

MIASTENIA GRAVIS ASOCIADA A LA PATOLOGÍA DEL TIMO

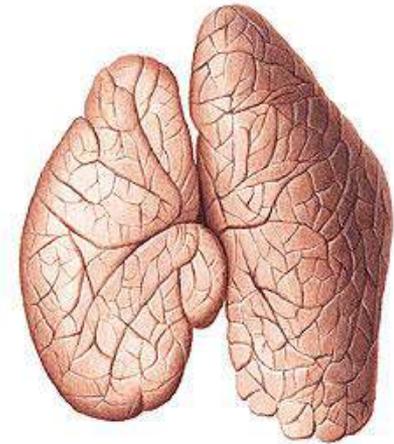
Maria Empar Blanco Cantó

S. Neurología Hospital Marina Baixa

Sesión grupo ENA 14 Mayo 2019

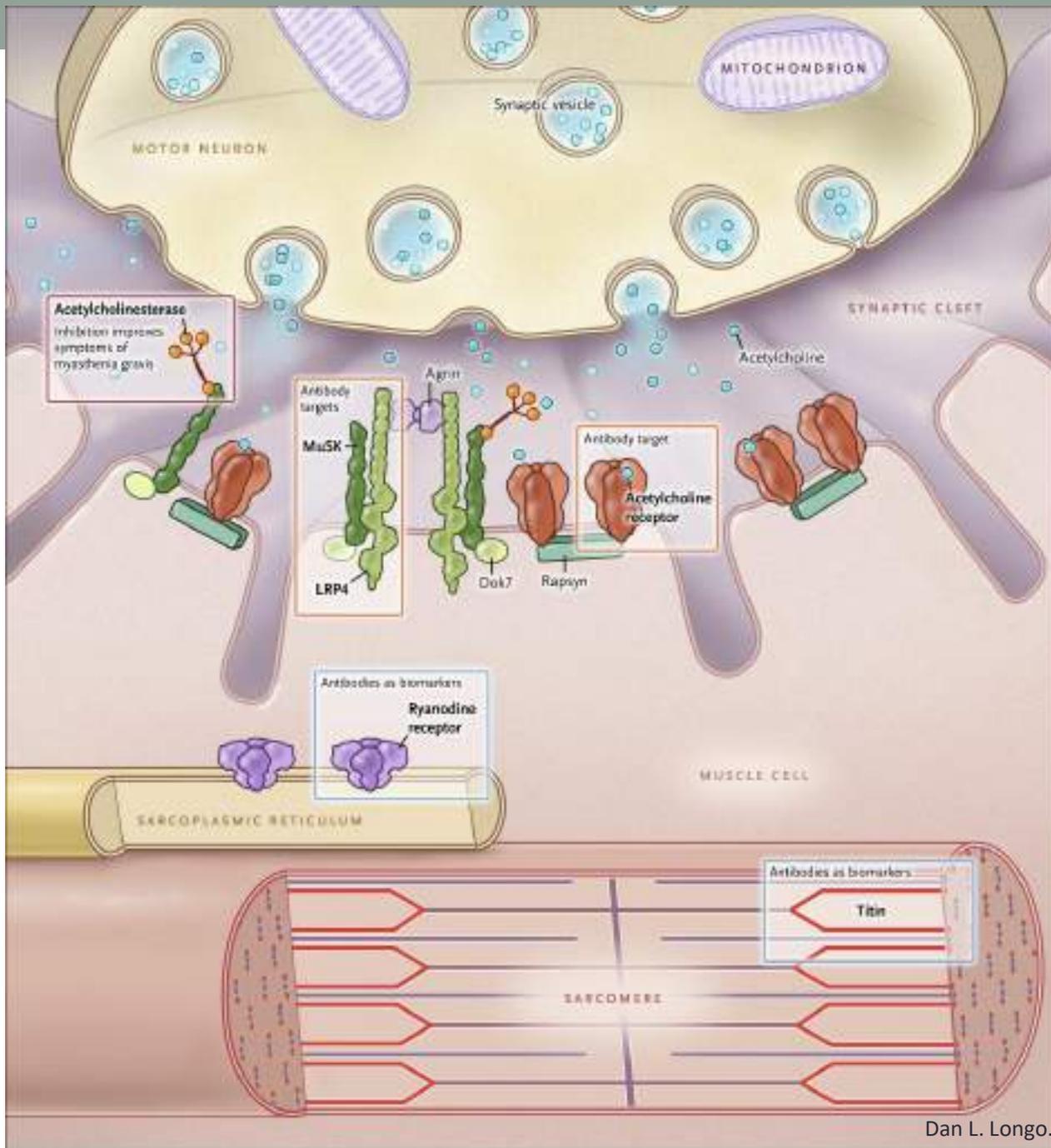
GUIÓN

- Miastenia gravis: generalidades.
- Miastenia gravis asociada a patología del timo.
 - Introducción.
 - Estructura y función del timo.
 - MG asociada a hiperplasia tímica.
 - MG asociada a timoma.
 - MG de inicio tardío.
 - Pruebas complementarias: radiología.
 - Tratamiento oral y quirúrgico.
 - Timectomía.
 - Pronóstico.
 - Conclusiones.

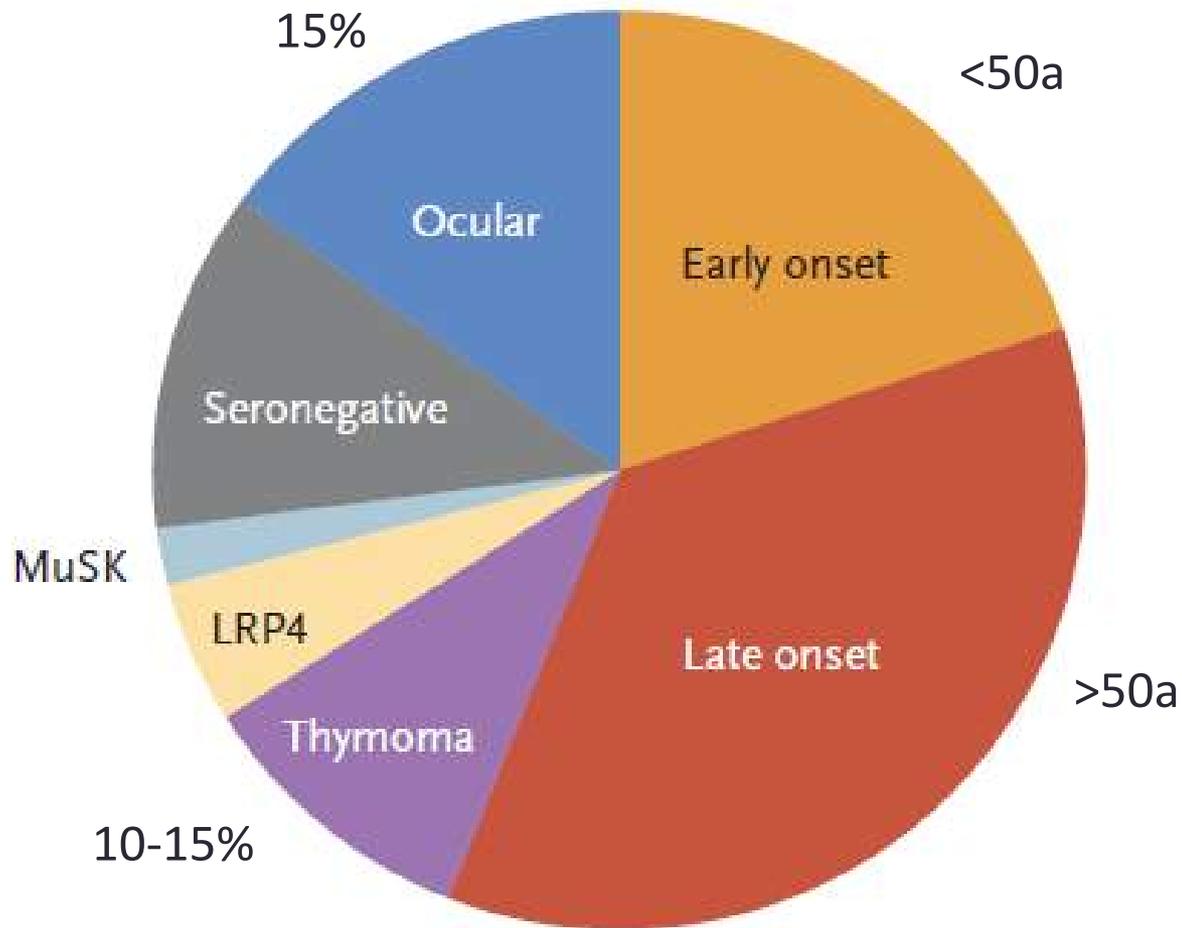


MIASTENIA GRAVIS

- La miastenia gravis es una enfermedad autoinmune producida por **anticuerpos** contra el elementos de la placa neuromuscular en la membrana post-sináptica.
 - Ac anti receptor Ach (85%).
 - Ac anti MUSK (10%).
 - Ac anti LRP4 (1-3%).
 - Ac anti proteínas del músculo estriado: titina y rianodina.
 - 15% de los paciente son seronegativos.
- Se caracteriza por una **debilidad muscular fluctuante**.
- El **diagnóstico** se establece por la combinación de la clínica + serología + estudios neurofisiológicos.
- Cuando esto ocurre concomitantemente con un tumor, se trata de una **MG paraneoplásica**.



SUBTIPOS DE MIASTENIA GRAVIS



MG ASOCIADA A PATOLOGÍA DEL TIMO

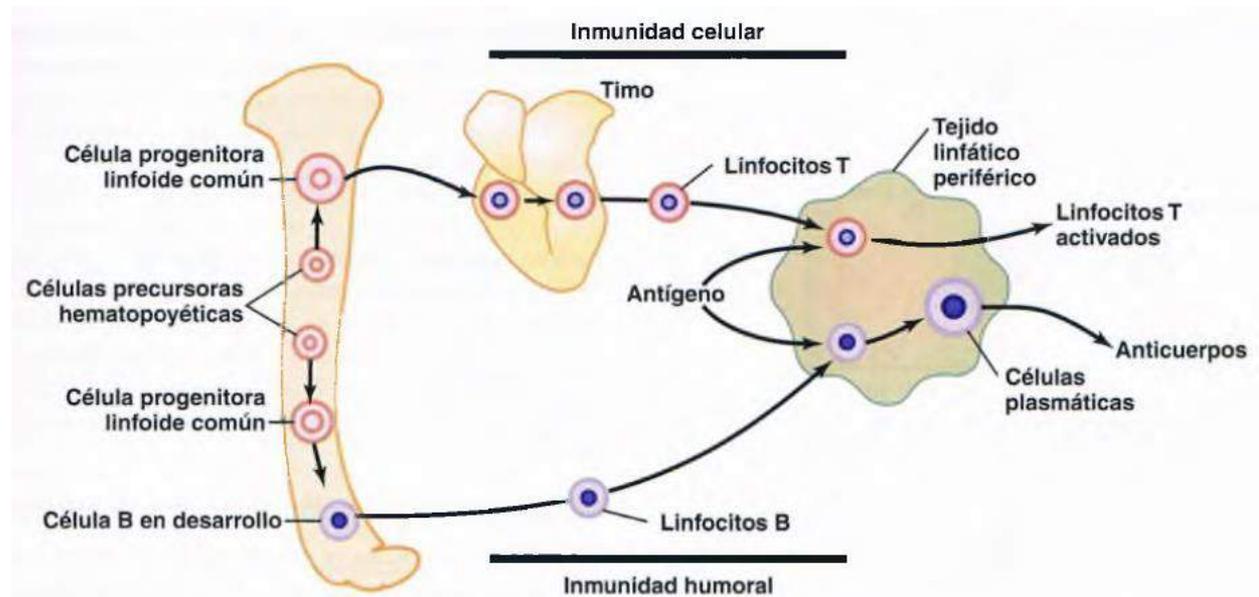
- En el 15% de los pacientes se asocia a un **timoma** y en el 60% a **hiperplasia tímica**.
- Asimismo, el 50% de los pacientes con timoma desarrollarán MG.



	Myasthenia gravis subgroup	Age at onset	Sex	HLA associations	Thymus pathological changes
Active immune response					
AChR	Early onset	<50 years	More female than male	DR3-B8-A1	Hyperplasia
AChR	Late onset	>50 years	More male than female	Diverse	Normal or hyperplasia
AChR	Thymoma	Variable	Lymphoepithelioma
MUSK	MUSK-myasthenia gravis	Variable	Substantially more female than male	DR14, DR16, DQ5	Normal
LRP4	LRP4-myasthenia gravis	Variable	Normal
Unknown	SNMG	Variable	Normal or hyperplasia
Passive transfer of antibodies					
AChR, or MUSK, or LEMS	Neonatal myasthenia gravis	Neonate	Equal proportion of female to male	..	None

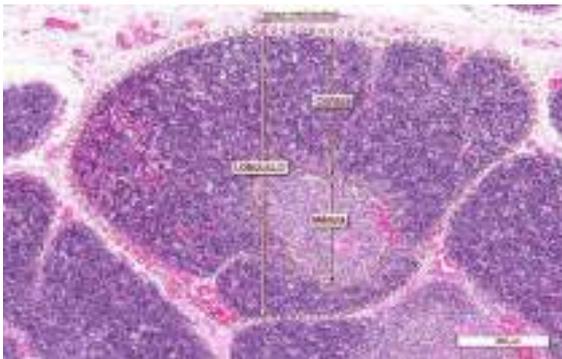
ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL TIMO

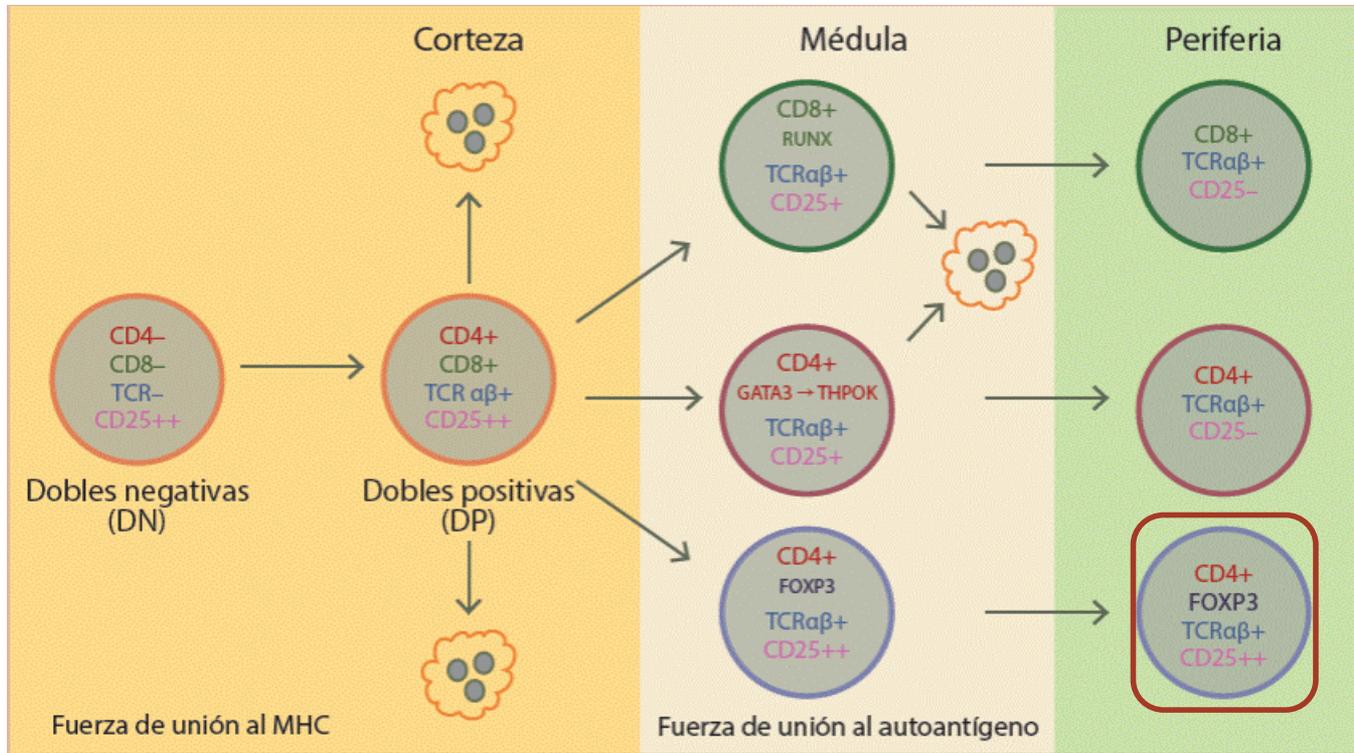
- El timo es un órgano glandular linfoide primario especializado perteneciente al sistema inmunológico, en el cual maduran los **linfocitos T** de origen hematopoyético. Se encarga de la **inmunidad celular**.



ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL TIMO

- Esta compuesto de dos lóbulos, divididos a su vez en lobulillos que se componen de:
 - Cápsula externa o corteza:
 - Linfocitos T inmaduros → Timocitos
 - Médula central:
 - Corpúsculos de Hassall → Células epiteliales → maduración de los linfocitos T.
 - Expresión del gen AIRE: expresión de las subunidades RACH.
 - Células mioides: expresión del RACH. Estímulo de los centros germinales.

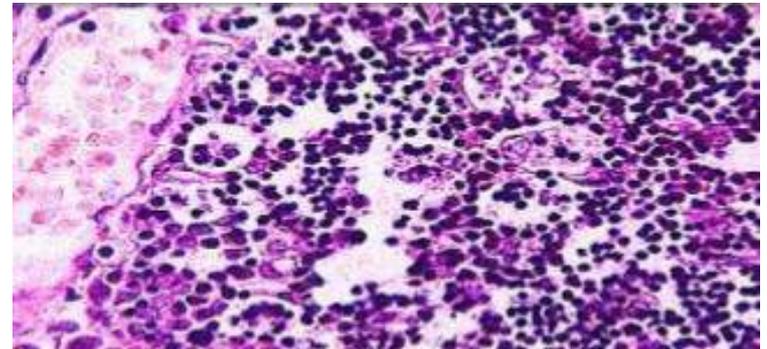




- Linfocitos T CD4⁺ reguladores (Treg):
 - Reconocen antígenos propios con gran avidez
 - Controlan los linfocitos T autorreactivas en la periferia.
 - Factor de transcripción FoxP3 como marcador exclusivo.
 - Se encuentran disfuncionales en la MG de inicio precoz y disminuidas en los timomas.

MG asociada a hiperplasia tímica

- MG de inicio **antes de los 50 años**. Más frecuente en **mujeres**.
- El córtex se mantiene normal.
- Abundancia de células mioides.
- Se produce una hiperplasia de las células epiteliales medulares e infiltrados linfoides.
- Regulación de las células T intratímicas defectiva.



HIPERPLASIA TÍMICA

Ataque de autoanticuerpos y del complemento a las células epiteliales medulares.

Se produce la autoinmunización de las células T helper contra los epitopos del RACH.

Estos linfocitos atacarán a las células mioides circundantes que expresan el RACH íntegro, dando lugar a la activación del complemento.

Liberación de los complejos inmunes/Rach.

Activación de células profesionales presentadoras de antígeno (Cel B y plasmáticas), formación de centros germinales y producción de Ac antiRACH de gran afinidad intratímicos.

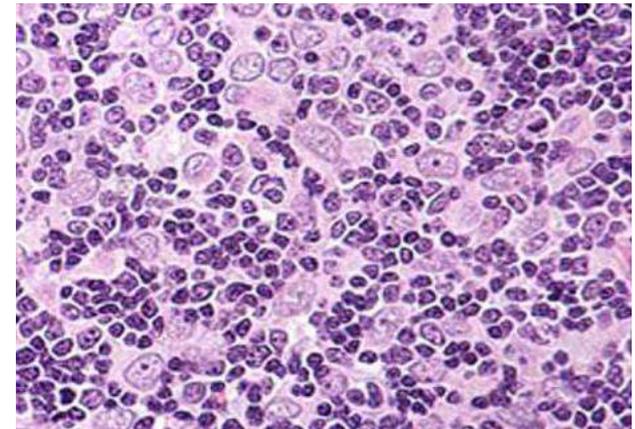
MG asociada a timoma

- Los **timomas** son neoplasias de las células tímicas epiteliales con propiedades mixtas corticales y medulares.
- Se clasifican en diferentes tipos en función de sus **características histológicas** y de la invasión extratímica.

TIPO	DESCRIPCIÓN
A	Timoma Medular
AB	Timoma Mixto
B1	Timoma predominantemente Cortical
B2	Timoma Cortical
B3	Carcinoma tímico bien diferenciado
C	Carcinoma tímico

Bajo
riesgo

Alto
riesgo



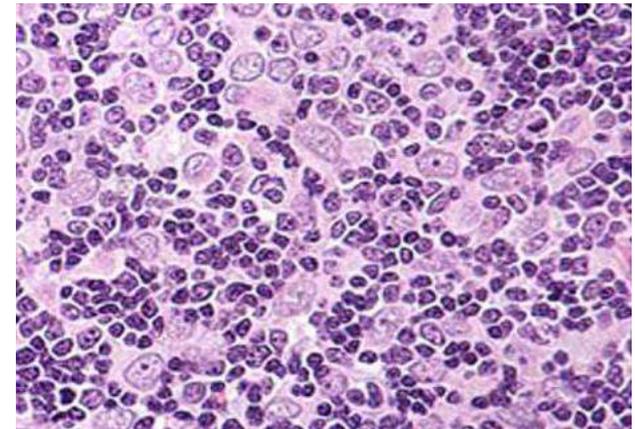
Timoma estadio B2

Marx A. et al. Autoimmunity. 2010

MG asociada a timoma

- Los **timomas** son neoplasias de las células tímicas epiteliales con propiedades mixtas corticales y medulares.
- Se clasifican en diferentes tipos en función de sus características histológicas y de la **invasión extratímica**.

ESTADÍO	CRITERIOS DIAGNÓSTICOS
Estadio I	Completamente encapsulado (micro y macroscópicamente)
Estadio II	Invasión del tejido graso circundante o de pleura mediastínica
IIa	Invasión microscópica a través de la cápsula
IIb	Invasión microscópica y macroscópica a través de la cápsula
Estadio III	Invasión macroscópica de orgános adyacentes (pericardio, pulmón) sin invasión de los grandes vasos
IIIa	
IIIb	Con invasión de los grandes vasos
Estadio IV	IVa Diseminación pleural o pericárdica
IVb	Metástasis linfáticas o hematógenas



Timoma estadio B2

Marx A. et al. Autoimmunity. 2010

TIMOMA

- Igual de frecuente en mujeres y hombres.
- Pico de incidencia **alrededor de los 50 años**.
- **Similitudes** clínicas e inmunológicas con las **formas tardías** (serología, respuesta al tratamiento, mortalidad).
- La presencia de timoma no da lugar a una forma más severa de MG *per se* ni empeora el pronóstico.

TIMOMA

- Más del 95% de los timomas producen timocitos policlonales CD4+ y CD8+ de los progenitores hematopoyéticos.

• La corteza se encuentra desorganizada.

Alteraciones anatómicas y funcionales del timo

• No tienen médula y además las células mioides están ausentes o son muy escasas.

Menor eliminación de linfocitos T contra el RCh autorreactivos.

• Presentan una expresión defectuosa del gen autoinmune regulador AIRE.

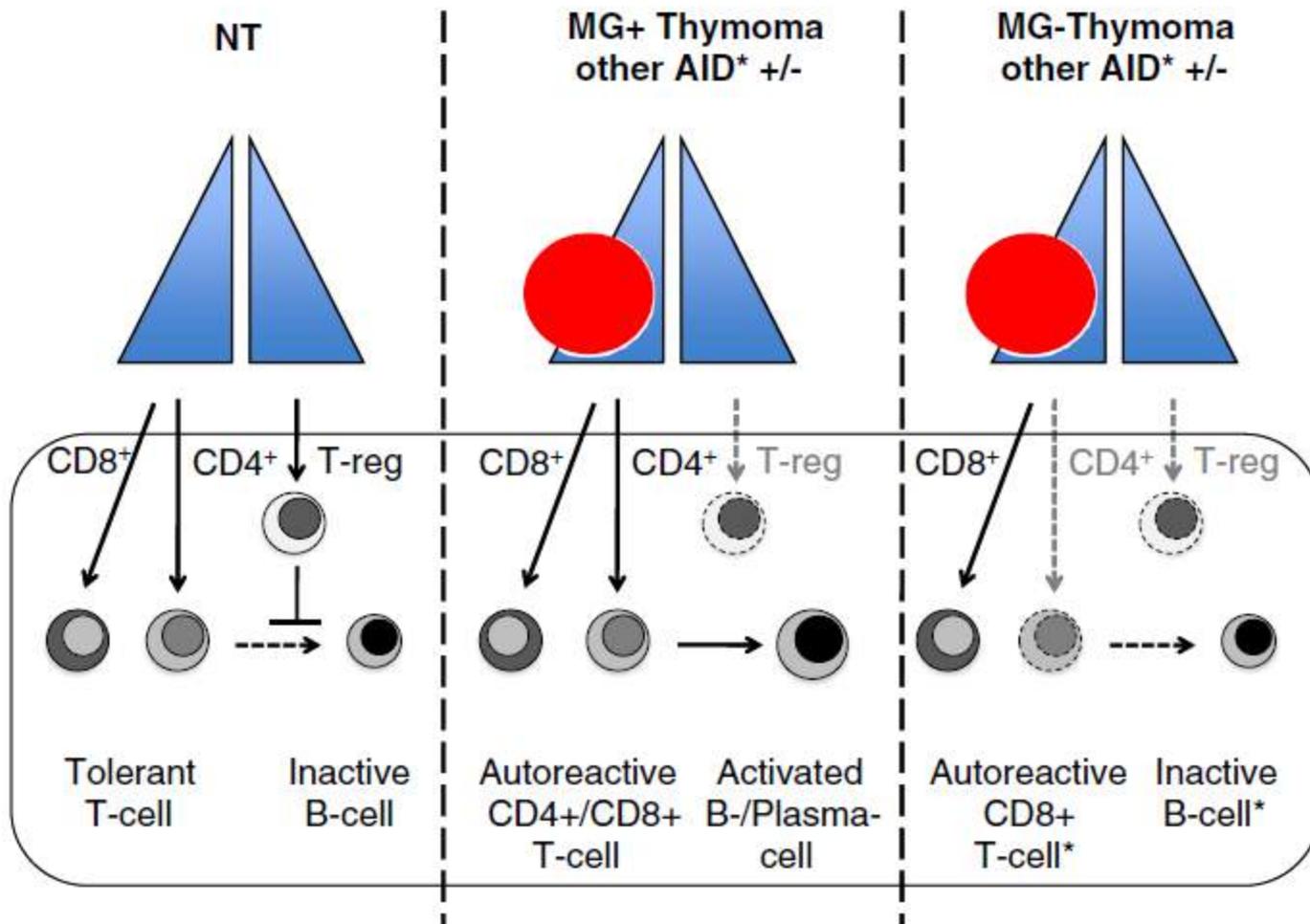
Sensibilización incorrecta

• Las células epiteliales neoplásicas presentan antígenos contra el músculo estriado (titina y RyR).

Linfocitos T específicos contra el músculo estriado

• La generación de células Treg se encuentra alterada.

Déficit en la regulación periférica.



TIMOMA: SEROLOGÍA

- Además de **Ac anti RACH**, en muchos pacientes MG con timoma se detectan **Ac anti titina (95%)** y **Ac anti rianodina (RyR) (70%)**.

→ **Mayor afectación de la musculatura bulbar, respiratoria y del cuello al inicio.**

→ **Sensibilidad similar a las pruebas radiológicas para detectar timoma.**

→ **En < 60 años sugiere timoma.**

- **Ac anti titina** se detectan en alrededor del 30-60% y los **Ac anti RyR** en el 30-40% de los pacientes de **inicio tardío**, pero en menos del 5-10% de las **formas precoces** y raro en las **oculares**.
- **Biomarcadores.** Se asocian a una forma más **severa**.
- **Ac anti VGKC** (3%, subtipos B2, B3, AB, NEC): neuromiotonía (Sd. Isaac)

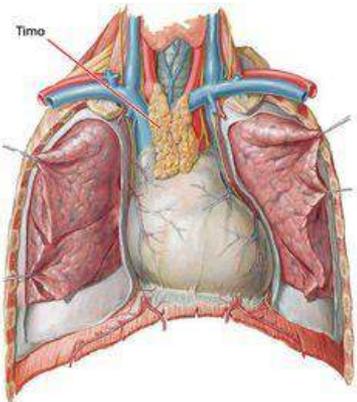
MG de inicio tardío

- MG de inicio **posteriormente a los 50 años**. Más frecuente en **hombres**.
- El tejido linfoepitelial del timo se va substituyendo progresivamente por grasa, las células mioides y AIRE + tienden a disminuir progresivamente → **TIMO ATRÓFICO**.
- Aunque se producen estos cambios histológicos, no se diferencian de los que no desarrollan MG.
- Similitudes con las formas asociadas a timoma.

	EOMG/TFH	Thymoma/TAMG	LOMG/atrophy
Onset of MG: age (years)	10-40(-50) ^a	15-80	(> 40) >50 ^a
Sex m: f	1: 3	1: 1	2: 1
HLA-association	A1-B8-DR3 ^b increased	Not yet clear ^c	DR7 or DRB1*15:01 ^d increased
Myoid cells	+++ to ±	Absent	Present (+ to -/+)
AIRE expression (age-related)	normal (+++)	Absent in 95% ^e	Normal (+ - ++)
TNFA*T1/B*2 homozygosity	Rare	Very frequent	Frequent
CTLA4+49A/G genotype distribution	Similar to healthy controls	+ 49A/A > in MG(+) than MG(-) thymomas	Not available
PTPN22 + 1858T(+)	Increased ^f	Increased ^g	Increased ^h
Autoantibodies			
AChR	100% ⁱ	~99% ^j	90%
Striated muscle	0-20%	>90%	30-60%
Titin	<10%	>90%	30-40%
Ryanodine receptor	<5%	50-60%	20%
IFN-αs, IL-12	Absent	70%, ~50% ^k	~30%, ~20% ^k
IL-17F, IL-22	Absent	5-10% ^l	Not known

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS: radiología

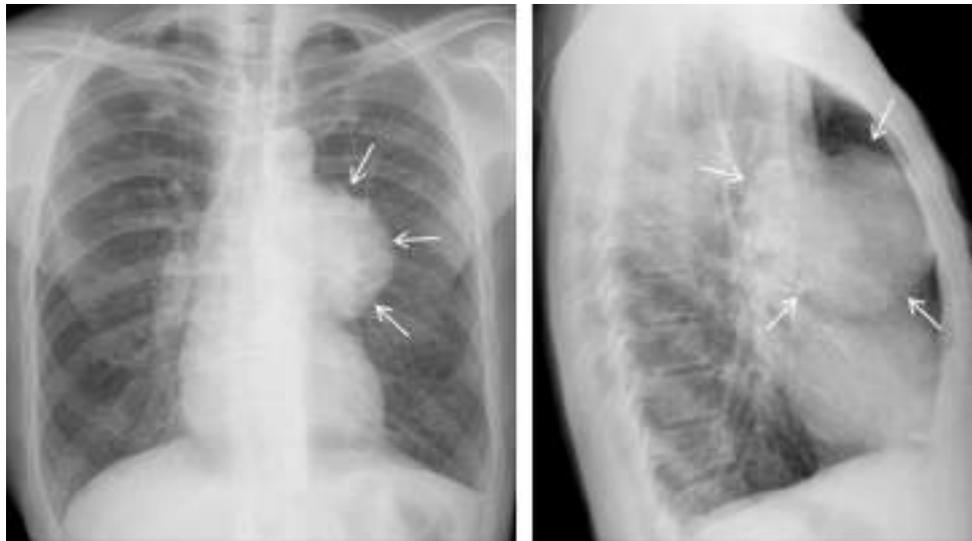
- En **todos** los pacientes con diagnóstico de miastenia gravis, independientemente de su distribución (ocular o generalizada) y de la serología (positiva o no), debe realizarse una **prueba de imagen** para descartar patología del timo.
- La modalidad **RM/TC** dependerá de cada centro.
- Es fundamental para el planteamiento pre-operatorio.



RADIOLOGÍA

- **RX TÓRAX**

- Prueba de imagen básica.
- No útil para detectar hiperplasia tímica. Puede ayudar a la detección de grandes timomas (localización, tamaño, densidad, calcificaciones).



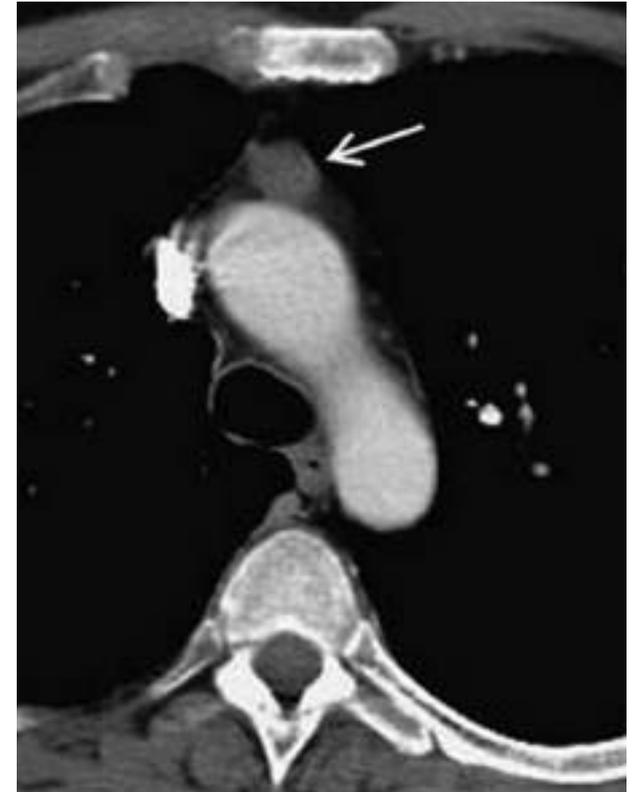
Timoma tipo B1 OMS o Masaoka estadio IIb

RADIOLOGÍA

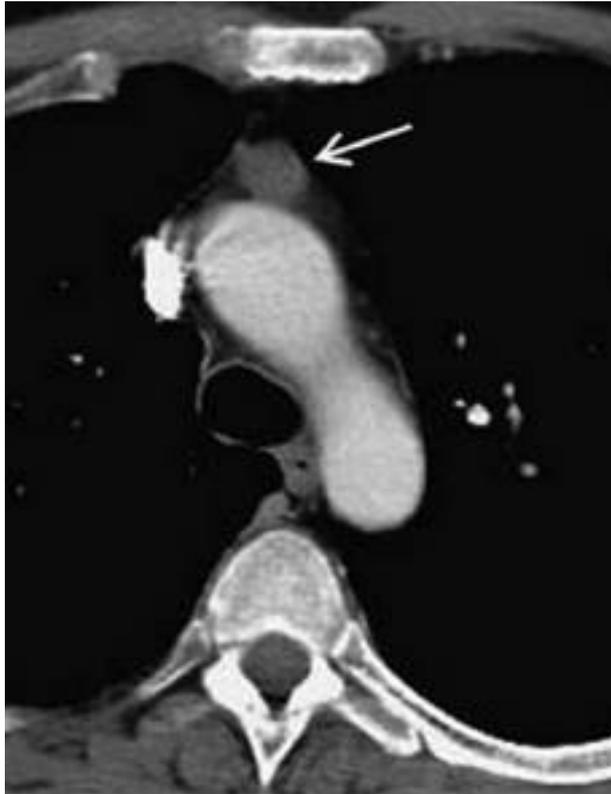
- **TC TÓRAX sin/con contraste**

HIPERPLASIA TÍMICA: puede presentar una:

- **imagen normal** siendo indistinguible del timo normal,
- estar **difusa y simétricamente aumentado** de tamaño con **áreas de atenuación por infiltración grasa**,
- como una **masa focal**.
- En adultos puede ser difícil diferenciarlo de un timoma al no presentar clara infiltración grasa.
- Baja sensibilidad y especificidad de las pruebas para detectar hiperplasia tímica.



Hiperplasia tímica.
TC tórax con contraste.



Hiperplasia tímica.
TC tórax con contraste.



Hiperplasia linfoide en paciente
de 36 años.

Técnicas de imagen

- **TC TÓRAX sin/con contraste**

TIMOMA:

- **Estadios I-II:** masas delimitadas, encapsuladas, de márgenes lisos, con atenuación del tejido blando y captación leve de contraste.
- **Estadios III-IV:** masas lobuladas, irregulares, con calcificaciones y áreas de baja atenuación, captación de contraste. Invasión de estructuras vecinas.
- Definición de invasión local, de la pleura y metástasis → estadiaje tumoral.
- Seguimiento post-qx (+/- PET-TC).



Timoma tipo B2.



Timoma tipo B2.



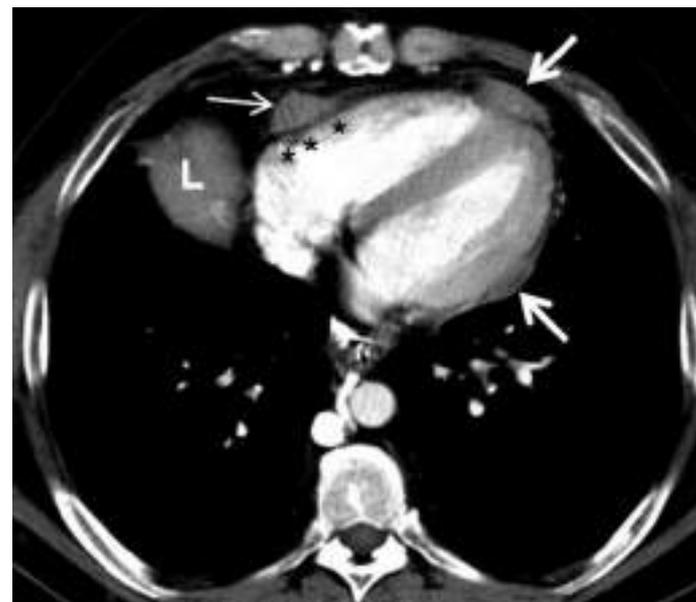
Timoma tipo B2.
TC tórax con contraste.

Técnicas de imagen

- **TC TÓRAX sin/con contraste**

TIMOMA:

- **Estadios I-II:** masas delimitadas, encapsuladas, de márgenes lisos, con atenuación del tejido blando y captación leve de contraste.
 - **Estadios III-IV:** masas lobuladas, irregulares, con calcificaciones y áreas de baja atenuación, captación de contraste. Invasión de estructuras vecinas.
-
- Definición de invasión local, de la pleura y metástasis → estadiaje tumoral.
 - Seguimiento post-qx (+/- PET-TC).

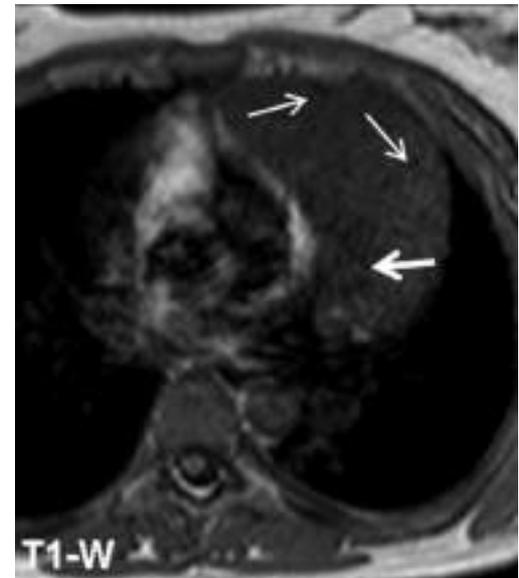
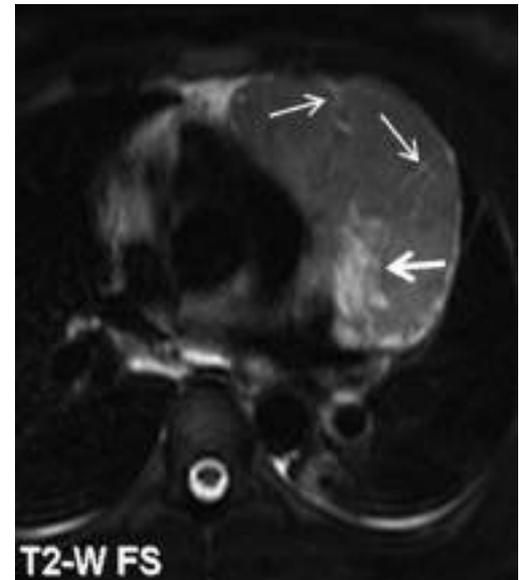


Timoma tipo B2. Implantes pleurales y pericárdicos
TC tórax con contraste.

Técnicas de imagen

• RESONANCIA MAGNÉTICA

- No se usa de rutina.
- Útil para **diferenciar HT de timoma** en casos dudosos y para evaluar con precisión la **invasión local** (mayor sensibilidad, mejor resolución, invasión vascular si contraste contraindicado).
- Secuencias Chemical-shift MRI y difusión (Diffusion-weighted (DW)-MRI).



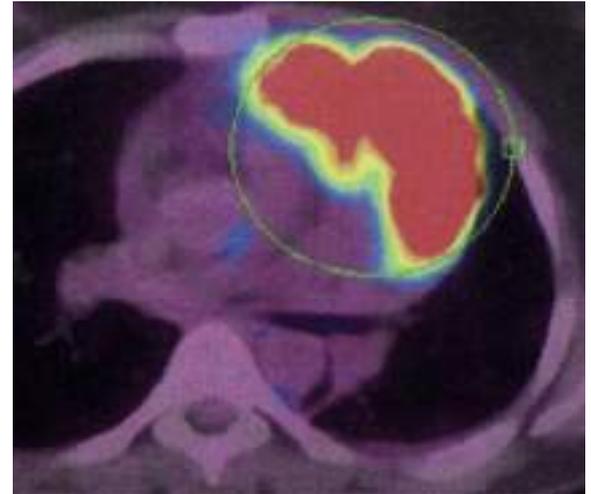
Timoma tipo B1.

Técnicas de imagen

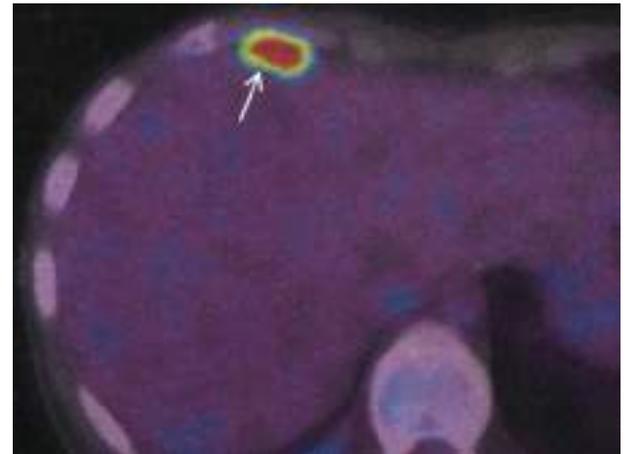
- **MEDICINA NUCLEAR**

- FDG-PET-TC:**

- Uso **controvertido**.
 - Permite **diferenciar timoma de carcinoma tímico**, así como el **estadio B3** del resto de subtipos histológicos (A-B2).
 - Identifica **metástasis** intra y extratorácicas.
 - Evaluación de la **siembra pleural** y monitorización y predicción de la **respuesta y pronóstico** tras el tratamiento de los tumores no resecables.



Timoma tipo B1.



Timoma tipo B3

TRATAMIENTO EN MG

TRATAMIENTO MÉDICO

1. Inhibidores de la acetilcolinesterasa (Piridostigmina).
2. Fármacos inmunosupresores.
 - Corticoides
 - Azatioprina
 - Ciclofosfamida
 - Metrotexato
 - Micofenolato mofetil
 - Rituximab
 - Tracolimus
3. Tratamiento en exacerbaciones: Ig. Plasmaféresis.



TRATAMIENTO QUIRÚRGICO: Tímectomía

Tacrolimus

- Fármaco inmunosupresor, inhibidor de la calcineurina.
- Aumenta la liberación del Calcio a través de los receptores RyR del retículo sarcoplásmico.
- Especialmente útil en pacientes con Ac antiRyR.

- Dosis de 3mg/día.
- Concentraciones sanguíneas entre 8-9 ng/ml.

TIMECTOMÍA

- Existen **numerosos abordajes quirúrgicos**: transcervical, transesternal (total o parcial), timentomía máxima, VATS o VATET. Es difícil comparar las técnicas entre sí, todas tienen los mismos resultados quirúrgicos.
- Puede inducir a **remisión** en algunos pacientes o **reducir el tratamiento inmunosupresor** en otros.
- El **pronóstico** dependerá de la intervención precoz y la resección completa.



Indicaciones de timentomía

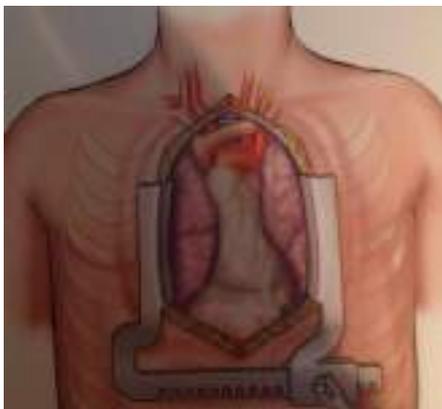
- En pacientes **CON TIMOMA**.
 - En pacientes añosos y con comorbilidades, valorar RT paliativa.
- En pacientes con **MGG MENORES DE 50 AÑOS**.
- Pacientes con **MGO DE DIFÍCIL MANEJO** y con necesidad de tratamiento complejo, con Ac antiRAch + y resultados neurofisiológicos indicativos de riesgo de generalización.

Indicaciones de timectomía

- En pacientes **SIN TIMOMA**.
 - Menores de 45 años.
 - Ac anti RACH positivos.
- En **MIASTENIA GRAVIS SERONEGATIVA** en aquellos casos que no responden adecuadamente a la terapia inmunomoduladora o tienen efectos adversos intolerables.
- **NO** beneficio en **Ac antiMUSK, LRP4 o agrina +**.

Indicaciones de tioracetomía

- En **niños y pre-púberes con MGG seropositiva**.
 - Considerar en casos con respuesta al tratamiento insatisfactoria o para evitar efectos secundarios.
- En **niños con MGG seronegativa**.
 - Descartar un síndrome congénito miasténico u otra patología neuromuscular compatible.



Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. Skeie et al. European Journal of Neurology 2010.
EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia. E. Kerty et al. European Journal of Neurology 2014.
Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management Guidelines. Sussman J, et al. Pract Neurol 2015.
International consensus guidance for management of myasthenia gravis. Sanders D. et al. Neurology 2016.

Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis

G.I. Wolfe, H.J. Kaminski, I.B. Aban, G. Minisman, H.-C. Kuo, A. Marx, P. Ströbel, C. Mazia, J. Oger, J.G. Cea, J.M. Heckmann, A. Evoli, W. Nix, E. Ciafaloni, G. Antonini, R. Witoonpanich, J.O. King, S.R. Beydoun, C.H. Chalk, A.C. Barboi, A.A. Amato, A.I. Shaibani, B. Katirji, B.R.F. Lecky, C. Buckley, A. Vincent, E. Dias-Tosta, H. Yoshikawa, M. Waddington-Cruz, M.T. Pulley, M.H. Rivner, A. Kostera-Pruszczyk, R.M. Pascuzzi, C.E. Jackson, G.S. Garcia Ramos, J.J.G.M. Verschuuren, J.M. Massey, J.T. Kissel, L.C. Werneck, M. Benatar, R.J. Barohn, R. Tandan, T. Mozaffar, R. Conwit, J. Odenkirchen, J.R. Sonett, A. Jaretzki, III, J. Newsom-Davis, and G.R. Cutter, for the MGTX Study Group*

N Engl J Med 2016;375:511-22.

DOI: 10.1056/NEJMoa1602489

Long-term effect of thymectomy plus prednisone versus prednisone alone in patients with non-thymomatous myasthenia gravis: 2-year extension of the MGTX randomised trial

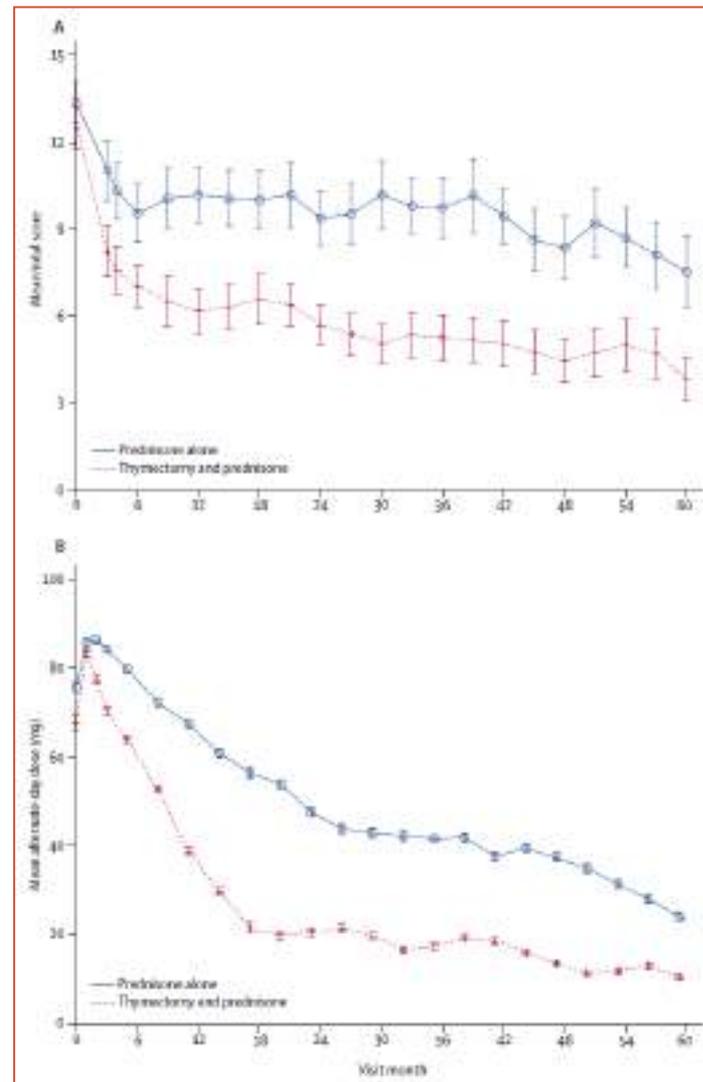
Gil I Wolfe, Henry J Kaminski, Inmaculada B Aban, Greg Minisman, Hui-Chien Kuo, Alexander Marx, Philipp Ströbel, Claudio Mazia, Joel Oger, J Gabriel Cea, Jeannine M Heckmann, Amelia Evoli, Wilfred Nix, Emma Ciafaloni, Giovanni Antonini, Rawiphan Witoonpanich, John O King, Said R Beydoun, Colin H Chalk, Alexandru C Barboi, Anthony A Amato, Aziz I Shaibani, Bashar Katirji, Bryan R F Lecky, Camilla Buckley, Angela Vincent, Elza Dias-Tosta, Hiroaki Yoshikawa, Márcia Waddington-Cruz, Michael T Pulley, Michael H Rivner, Anna Kostera-Pruszczyk, Robert M Pascuzzi, Carlayne E Jackson, Jan J G M Verschuuren, Janice M Massey, John T Kissel, Lineu C Werneck, Michael Benatar, Richard J Barohn, Rup Tandan, Tahseen Mozaffar, Nicholas J Silvestri, Robin Conwit, Joshua R Sonett, Alfred Jaretzki III*, John Newsom-Davis*, Gary R Cutter, on behalf of the MGTX Study Group†*

Lancet Neurol 2019; 18: 259–68

- ✓ Entre 18-65 años.
- ✓ MGG sin timoma seropositivos <5 años de evolución.
- ✓ Clasificación como MGG clase II-IV (MG foundation America Clinical Classification).
- ✓ Óptimo control de la enfermedad con tto anticolinesterásico (+/- prednisona).

	Prednisone group (n=33)	Thymectomy plus prednisone group (n=35)
Sex		
Female	24 (73%)	27 (77%)
Male	9 (27%)	8 (23%)
Median age, years (IQR)	33.0 (25.0–43.0)	32.0 (22.0–41.0)
Median disease duration, years (IQR)	1.2 (0.7–2.1)	1.1 (0.7–1.7)
Ethnicity		
Asian	3 (9%)	5 (14%)
Black or African American	3 (9%)	2 (6%)
Hispanic	15 (45%)	12 (34%)
White (non-Hispanic)	10 (30%)	13 (37%)
Other (mixed, Native American, or Alaskan)	2 (6%)	3 (9%)
Myasthenia Gravis Foundation of America Class*		
IIa	12 (36%)	12 (34%)
IIb	8 (24%)	9 (26%)
III	12 (36%)	12 (34%)
IV	1 (3%)	2 (6%)
Treatment		
Current pyridostigmine†	32 (97%)	33 (94%)
Current corticosteroids†	24 (73%)	26 (74%)
Previous intravenous immunoglobulin	7 (21%)	2 (6%)
Previous plasma exchange	4 (12%)	5 (14%)
Quantitative Myasthenia Gravis score	13.0 (4.7)	12.3 (5.1)
Alternate-day prednisone dose, mg	48.5 (30.7)	46.3 (32.7)
Myasthenia Gravis Activities of Daily Living score	5.5 (3.0)	5.37 (3.46)

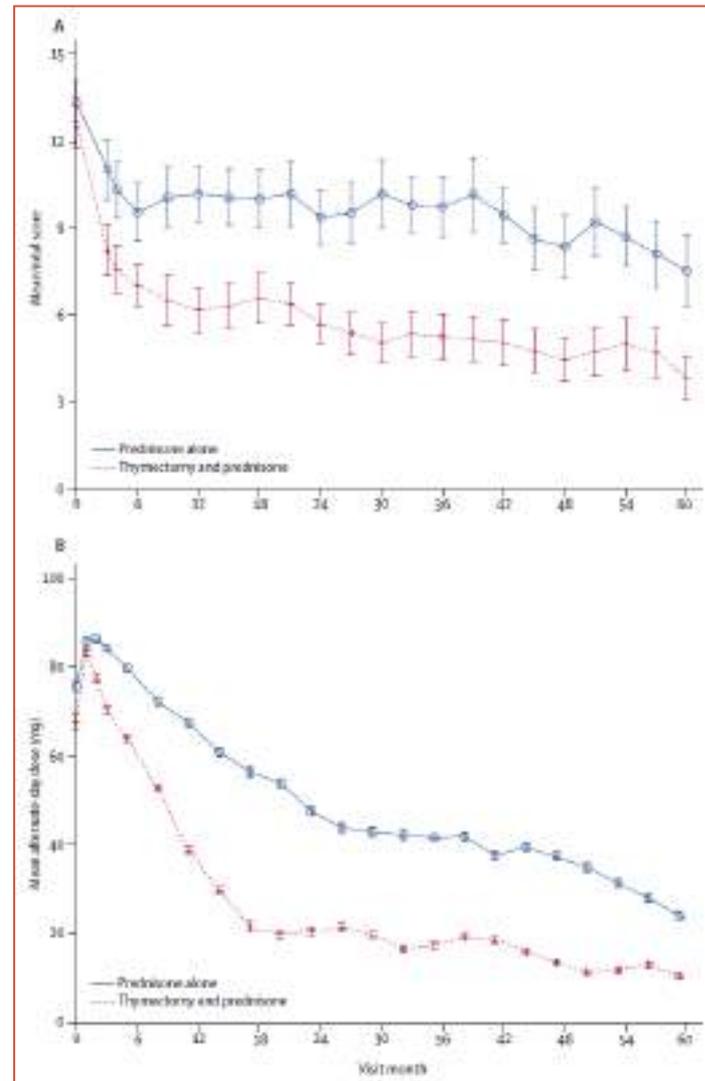
Data are n (%) or mean (SD), unless otherwise stated. * Class II corresponds to mild weakness, class III to moderate weakness, and class IV to severe weakness; a denotes predominantly limb and axial presentation, whereas b denotes predominantly bulbar presentation. †At trial entry.



- QMG score (media)
- Dosis de prednisona a días alternos.

- La timectomía realizada en los primeros años de la enfermedad en conjunto con el tratamiento con prednisona continua aportando beneficios a los 5 años de la intervención en pacientes sin timoma.

- Mejora los síntomas de la enfermedad (escala QMG, MMS).
- Reduce las dosis de tratamiento con prednisona.
- Menores hospitalizaciones por exacerbaciones.



A. QMG score (media)

B. Dosis de prednisona a días alternos.

Preparación pre-quirúrgica

- El paciente debe estar en situación estable.
- Ig iv o plasmaféresis previo a la intervención.
 - Mejora los síntomas de la MG.
 - Reduce el riesgo de complicaciones.
 - Contribuye a una recuperación más rápida.

PRONÓSTICO

- La timectomía cura del tumor pero el síndrome paraneoplásico persiste posteriormente durante meses o años.
- Recurrencia tumoral baja (1-5%).
- Los paciente con MG asociada a timoma tienen un mayor riesgo de desarrollar patología autoinmune hematológica.
- Tras la timectomía no hay un mayor riesgo de infecciones, cáncer o enfermedades autoinmunes.
- El riesgo de cáncer en los pacientes con timoma es el mismo independientemente de si asocian MG o no.

CONCLUSIONES

- La MG se asocia a la patología del timo, **hiperplasia y timoma**, en el 60 y 15% de los casos respectivamente.
- Además de los **Ac antiRACH**, los **Ac anti titina** y **Ac anti rianodina** se consideran unos buenos biomarcadores para detectar timoma en pacientes jóvenes y son marcadores de severidad clínica.
- En **todos** los paciente con MG debe realizarse una **prueba de imagen** para descartar la presencia de patología tímica.
- El **TC sin contraste** sería la prueba inicial de elección aunque la diferenciación entre timo normal/hiperplásico puede ser difícil. Buena sensibilidad de las pruebas para detectar timoma.
- La **timectomía** es un tratamiento efectivo y seguro en pacientes seleccionados (con y sin timoma). La edad joven y el corto tiempo de evolución son factores de buen pronóstico.

Bibliografía

- Dan L. Longo. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med* 2016;375:2570-81.
- Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2015.
- F.R. Chávez Sánchez, M. Rojas-Lemus, T.I. Fortoul van der Goes, E.P. Tenorio Zumárraga. Células T reguladoras tímicas: su origen, función e importancia en la salud y la enfermedad. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM.*
- Marx A, Pfister F, Schalke B, Saruhan-Direskeneli G, Melms A, Ströbel P. The different roles of the thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes. *Autoimmun Rev.* 2013 Jul;12(9):875-84.
- Marx A, Willcox N, Leite MI, Chuang WY, et al. Thymoma and paraneoplastic myasthenia gravis. *Autoimmunity.* 2010 Aug;43(5-6):413-27.
- Romi F. Thymoma in myasthenia gravis: from diagnosis to treatment. *Autoimmune Dis.* 2011;2011:474512.
- Skeie GO, Romi F. Paraneoplastic myasthenia gravis: immunological and clinical aspects. *Eur J Neurol.* 2008 Oct;15(10):1029-33
- Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, Hill M, Leite MI, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines. *Pract Neurol.* 2015 Jun;15(3):199-206.
- Priola AM, Priola SM. Imaging of thymus in myasthenia gravis: from thymic hyperplasia to thymic tumor. *Clin Radiol.* 2014 May;69(5):e230-45.
- Klimiec E, Quirke M, Leite MI, Hilton-Jones D. Thymus imaging in myasthenia gravis – the relevance in clinical practice. *Muscle Nerve.* 2018 Feb 9.
- Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al; European Federation of Neurological Societies. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol.* 2010 Jul;17(7):893-902
- Kerty E, Elsais A, Argov Z, et al. EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia. *Eur J Neurol.* 2014 May;21(5):687-93.
- Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology.* 2016 Jul 26;87(4):419-25.
- Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G et al .Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med.*2016 Aug 11;375(6):511-22
- Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G et al . Long-term effect of thymectomy plus prednisone versus prednisone alone in patients with non-thymomatous myasthenia gravis: 2-year extension of the MGTX randomised trial. *Lancet Neurol.* 2019 Mar;18(3):259-268..
- Cataneo AJM, Felisberto G Jr Cataneo DC. Thymectomy in nonthymomatous myasthenia gravis - systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* 2018 Jun 25;13(1):99



- Gracias por su atención.