosis se da IV al paciente en quién se — sospecha miasténico; si no existe dificultad respiratoria en 5 — min, entonces el 5% de la dosis se inyecta. Un incremento definitivo en la debilidad a ésta baja dosis indica ya sea Miastenia G. o el S. de Eaton-Lambert.

d) Medición de Ac receptores en sangre.- De las pruebas laboratoriales, la de mayor utilidad es la medición de anticuerpos para medición de anticuerpos contra receptores en sangre. Esta — es muy sensitiva, pero solo pocos laboratorios están preparados — para hacerla.

e) Pruebas Electromiográficas (EMG)<sup>22,23</sup>.-- La prueba de Jolly se efectúa en la práctica, estimulando el nervio del músculo deltoides (nervio circunflejo), nervio cubital o mediano a una velocidad de 3 por segundo, mientras que los potenciales de acción musculares son recogidos por electrodos de superficie colocados sobre los músculos apropiados. Se observa una rápida reducción del potencial de acción muscular evocado durante la estimulación repetitiva (respuesta de decremento) y se puede revertir ésta respuesta por la neostigmina o el edrofonio. Se ha encontrado una respuesta de decremento en 95% de los pacientes con M.G., si se prueban 3 o más músculos diferentes.

#### H. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.-

El cuadro No. 1 muestra las principales entidades para hacer diagnóstico diferencial con la M. Ocular. Quizás el parámetro principal para diferenciarla de una Oftalmoplegia supranuclear progresiva (Steel-Richardson-Oszewski)<sup>24</sup>, es el hecho de que en ésta última, al pedirle al paciente que fije en un objeto y nosotros realizar movimiento pasivo de la cabeza, los ojos seguirán fijos en el objeto. Además éste último cursa con otras alteraciones como demencia, disrtria, rigidez tónica del cuello y tronco superior. El diagnóstico diferencial entre Miopatía ocular (enf. de Von Graefe) y la M. gravis ocular pura, es que la miopatía rara vez cursa con diplopia a pesar de la afección severa de los músculos extraoculares, y nunca presenta respuesta a los anticolinesterásicos y/o esteroides. En cuanto a la tirotoxicosis, encontraremos que en ésta última existen alteraciones sistémicas como taquicardia, intolerancia al calor, exoftalmos, etc...

C U A D R O N O . . 1

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

	MIASTENIA GRAVIS	OFT. S. PROG. (Steele R. O.)	MIO. OCULAR (Von Graefe)	TIROTOXICOSIS
EDAD	2a-3a	6a	3a	2a-3a
SEXO	40 F	M	F=M	F
DIPLOPIA	+++	+++	-	+
PTOSIS	++++	++++	+++	-
O. MUSC.	++	++	++	-
O. SIST.	-	+++	-	+++
ETIOLOGIA	Ab R.M.	-	-	Ab Tir.
R. ANTICOL	+/-	-	-	-

## I. TRATAMIENTO.-

El tratamiento <sup>25,26</sup> de ésta enfermedad incluye el uso cuidadoso de dos grupos de medicamentos, los anticolinesterásicos y los corticosteroides, y/o timectomía, inmunosupresores y plasmaféresis.

a) Anticolinesterásicos.- Los agentes anticolinesterásicos continúan siendo el tratamiento de primera línea para la mayoría de los pacientes con Miastenia. El Bromuro de Piridostigmina es el medicamento oral más ampliamente utilizado; su efecto inicia dentro de los 10-30 minutos, alcanza su pico de acción como a las dos horas, y termina su acción aproximadamente a las cuatro horas. Un método relativamente simple para determinar los niveles sanguíneos de piridostigmina con cromatografía con gas ha sido recientemente descrito<sup>27</sup>. Sin embargo, a menos que el método se pueda efectuar en la mayoría de los centros, y que muestre ser clínicamente útil, la dosis correcta debe determinarse empíricamente. - El horario de la dosis debe ajustarse para evitar fluctuaciones en la fuerza y para anticipar períodos de mayor necesidad o de mayor debilidad. Dosis excesiva de anticolinesterásicos pueden causar aumento de la debilidad <sup>17</sup>, y han mostrado tener efectos adversos en la unión neuromuscular similares a los de la miastenia por sí misma, incluyendo una disminución de los receptores disponibles para la acetilcolina <sup>9</sup>.

Aunque con los anticolinesterásicos se benefician la mayoría de los pacientes miasténicos, la mejoría es a menudo insuficiente para permitir el regreso a las actividades diarias. En ta les casos, se requieren de otras medidas terapéuticas.

b) Conticoides.- Existe gran evidencia clínica sobre la utilidad de los esteroides en el tratamiento de la miastenia. En varias series reportadas durante los últimos 10 años, la mejoría clínica ha sido notada en 70-100% de los pacientes, con buenos a -- excelentes resultados en el 63-100%. Sin embargo, el tratamiento con esteroides no carece de complicaciones; para mantener los efectos benéficos; el tratamiento debe ser continuado indefinidamente<sup>28</sup>, resultando en un incremento de la frecuencia de los efectos colaterales.

Indicaciones: El tratamiento esteroideo debe considerarse para cualquier paciente miasténico quién no se ha controlado satisfactoriamente de su debilidad con los medicamentos anticolinesterásicos. También es fuertemente recomendado para pacientes timectomizados. Los esteroides han producido resultados favorables en los pacientes con todos los grados de afección muscular, -- desde la miastenia ocular pura<sup>29</sup>, hasta las alteraciones respiratorias severas que requieren ventilación artificial<sup>28</sup>.

Una indicación importante incluye la falla para responder adecuadamente a la timectomía o el rehusamiento a la misma por el paciente quien no se controla satisfactoriamente con los anticolinesterásicos. Se recomienda también para el control después de -- la remoción quirúrgica en los pacientes con timoma, debido a que se ha reportado aumento en la sobrevida de los pacientes miasténicos así tratados.

Los pacientes más viejos, especialmente los varones, son considerados buenos candidatos para el tratamiento esteroideo, ya que responden particularmente bien a éste modo de terapia.

También ha sido recomendado en conjunción con la timectomía, ya que los efectos de la timectomía a menudo son retardados, la miastenia puede controlarse más rápidamente con la adición de terapia esteroidea. En las bases teóricas, las acciones inmunosupresoras de los esteroides pueden trabajar sinérgicamente con las de la timectomía.

**Contraindicaciones:** Las relativas contraindicaciones para el tratamiento esteroideo en la miastenia gravis son las mismas que para cualquier tratamiento prolongado con esteroides. Incluyen la presencia de diabetes, hipertensión, o infección crónica, aunque esos problemas pueden usualmente ser controlados médicamente si se necesitara.

**Inicio del tratamiento:** Cuando el tratamiento se inicia con altas dosis de esteroides (ejem 50-100 mgs de prednisona), existe exacerbación de la debilidad temprana en el curso del tratamiento en 80 % de los pacientes. Para evitar éste problema, — Sybold y Drachman recomiendan tratamiento inicial con dosis relativamente pequeñas (ejem 25 mgs de prednisona) e incrementarla gradualmente <sup>30</sup>.

**Ajuste de la dosis de esteroides:** Diariamente y régimen alterno. Se inicia en los estadios del tratamiento con la administración diaria. Después de que se ha logrado una mejoría adecuada, la dosis es gradualmente cambiada hasta que la dosis de mantenimiento sea en días alternos para minimizar los efectos colaterales. Un ligero incremento de la debilidad puede ocurrir en el día "libre", pero éste problema puede ser aliviado con la adición de una pequeña dosis de prednisona <sup>28</sup>.

Manejo de anticolinesterásicos durante la terapia esteroidea: Los medicamentos anticolinesterásicos deben ser regulados conforme se necesite durante la terapia esteroidea. La sugerencia de que todos los anticolinesterásicos fueran suspendidos antes de la administración de esteroides ha sido abandonada; éste método de tratamiento no sería posible en muchos pacientes, ya que el suspender los anticolinesterásicos podría resultar en un incremento peligrroso de la debilidad. Más tarde, conforme el paciente mejora con la terapia esteroidea, la necesidad de anticolinesterásicos usualmente disminuye.

Efectos Colaterales: Son los mismos que los de otros padecimientos que requieren tratamiento esteroideo prolongado. - El horario de días alternos minimiza tales efectos, pero pueden - existir formación de catarata, osteoporosis, hiperglicemia, retención de líquidos, acné, sangrado gastrointestinal y resistencia - disminuida para las infecciones oportunistas en cierto número de - pacientes.

Mecanismo terapéutico: El mecanismo preciso de la acción de los esteroides en la miastenia gravis no se ha establecido. Estudios experimentales han demostrado que ejercen ciertas influencias directas en la transmisión neuromuscular <sup>31</sup>. Se conoce que los esteroides ejercen una acción supresora a muchos niveles del sistema inmune. Se ha demostrado que disminuyen el tamaño del timo y que reducen la población de linfocitos, en especies sensibles, y en la M.G. disminuyen la reactividad antireceptora de - los linfocitos periféricos.

c) Timectomía.- Los reportes iniciales de Schumacher y Roth, sugirieron que la remoción del timo podría ocasionar mejoría clínica de los pacientes con MG. Estas observaciones han sido confirmadas por resultados de series de casos tratados quirúrgicamente, con mejoría ocurriendo en 57-86% de los pacientes, y "remisión" en 20-36% <sup>32</sup>.

Indicaciones: La indicación más ampliamente aceptada para la timectomía en M.G. es la presencia de un timoma, ya que el tumor debe usualmente ser removido para prevenir su dispersión. También se ha recomendado en pacientes que no responden al tratamiento médico, incluyendo los agentes esteroideos; mientras que otros recomiendan la timectomía en todos los pacientes con miastenia generalizada.

La mejoría puede lograrse tanto en 1 como 10 años, y muchos pacientes continuarán requiriendo medicamentos anticolínicos terápicos o esteroideos (o ambos) después de la timectomía.

d) Agentes Inmunosupresores.- Los agentes inmunosupresores han sido utilizados de una forma limitada en los pacientes con M.G. La azatioprina o la 6-mercaptopurina han demostrado ser de utilidad en el 80-89% de los casos <sup>33</sup>, a menudo después de un tratamiento poco exitoso con prednisona y timectomía. Las desventajas de la terapia prolongada con inmunosupresores incluye el riesgo de la depleción de la médula ósea, la disminución de la resistencia para las infecciones y especialmente la ocurrencia tardía de neoplasias <sup>34</sup>.

Otras medidas que depleten los anticuerpos, tales como la plasmaféresis <sup>35</sup> han sido utilizados con éxito en un pequeño número de pacientes. El éxito de éstas medidas apoya el concepto del proceso autoinmune humoral en la Miastenia gravis.

PLAN DE TRATAMIENTO: 26

I. Tratamiento Inicial.

- A. Establecer un diagnóstico definitivo.
- B. Tratar con anticolinesterásicos (piridostigmina)  
Ajustar la dosis para obtener efectos óptimos
- C. Si los resultados no son satisfactorios, considerar la timectomía o los esteroides.

II. Timectomía

A. Indicaciones:

1. Timoma
2. M. generalizada que no se ha controlado satisfactoriamente con los medicamentos anticolinesterásicos.
  - a. Pacientes 50 años de edad
  - b. Esperar el tiempo suficiente para excluir una remisión espontánea temprana (usualmente 6-12 meses después del inicio de la Miastenia)
- B. Preparación preoperatoria: si la operación sería de riesgo - debido al estado del paciente, dar un curso de esteroides - hasta que la condición sea satisfactoria
- C. Abordaje quirúrgico. Esternotomía mediana. Debe ser hecha en Instituciones con facilidades y experiencia para el manejo postoperatorio de pacientes timectomizados.

III. Corticoterapia

A. Indicaciones:

1. Después de timectomía para timoma invasivo
2. En cualquiera de los siguientes pacientes que no se hayan controlado con los medicamentos anticolinesterásicos
  - a. Grupo de edad mayor de 50 años
  - b. Rechazo de timectomía
  - c. Estado post-timectomía
  - d. Miastenia Ocular pura

**B. Método:**

1. Ajuste óptimo de los anticolinesterásicos.
2. Comenzar con la administración diaria de una pequeña dosis (ejem de 12-50 mgs de prednisona) e incrementar gradualmente hasta una respuesta óptima o hasta tolerancia máximo usualmente de 50-60 mg de prednisona/día)
3. Cambiar gradualmente al horario de días alternos
4. Mantener la dosis óptima hasta que la mejoría alcance su máximo (usualmente de 6-12 meses)
5. Disminuir muy gradualmente; establecer la dosis mínima - necesaria de mantenimiento
6. Observar con suma precaución para efectos colaterales
7. Los medicamentos anticolinesterásicos deben disminuirse cautelosamente, conforme se tolere

**IV. Medicamentos Inmunosupresores:**

Reservado para pacientes poco usuales resistentes a la timectomía y esteroides.

## II. MATERIAL Y METODOS.

El material consiste en el estudio retrospectivo de pacientes del Servicio de Neurología y Neuroftalmología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de la S.S.A., incluyendo en los mismos a pacientes del Hospital Oftalmológico de Nstra. Sra de la Luz que fueron enviados para su manejo.

El estudio comprende los pacientes vistos durante 22 - años, de 1964-1986.

El protocolo de estudio incluyó 80 pacientes, a los cuáles se les efectuó Historia clínica completa, exámen de laboratorio y radiológico rutinario, pruebas de funcionamiento tiroideo, - estudio electromiográfico (prueba de Jolly); en los últimos años tomografía computada de mediastino con objeto de descartar lesiones tímicas (timomas e hiperplasia), y en algunos pacientes con - diagnóstico diferencial difícil de padecimientos miopáticos, se - efectuó biopsia muscular.

De los 80 pacientes estudiados, 17 pacientes presentaban Miastenia Ocular pura, de los cuáles se analizó edad, sexo, tiempo de evolución del padecimiento, ojo afectado más frecuentemente, músculos extraoculares mayormente afectados. Estudios laboratoriales, tratamiento recibido, tiempo de control, resultados obtenidos.

### III. RESULTADOS.-

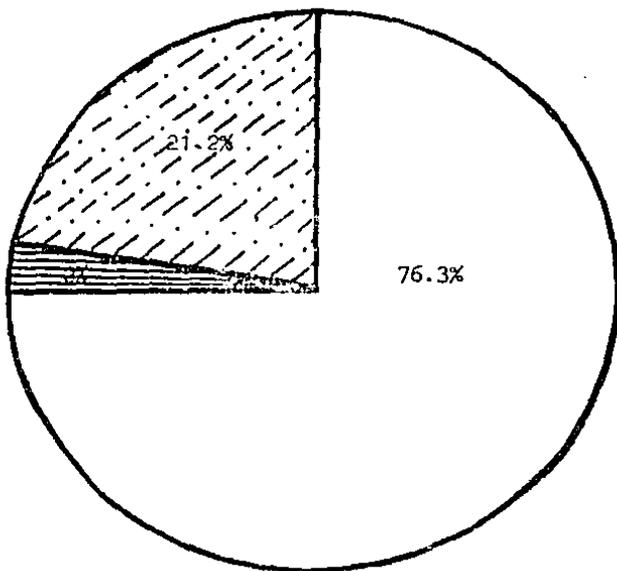
De los 80 pacientes estudiados que presentaban Miastenia gravis, como se muestra en el esquema No. 1, 17 de ellos (21.2%) - tenían Miastenia Ocular Pura. Dos de estos pacientes no presentaron afección ocular (2.5%) en ningún momento en su padecimiento, y el resto de los pacintes (76.3%) presentaban Miastenia generalizada. A diferencia de la Literatura en donde se menciona que han en contrado que un 6-10% de los pacientes con Miastenia Ocular no progresan a M. generalizada, nosotros encontramos en éste estudio que un 21.2% de nuestros pacientes permanecieron como M. Ocular, y és to puede ser debido a que en los últimos años se han enviado pa-cientes de Hospitales Oftalmológicos con alteraciones oculares exclusivamente que han permanecido como tales.

En cuanto al sexo, se encontró un predominio del sexo - femenino sobre el masculino en pacientes con M. gravis generalizada, como se muestra en la Fig. 1, siendo de 57.5% para el femenino y de 42.5% para el masculino. En cuanto a la Miastenia Ocular pura, encontramos un predominio del sexo masculino (58%) sobre el femenino (41%).

Por grupos de edades, se encontró un pico en la segunda y tercera década de la vida (fig. 2), encontrando 19 pacientes con edades comprendidas entre 11 y 20 años de edad; y 20 pacientes entre los 21 y 30 años de edad, constituyendo ambos el 48.7% del total de pacientes estudiados. La menor incidencia la encontramos en la primera década y en la séptima década (2 pacientes).

ESQUEMA NO. 1

Porcentaje de afección ocular en la Miastenia Gravis.



MIASTENIA GENERALIZADA

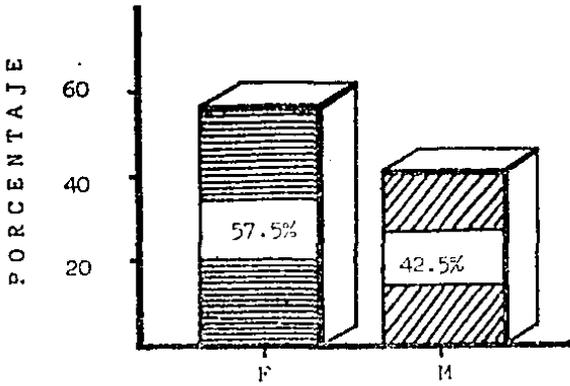


MIASTENIA OCULAR PURA

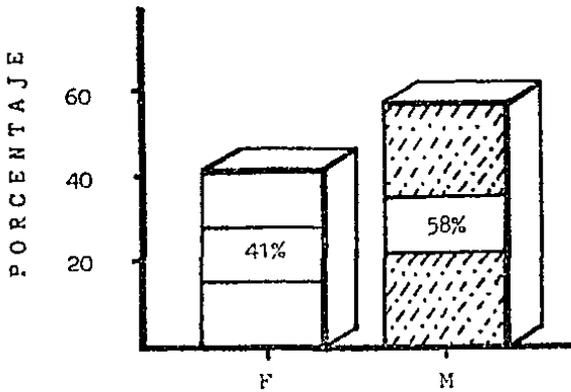


MIASTENIA SIN AFECCION OCULAR





MIASTENIA GRAVIS GENERALIZADA



MIASTENIA GRAVIS OCULAR

FIG. 1. Afección por Sexo en la Miastenia gravis generalizada y Miastenia Ocular pura.

### GRUPOS POR EDAD

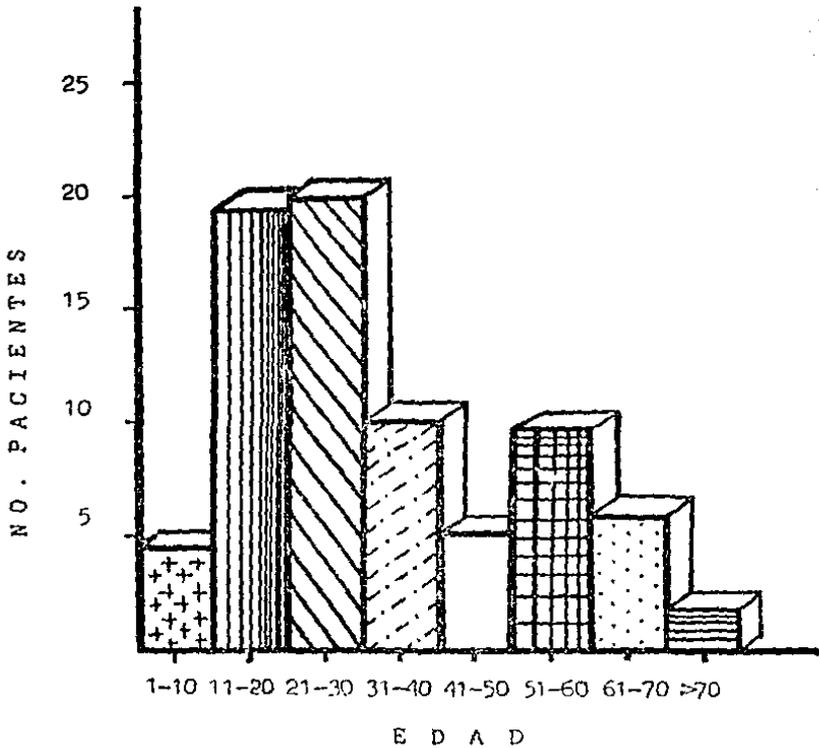


FIG 2.- Grupos por edades de Miastenia Gravis. Se puede apreciar en la gráfica que el pico de incidencia se encuentra en la segunda y tercera década.

En cuanto a la Miastenia Ocular pura (Fig 3), el pico de incidencia más alto fué en la 3a y 5a décadas. El paciente más joven dentro del estudio tenía 4 años y el mayor 69 con un promedio de 36.5 años. No se encontró a ningún paciente en la cuarta década. Los pacientes comprendidos entre la 3a y 5a década constituyeron el 70% del total de pacientes con M. Gravis Ocular.

La manifestación inicial de la Miastenia fué ocular en el 67% de los casos, pero existió afección ocular en algún momento de la enfermedad en 31% más. Solamente en 2% de los pacientes no existió ninguna afección ocular. En 31 pacientes (Fig. 4) se inició como manifestación ocular en un principio que pasó a generalizada posteriormente. En 25 pacientes inició con afección sistémica que más tarde tuvo afección ocular. En 5 pacientes la presentación de sintomatología fué simultánea. 17 pacientes presentaron afección ocular exclusivamente durante el transcurso de la enfermedad, y 2 pacientes afección sistémica excluyendo cualquier síntoma ocular. De los pacientes con manifestaciones oculares como síntoma principal, 88% presentaron manifestaciones sistémicas en menos de 1 año. Los pacientes que habían iniciado con afección sistémica, presentaron en un 70% afección ocular en menos de 1 año.

El tiempo de evolución en el momento de presentarse a la consulta ( fig 5), fué dentro de los 6 primeros meses en un 47% (8 casos). 4 pacientes se presentaron de 7-12 meses. Dos pacientes entre 1-2 años y dos pacientes entre 2-5 años. Solamente un caso se presentó a los 15 años de haber iniciado su sintomatología. El tiempo promedio de inicio de sintomatología y presentación a atención médica fué de 7.5 meses.

### GRUPOS POR EDAD

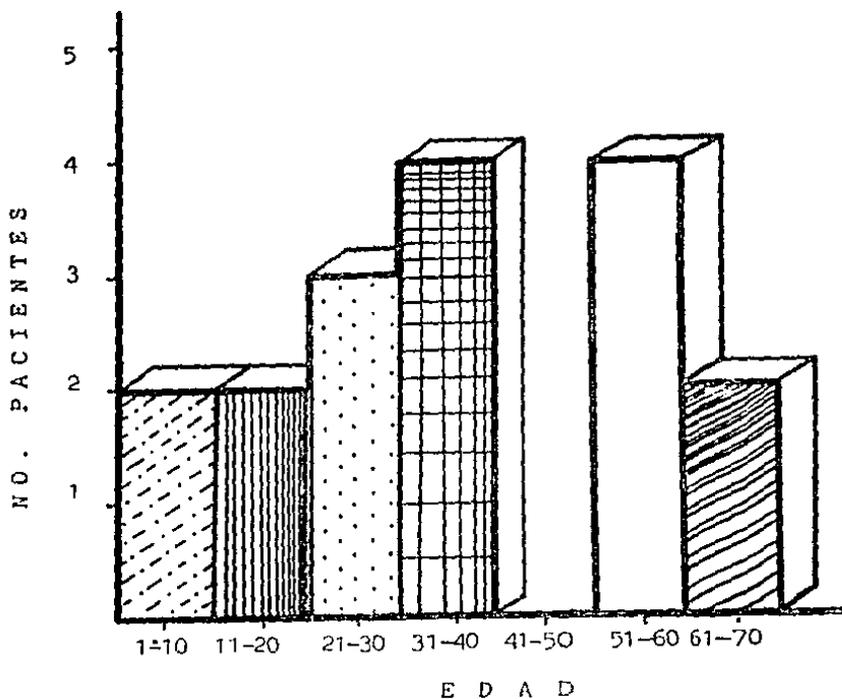


FIG. 3. Grupos por edades de Miastenia Ocular pura. Se puede apreciar que la incidencia mayor se encuentra entre la 3era y 5a década.

### MANIFESTACION INICIAL DE MIASTENIA

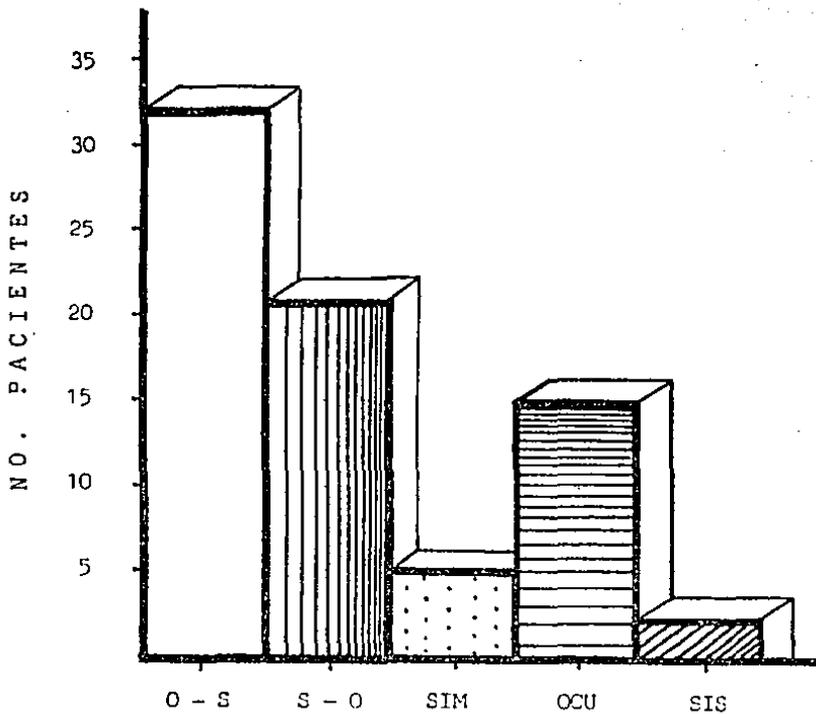


FIG. 4.- Se puede apreciar en el esquema los pacientes que iniciaron con manifestación ocular y más tarde afectación sistémica (31), o visceversa (25), pacientes con presentación simultánea (5), ocular pura (17), y sistémica pura (2).

### TIEMPO DE EVOLUCION

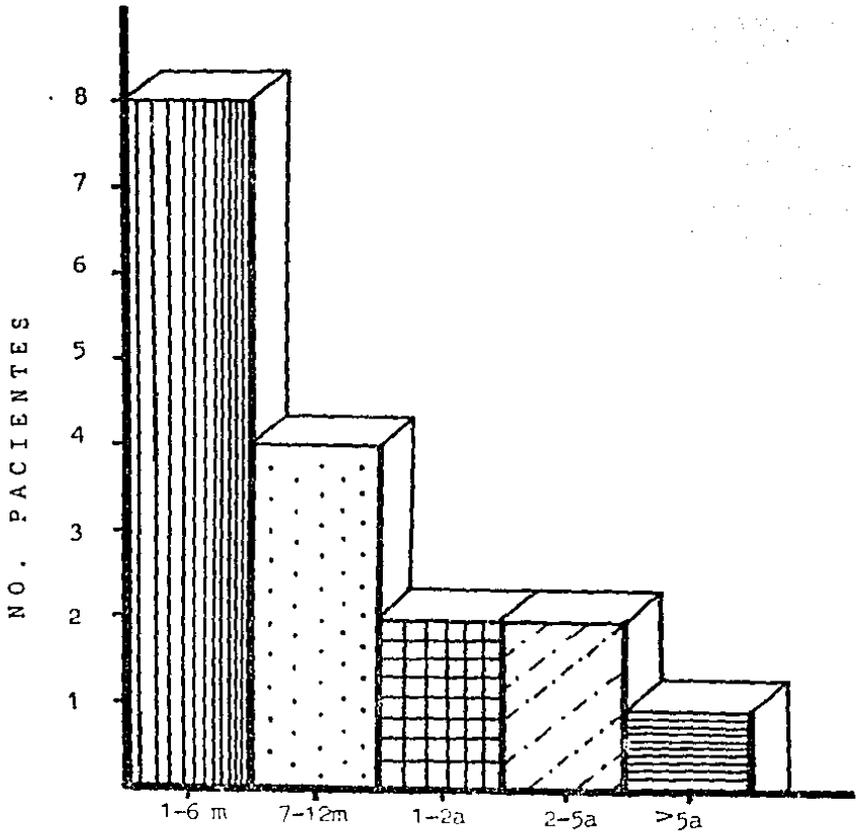


FIG. 5.- Tiempo de evolución desde el inicio de la sintomatología y presentación a la consulta.

Las manifestaciones oculares más comunes de la M. gravis fueron: la Ptosis bilateral, que se presentó en 17 casos, representando el 100% de los casos (Tabla No. 1), diplopia en 17 casos — (100%). De los músculos extraoculares, los más afectados fueron el recto medio en 6 casos (35%); el recto externo en 5 casos (29%); recto superior en 3 casos (17.6%); el recto inferior y oblicuo superior se vieron afectados cada uno en 1 caso (6.6%). En algunos casos (5), se encontró limitación completa de alguno de los ojos — (29%).

T A B L A N O . 1

MANIF. OCULARES	NO. CASOS	PORCENTAJE
PTOSIS	17	100%
DIPLOPIA	17	100%
RECTO EXT	5	29%
RECTO MEDIO	6	35%
RECTO SUP	3	17%
RECTO INF	1	6%
OBL. SUP	1	6%
LIM. COMPLETA	5	29%

De las pruebas diagnósticas (Tabla No. 2), la prueba - con anticolinesterásicos, tanto con el Cloruro de Edrofonio (Ten silón), como con la Prostigmina, fué positivo en 15 pacientes y - negativo en dos. Se les efectuó tomografía de mediastino a 8 pa- cientes siendo en todos ellos negativo para timoma o crecimiento de masa mediastinal. El gamagrama tiroideo fué efectuado en 8 pa- cientes, siendo negativo en siete y positivo en un caso que mos- traba Bocio multinodular. Se efectuaron pruebas funcionales ti- roideas, siendo negativas o normales en siete casos y positiva en un caso, que mostraba T3 y T4 alterados. La Electromiografía (EMG) se efectuó en 9 pacientes resultando positivo en 4 y negativo en 5.

T A B L A   N O .   2

PRUEBAS LABORATORIO	POSITIVO	NEGATIVO
ANTICOLINESTERASICOS	15	2
EMG (JOLLY)	4	5
TOM. MEDIASTINO	0	8
GAM. TIROIDES	1	7
HORMONAS TIR.	1	7

El tratamiento recibido (Tabla No. 3), se dividió en: pacientes tratados con Prostigmine (4 casos), Piridostigmina (mes<sup>u</sup> tinòn) en 10 casos. Ocho pacientes fueron manejados con esteroides. Es de hacer notar que algunos pacientes recibieron algún -tratamiento combinado, o si no respondían inicialmente a un anti colinesterásico, se les iniciaba con esteroides. A cinco pacientes se les efectuó timectomía. Algunos pacientes tuvieron que -ser controlados además de la timectomía con esteroides ( 2 casos); otro paciente con timectomía y piridostigmina. Ningún paciente en el estudio requirió el uso de inmunosupresores.

T A B L A    N O .    3

TRATAMIENTO	NO. CASOS	(%)
PROSTIGMINE	4	(23)
PIRIDOSTIMINE	10	(58)
ESTEROIDES	8	(46)
TIMECTOMIA	5	(29)
TIM + EST	2	(11)
TIM + ANTICOL	1	(5)
EST + ANTICOL	2	(11)

El resultado con el tratamiento recibido (Tabla No. 4) con los anticolinesterásicos fué bueno en 5 casos, regular en 2 casos y malo en 3 casos. Se consideraban buenos resultados aquellos quiénes desaparecía la sintomatología y podían desempeñar sus actividades previas. Regulares aquellos quienes podían regresar a sus actividades pero permanecían con cierta sintomatología, y malos aquellos quienes no tenían ninguna mejoría sintomática u objetiva y que además requerían algún otro tratamiento adicional. Los esteroides fueron muy efectivos en cuatro casos, regulares en dos casos, y malo en do. La timectomía fué buena en dos pacientes, regular en dos y mala en 1 caso, siendo los pacientes con malos y algunos con regulares resultados los que requirieron tratamiento adicional con esteroides o anticolinesterásicos.

T A B L A   N O .   4

R E S U L T A D O   A L   T R A T A M I E N T O			
	B U E N O	R E G U L A R	M A L O
ANTICOL	5	2	3
ESTEROIDES	4	2	2
TIMECTOMIA	2	2	1
TIM + EST	1	1	
TIM + MES		1	
EST + ANTICOL	1	1	

El tiempo de control de los pacientes (fig. 6), varió des de 3 meses a 8 años, con un promedio de seguimiento de 4 años. 4 - pacientes tuvieron seguimiento de 1-6 meses. Dos pacientes tuvieron control de 7-12 m. Un paciente control de 1-2 a. y 5 de 2-5a. Solamente un paciente tuvo un tiempo de control mayor de 5 años.

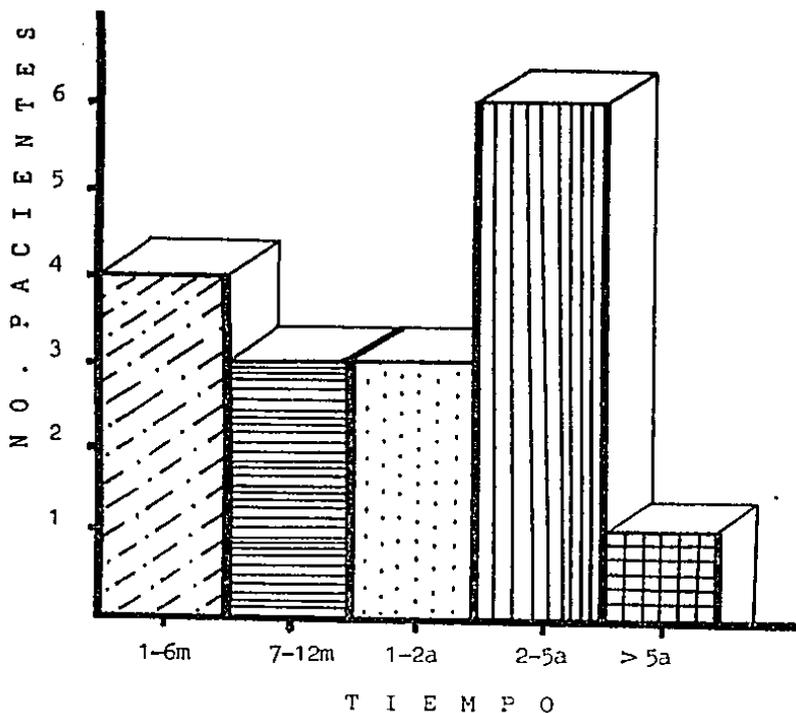


FIG. 6.- Tiempo de control.

#### IV. DISCUSION.-

Este estudio es comparable en muchos aspectos a otros (36, 37, 38), ya que tanto en el nuestro, como en el de ellos, se presentó la afección ocular como la manifestación principal en más de un 90% de los casos. En nuestro estudio el 21.2% de los pacientes, presentaron M. ocular pura, a diferencia de otros estudios (36, 37), los cuáles tuvieron un porcentaje similar entre ellos de un 6-10%, ésta diferencia podría ser explicada a que en los últimos años han sido enviados pacientes de Hospitales Oftalmológicos con alteraciones oculares exclusivamente que han permanecido como tales sin avanzar a M. generalizada, o bien que se ha estado pensando más en ésta patología como causa de oftalmoplegia.

En cuanto al sexo predominante, no se ha especificado en otros estudios con respecto a la M. ocular pura. En la M. generalizada, se ha encontrado un predominio de las mujeres 3:1 cuando los pacientes son menores de 40 años y sin predominio de sexo en mayores de 40. En nuestro estudio se encontró predominio del sexo femenino sobre el masculino, pero en mucho menor porcentaje, y en el caso de Miastenia Ocular pura, se encontró predominio del sexo masculino sobre el femenino, siendo de un 58% a un 41%.

El pico de incidencia de edad coincide con los otros estudios ya que existe entre la segunda y tercera década de la vida, lo que coincide con lo reportado por otros en la literatura.

En cuanto a la M. ocular pura, no se menciona en otros estudios cuál sea el pico de incidencia, pero en el nuestro se presenta entre la tercera y la quinta década. Coincidimos que la menor frecuencia de presentación ocurre en la primera y después de la séptima década de la vida.

Las manifestaciones oculares más comunes coinciden con las encontradas en toda la literatura (39), siendo la ptosis y la diplopia las más comunes. No se especifica en otros estudios cuáles son los músculos afectados con mayor frecuencia. Nosotros encontramos al recto medio y el recto externo como los más involucrados. Es de hacer notar que encontramos un alto porcentaje con una limitación completa de alguno de los ojos (39%), que nos podría confundir con algún otro tipo de oftalmoplegía.

El hecho de que se tenga una prueba negativa a la aplicación de anticolinesterásicos no indica que no sea M. Gravis, ya que se ha visto que algunos pacientes con M. ocular pura pueden no responder a los Anticolinesterásicos. Se ha visto que la Electromiografía debe ser efectuada por lo menos en tres músculos distintos en caso de tener una prueba de Jolly inicial negativa, pero - aún así, éste resultado no descartaría que fuera M. gravis, como - se vió en éstos pacientes, en los cuáles casi el 50% resultó negativo. En ninguno de nuestros pacientes encontramos timomas o crecimiento de masas en mediastino, sin embargo cinco pacientes fueron sometidos a timectomía, ya que se ha visto que la timectomía es generalmente aceptada como efectiva en 66-86% de los pacientes sin timoma (40), aunque no se conoce aún una explicación razonable para la operación.

En uno de nuestros pacientes se encontró alteraciones tiroideas, lo cuál nos confirma la asociación de M. gravis y de enfermedad tiroidea que es de aprox. un 5% de los casos, y que nos muestra la asociación de la M. gravis y otras enfermedades de tipo autoinmune.

La gran mayoría de los pacientes fueron tratados con un anticolinesterásico como tratamiento inicial (14 pacientes), teniendo una mejoría aceptable en 10 casos, pero requiriendo en los casos en que fallaba el uso de esteroides.

Los esteroides fueron empleados en ocho pacientes, teniendo un efecto favorable en el 80% de los mismos. Y ya que se ha mostrado que un 90% de los pacientes tienen anticuerpos presentes, el tratamiento más directo sería aquél que se dirigiera a reducir el ataque inmunológico (25), como sería los corticoides, la timectomía, los inmunosupresores. En nuestro estudio, se hicieron necesarios en algunos pacientes el uso de tratamientos combinados, pero ninguno de ellos requirió inmunosupresores o plasmaféresis. Se debe tomar en cuenta y poner en balance los beneficios recibidos con el tratamiento a base de esteroides y los efectos colaterales que existen con el tratamiento prolongado con los mismos.

Muchos prefieren la timectomía como tratamiento inicial, sobre todo en pacientes jóvenes, aún en la ausencia de crecimiento mediastinal, por los efectos del tratamiento esteroideo prolongado; quizás la desventaja principal es lo tardío de los resultados con éste tratamiento.

## V. CONCLUSIONES.-

1. La Miastenia gravis es una enfermedad de suma importancia para el oftalmólogo general, y se debe tomar en cuenta siempre que encontremos una ptosis de variación diurna, diplopia no explicable, o una oftalmoplegia, ya que muchas veces será la manifestación inicial de una Miastenia Ocular.

2. Las manifestaciones clínicas y fisiológicas de la M. gravis son atribuibles a la disminución del número de receptores de acetilcolina, y se ha visto que éstos tienen un rol patogénico en la enfermedad.

3. Un buen porcentaje (21.2%) de los pacientes pueden permanecer con manifestaciones oculares exclusivas sin progresar a M. generalizada.

4. Afecta principalmente a personas en edad productiva, encontrando en nuestro estudio un ligero predominio del sexo masculino sobre el femenino. Raramente afecta la primera y la séptima década de la vida.

5. Las manifestaciones oculares más comunes fueron la ptosis y la diplopia que se encontraron en todos los pacientes estudiados.

6. Puede encontrarse limitación completa en alguno de los casos. En nuestro estudio se presentó en el 29%.

7. Tanto la prueba con los anticolinesterásicos como con la Electromiografía (EMG), podría ser negativa en el caso de M. Ocular pura y por lo tanto habría que efectuar otros estudios.

8. Algunos pacientes responden bien al tratamiento con anticolinesterásicos, pero en otros se hará necesario el uso de esteroides los cuáles se ha visto que en caso de M. Ocular exclusiva dan excelentes resultados en la mayoría de los pacientes.

9. Algunos pacientes respondieron bien a la timectomía, la cuál fué efectuada principalmente en pacientes jóvenes. Ningún paciente requirió inmunosupresores o plasmaféresis.

10. Los agentes anticolinesterásicos mejoran la transmisión Neuromuscular, pero no corrigen el defecto básico del receptor de Membrana. La timectomía y los esteroides aparentemente interfieren con la reacción autoinmune, pero el mecanismo preciso de acción en la enfermedad no se conoce aún.

11. La M. gravis debiera ser manejada por el Neurólogo o por personas preparadas en el manejo de esteroides por las complicaciones que pudieran surgir con la utilización de los mismos.

12. Es una enfermedad controlable, que en algunos casos puede remitir en su totalidad, y que depende de la identificación de la misma para proporcionar un tratamiento adecuado.

Conforme más se aprenda acerca de los mecanismos inmunológicos en la enfermedad, habrá métodos más específicos de inmunoterapia con los cuáles se podrá corregir las anomalías en un individuo dado.

VI. BIBLIOGRAFIA.-

1. Erb W: Zur Casuistik der bulbären Lähmungen: über einen neuen Wahrscheinlich bulbären Symptomencomplex. Arch Psychiatrie - 9:336-350, 1879
2. Castleden B: The pathology of the thymus gland in myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci 135:495-503, 1966
3. Simpson JA: Myasthenia Gravis: a new hypothesis. Scott Med J 5:419-436, 1960
4. Patrick J, Linstrom J: Autoimmune response to acetylcholine receptor. Science 180:871-872, 1973
5. Lindstrom JM, Lennon VA, Seybold ME, et al: Experimental autoimmune myasthenia gravis: a sequential and quantitative study of the neuromuscular junction ultrastructure and electrophysiology correlation. J. Neuropathol Exp Neurol 35:569-587, 1976
6. Engel AG, Tsujihata MF, Lambert EH, et al: Experimental autoimmune myasthenia gravis and myasthenia gravis: biochemical-immunochemical aspects. Ann NY Acad Sci 274:254-274, 1976
7. Heuser JA, Reese TS: Evidence for recycling of synaptic vesicle membrane during transmitter release at the frog neuromuscular junction. J Cell Biol 57:315-344, 1973
8. Fertuck HC, Scalpeter EM: Localization of acetylcholine receptor by <sup>125</sup>I-labeled bungarotoxin binding at mouse motor endplates. Proc Natl Acad Sci USA 71:1276-78, 1974
9. Fambrough DM, Drachman DB, Satyaarti S: Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors. Science 182:293-295, 1973
10. Nastuk WL, Plescia OJ, Osserman KE: Changes in serum complement activity in patients with myasthenia gravis. Proc Soc - Exp Biol Med 105:177-184, 1960
11. Almon RR, Andrew CG, Appel SH: Serum globulin in myasthenia gravis: inhibition of <sup>125</sup>I-bungarotoxin binding to acetylcholine receptors. Science 186:55-57, 1974
12. Bender AN, Ringel SP, Engel WK, et al: Myasthenia gravis: a serum factor blocking acetylcholine receptors of the human - Neuromuscular junction. Lancet 1:607-608, 1975
13. Nastuk WL, Osserman KE: Search for a neuromuscular blocking agent in the blood of patients with myasthenia gravis. Am J Med 26:394-409, 1959

14. Appel SH, Almon RR, Levy N: Acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 293:760-761, 1975
15. Linstrom JM, Sybold ME, Lennon VA, et al: Antibody to Acetylcholine receptor in myasthenia gravis: prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology (Minneapolis)* 26:—1054-59, 1976
16. Abdou NI, Lisak RP, Swieman B. et al: The thymus in myasthenia gravis: evidence for altered cell populations. *N Engl J Med* - 291:1271-75, 1974
17. Osserman KE: *Myasthenia Gravis*. New York, Grune & Stratton, - 1958
18. Samuels, M. *Manual of Neurologic therapeutics*. Little Brown - and Company. 1st ed. 1978. pag 355
19. Adams, R. *Principles of Neurology*. 2a Ed. Mc Graw Hill. 1981. págs 985-993
20. Baker, A. Baker, L. *Clinical Neurology*. Vol 3 Chap 53 Harper and Row. 1982
21. Koelle GB: Anticholinesterase agents. *The Pharmacological - basis of Therapeutics*. Fifth edition. Edited by LS Goodman, A Gilman New York, Mac Millan, 1975, P 445-466
22. Ozdemir C, Young RR: The results to be expected from electrical testing in the diagnosis of Myasthenia gravis. *Ann NY - Acad Sci* 274:203-222, 1976
23. Goodgolk A, Eberstein A: *Electrodiagnosis of Neuromuscular - disease*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1972, p 146-149
24. Steele, R.O. *Progressive Supranuclear palsy*. *Archives of Neurol.* 10:april 1964. 355
25. Richman, D. *Treatment of Myasthenia gravis*. *J Neurol* (1985) 232:202-203
26. Drachman, D. *Myasthenia Gravis*. *N Engl J Med* (1978) 298:3.- 136-188
27. Flacke W: *Treatment of myasthenia gravis*. *N Eng J Med* 288: - 27-31, 1973
28. Sybold ME, Drachman DB: Gradually increasing doses of prednisone in myasthenia gravis: reducing the hazards of treatment. *N Eng J Med* 290:81-84, 1974
29. Fischer DC, Schwartzman RJ: Oral corticosteroids in the treatment of ocular myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 274:652-658, 1976

30. Drachman DE, Seybold ME: Prednisone schedule for myasthenia - gravis. N Engl J Med 290:631-632, 1974
31. Wilson RW, Ward MD, Johns TR: Corticosteroids: a direct effect at the neuromuscular junction. Neurology (Minneapolis) 24: 1091-95, 1974
32. Simpson JA: An evaluation of thymectomy in myasthenia gravis Brain 81:112-144, 1958
33. Matell G, Bergström K, Franksson C, et al: Effects of some immunosuppressive procedures on myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci 274:659-676, 1976
34. Starzl TE, Penn I, Halgrimson CG: Immunosuppression and malignant neoplasms. N Engl J Med 283:934, 1970
35. Dau PC, Linstrom JM, et al: Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. N Engl J Med 297:1134-1140, 1977
36. Fergusson FR, Hutchinson EC, Liversedge LA: Myasthenia gravis: results of medical management. Lancet 2:636-639, 1975
37. Grob D: Course and management of myasthenia gravis. JAMA 153: 529-532, 1953
38. Schlezinger NS, Fairfax WA: Evaluation of ocular signs and - symptoms in myasthenia gravis. Arch Ophthalmol 62:985-990, - 1959
39. Bever CT Jr, Aquino AV, et al: Prognosis of ocular myasthenia Ann Neurol 14:516-519, 1983
40. Scadding, GK, Havard CW: The long term experience of thymectomy for myasthenia gravis. J Neurol, NS and Psych. 1985: 48, = 401-406