

ORIGINAL

Resultados del tratamiento quirúrgico en la miastenia gravis juvenil



F.J. Vázquez-Roque^{a,*}, M.O. Hernández-Oliver^b, Y. Medrano Plana^a,
A. Castillo Vitloch^a, L. Fuentes Herrera^a y D. Rivero-Valerón^b

^a Servicio de Cirugía Cardiovascular, Cardiocentro de Santa Clara, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

^b Servicio de Neurología, Hospital Pediátrico Provincial, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

Recibido el 11 de junio de 2015; aceptado el 2 de septiembre de 2015

Accesible en línea el 12 de noviembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Mediastino;
Miastenia;
Timoma;
Timectomía;
Timectomía radical;
Timo

Resumen

Introducción: La timectomía radical ampliada para el tratamiento de la miastenia gravis es una opción efectiva en la población adulta. No ocurre lo mismo en el caso de la miastenia gravis juvenil, ya que existen pocos reportes que demuestren su efectividad.

Objetivo: El principal objetivo de esta investigación fue el de demostrar que la timectomía transternal radical ampliada es una alternativa validada para el tratamiento de esta enfermedad en este grupo de pacientes.

Resultados: Con esta técnica fueron intervenidos 23 pacientes con miastenia gravis juvenil en el periodo comprendido entre abril del 2003 y abril del 2014. La edad media fue de 12,13 años y hubo un predominio en el sexo femenino. La principal indicación quirúrgica fue, en 22 pacientes, la forma generalizada de la enfermedad (estadio II de Osserman) sin respuesta al tratamiento médico luego de 6 meses. El diagnóstico histológico fue de hiperplasia tímica en 22 pacientes y timoma linfocítico tipo I en un paciente. No hubo fallecidos y no se presentaron complicaciones mayores en el periodo postoperatorio. Con un seguimiento medio de 58,87 meses, 22 pacientes se encuentran sin tratamiento o necesitando menor cantidad de medicamentos para el control de los síntomas miasténicos.

Conclusiones: La timectomía transternal ampliada es una opción segura y efectiva para el tratamiento quirúrgico de la miastenia gravis juvenil.

© 2015 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javier@cardiovc.sld.cu (F.J. Vázquez-Roque).

KEYWORDS

Mediastinum;
Myasthenia;
Thymoma;
Thymectomy;
Radical thymectomy;
Thymus

Results of surgical treatment for juvenile myasthenia gravis**Abstract**

Introduction: Radical or extended thymectomy is an effective treatment for myasthenia gravis in the adult population. There are few reports to demonstrate the effectiveness of this treatment in patients with juvenile myasthenia gravis.

Objective: The main objective of this study was to show that extended transsternal thymectomy is a valid option for treating this disease in paediatric patients.

Results: Twenty-three patients with juvenile myasthenia gravis underwent this surgical treatment in the period between April 2003 and April 2014; mean age was 12.13 years and the sample was predominantly female. The main indication for surgery, in 22 patients, was the generalised form of the disease (Osserman stage II) together with no response to 6 months of medical treatment. The histological diagnosis was thymic hyperplasia in 22 patients and thymoma in one patient. There were no deaths and no major complications in the postoperative period. After a mean follow-up period of 58.87 months, 22 patients are taking no medication or need less medication to manage myasthenic symptoms.

Conclusions: Extended (radical) transsternal thymectomy is a safe and effective surgical treatment for juvenile myasthenia gravis.

© 2015 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La miastenia gravis juvenil (MGJ) es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida en la cual existen anticuerpos séricos que, al unirse a los receptores de acetilcolina de la membrana muscular de la placa motora, alteran la transmisión neuromuscular. El resultado es fatiga muscular precoz con progresión a parálisis durante estados de contracción muscular. La incidencia de miastenia gravis (MG) en los primeros 18 años de vida es de 4 por cada 100.000 habitantes. La forma adquirida autoinmunitaria juvenil es la más frecuente (18%), seguida por la forma adquirida inmunológica transitoria neonatal (1,5%) y la congénita (0,5%). Las formas de presentación de la MGJ son generalizadas (47%), ocular (43%) y crisis miasténicas (10%). Al cabo de 1-3 años, la forma generalizada aumenta al 80%, las formas oculares disminuyen al 20% y las crisis miasténicas, que ocurren solamente en las formas generalizadas, disminuyen al 5%¹⁻⁵. El timo se ha implicado como posible lugar de origen, porque el 75% de los pacientes tienen anomalías tímicas, un 85% tiene hiperplasia con centros germinales activos y un 15% tiene timomas en mayores de 20 años. La timectomía, por otra parte, mejora a la mayoría de los pacientes. Los receptores para la acetilcolina de las células mioides del timo podrían actuar como autoantígenos y poner en marcha la reacción autoinmunitaria a nivel del timo. Los linfocitos del timo (T) estimularían a través de los CD4 a los linfocitos sanguíneos (B), que a su vez iniciarían la producción de anticuerpos contra los receptores para la acetilcolina^{6,7}.

La MGJ es heterogénea desde el punto de vista fisiopatológico. Aunque en la mayoría de los casos se asocia a la presencia de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina, hay casos asociados a anticuerpos anti-MuSK y otros «seronegativos» en los que no se detectan los anticuerpos con las técnicas de que disponemos actualmente. Por lo tanto, el diagnóstico no se basa exclusivamente en la detección de estos anticuerpos. El perfil clínico y los

estudios neurofisiológicos, como la estimulación repetitiva y, sobre todo, el jitter, tienen un papel importante en el diagnóstico de la enfermedad. También son útiles los test farmacológicos. El tratamiento es sintomático y etiológico. En las formas generalizadas que no responden completamente, se añaden numerosas medidas para frenar la respuesta autoinmunitaria. Entre estas se encuentran la timectomía, los agentes inmunosupresores, la plasmaféresis y las inmunoglobulinas^{6,8-14}. Muchas controversias han existido sobre el tratamiento de esta enfermedad, pero está demostrada la superioridad del tratamiento quirúrgico sobre solamente el tratamiento médico, incluso en la MGJ^{12,13,15-22}. El principal objetivo de esta investigación fue el de demostrar que la timectomía transesternal radical ampliada es una alternativa válida para el tratamiento de esta enfermedad en este grupo de pacientes.

Pacientes y métodos**Ámbito del estudio**

Esta es una investigación cooperada que fue realizada en el Servicio de Cirugía Cardíaca del Cardiocentro de Santa Clara, Cuba, y en el Servicio de Neurología del Hospital Pediátrico de Santa Clara, Cuba. Es un estudio no experimental de seguimiento prospectivo, en el que fueron incluidos 23 pacientes con diagnóstico de MGJ y a los que se les realizó la timectomía radical ampliada para su tratamiento, en el periodo comprendido entre abril del 2003 y abril del 2014.

Procedimientos

Para el diagnóstico, indicaciones para la timectomía radical ampliada y evaluación de los resultados de los pacientes, se tuvieron en cuenta los criterios reportados por Cheng

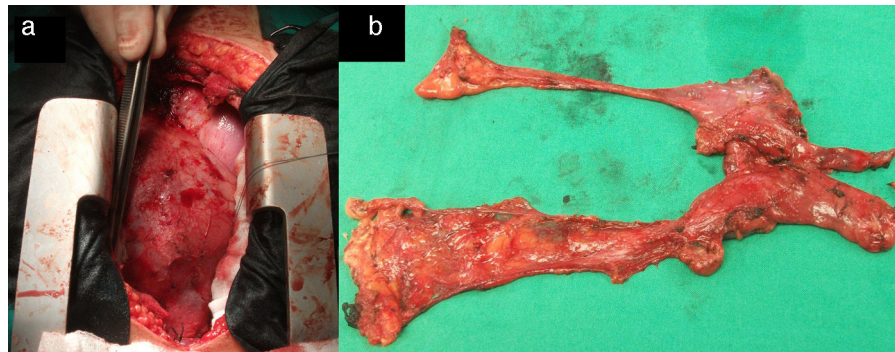


Figura 1 a) Demuestra la disección total del timo y las pleuras mediastínicas con la grasa acompañante desde el tiroides por arriba, el diafragma por debajo y ambos nervios frénicos lateralmente. b) Muestra el timo y ambas pleuras mediastínicas con la grasa que la acompaña.

et al.²¹: criterios clínicos, siguiendo los criterios de la clasificación de Osserman y Genkins¹⁴; criterios imagenológicos (radiografía de tórax y tomografía computarizada), para descartar timoma; criterios neurofisiológicos: prueba de estimulación repetitiva y la electromiografía de fibra única positivas, y criterios farmacológicos: test de Tensilón positivo.

El procedimiento quirúrgico realizado fue la timentomía transesternal ampliada o radical²⁰, que incluye la resección del timo, ambas pleuras mediastínicas y todo el tejido graso desde el tiroides por arriba, el diafragma por debajo y ambos nervios frénicos lateralmente (fig. 1 a y b). Las indicaciones para el tratamiento quirúrgico se hicieron siguiendo los siguientes criterios²¹: resistencia a la piridostigmina o al tratamiento inmunosupresor, miastenia generalizada sin mejoría, luego de 6 meses de tratamiento médico, miastenia ocular con respuesta parcial a la piridostigmina y ausencia de una remisión completa estable por un periodo mayor de 2 años. Todos los pacientes recibieron tratamiento previo a la cirugía con intacglobin 400 mg/kg, que se administró en 5 dosis, 3 previo a la cirugía y 2 luego de la misma.

Variables

De cada paciente se obtuvieron las variables edad, sexo, estadio en la clasificación de Osserman, comienzo de los síntomas, fecha del diagnóstico, fecha de la cirugía, tiempo en meses entre el comienzo de los síntomas y la cirugía, y entre el diagnóstico y la cirugía, tratamiento preoperatorio, complicaciones postoperatorias, estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos y estancia postoperatoria en general, complicaciones, diagnóstico histológico, tiempo de seguimiento postoperatorio total en meses, y evaluación de los

resultados de la cirugía al año, a los 3 y a los 5 años. Para la evaluación de los pacientes se procedió a clasificarlos en 4 grupos²¹: sin tratamiento, mejorado con tratamiento (necesitando menos dosis de medicamentos), con igual tratamiento y sin mejoría, y empeoramiento.

Se investigó la influencia que sobre los resultados de la timentomía tuvo el tiempo que medio entre el comienzo de los síntomas de la enfermedad y la realización del tratamiento quirúrgico.

Análisis estadístico utilizado

Los datos de cada paciente fueron introducidos en una base de datos en el sistema estadístico SPSS versión 15 para Windows, con el cual efectuamos el procesamiento estadístico. Estadística descriptiva de todas las variables incluidas en el estudio: las variables cuantitativas se expresaron como media \pm desviación típica. Las variables cualitativas se expresaron como valor absoluto y porcentaje. Se realizó un estudio para determinar la influencia que tiene el tiempo que media entre el comienzo de los síntomas miasténicos y la realización de la cirugía en los resultados de la timentomía radical ampliada. La significación estadística de esta correlación fue calculada con la prueba exacta de Fisher. Se asume que la correlación entre las variables cualitativas tiene significación estadística cuando el valor de p es $\leq 0,05$.

Resultados

La tabla 1 muestra las variables cuantitativas estudiadas. Resaltan la edad media de la serie (12,13 años) y un seguimiento postoperatorio medio de 58,87 meses. El tiempo

Tabla 1 Distribución de los pacientes según las variables cuantitativas estudiadas

Variables cuantitativas	Media	Mín.	Máx.	Dev. típica
Edad (años)	12,13	6	18	3,87
Tiempo en meses entre el inicio de los síntomas y la cirugía	20,00	6	72	18,03
Tiempo en meses entre diagnóstico y la cirugía	10,00	2	26	6,88
Estancia postoperatoria en días	8,13	6	14	1,89
Seguimiento postoperatorio en meses	58,87	14	147	37,33

Fuente: Departamento de Estadísticas.

Tabla 2 Distribución de los pacientes según sexo y otras variables cualitativas estudiadas

Variables	n	%
Sexo		
Masculino	9	39,1
Femenino	14	60,9
Total	23	100
Osserman		
I	1	4,3
Ila	13	56,5
Ilb	9	39,2
Tratamiento preoperatorio		
Piridostigmina	18	78,3
Prednisona	12	52,2
Azatioprina	3	13,1
Inmunoglobulinas	23	100
Diagnóstico histológico		
Hiperplasia tímica	22	95,7
Timoma	1	4,3

Fuente: Departamento de Estadísticas.

promedio entre el comienzo de los síntomas de la enfermedad y la timectomía fue de 20 meses y entre la realización del diagnóstico y la cirugía fue de 10 meses. La media de la estancia postoperatoria fue de 8,3 días. Predominaron en el sexo femenino (60,9%) y el estadio IIa de la clasificación de Osserman. El diagnóstico histológico fue hiperplasia tímica en 22 pacientes y timoma linfocítico tipo 1 en un paciente; fueron encontrados restos tímicos en 3 pacientes (tabla 2). Se debe señalar que la paciente con el timoma comenzó con una miastenia ocular con 10 años de edad y que 2 años más tarde se hizo generalizada con síntomas bulbares. No hubo fallecidos. Todos los pacientes fueron

extubados en las primeras 6 h y estuvieron menos de 48 h en la Unidad de Cuidados Intensivos. No tuvimos que lamentar ninguna crisis miasténica en el periodo postoperatorio. Solo se reportó, como complicación posquirúrgica, un derrame pleural, el cual fue evacuado por punción. En el periodo postoperatorio se redujo la dosis de los colinomiméticos y sus reacciones adversas fueron monitorizadas. Todos los pacientes continuaron con tratamiento por un periodo de 6 meses después de la cirugía, luego del cual se comenzó a reducir los medicamentos y sus dosis. Se debe destacar que el 95,6% de los pacientes estaban sin tratamiento o necesitando menos dosis de medicamentos para el control de los síntomas miasténicos al año, cifra que se elevó al 100% a los 3 años de seguimiento (tabla 3). En la tabla 4 se muestra la influencia que tiene el tiempo que media entre el comienzo de los síntomas de la enfermedad y la realización de la cirugía sobre los resultados del tratamiento quirúrgico. De los 12 pacientes estudiados, en los cuales el tiempo fue inferior a un año, 11 estaban sin tratamiento al año de la timectomía radical ampliada; en cambio, de los 11 pacientes con un tiempo previo a la cirugía mayor de un año solo un estaba sin tratamiento al año de la cirugía. La prueba exacta de Fisher, con un valor de $p=0,003$, demuestra que, de forma significativa, los resultados de la timectomía radical ampliada son mejores cuando el tiempo que media entre el inicio de los síntomas de la enfermedad y la realización de la intervención quirúrgica es menor de un año.

Discusión

La MGJ se subdivide en prepuberal y pospuberal (que se presenta alrededor o después de la pubertad). Ambas tienen características clínicas distintivas. En la forma prepuberal, es más frecuente la forma ocular y no existe predominio en lo que al sexo se refiere, en contraste con un predominio

Tabla 3 Evolución de los pacientes según tiempo de seguimiento

	Seguimiento evolutivo					
	Un año		Tres años		Cinco años	
	n	%	n	%	n	%
Total	23	100	16	69,5	7	30,4
Sin Tratamiento	12	52,2	13	81,3	7	100
Mejorado con tratamiento	10	43,5	3	18,7		
Igual tratamiento	1	4,3				

Fuente: Departamento de Estadísticas.

Tabla 4 Influencia del tiempo que media entre el comienzo de los síntomas miasténicos y la realización de la timectomía

Tiempo entre el comienzo de la enfermedad y la timectomía	Evolución al año		
	Sin tratamiento	Con tratamiento	Total
≤ un año	11	3	14
> un año	1	8	9
Total	12	11	23

Prueba exacta de Fischer $p=0,003$

Fuente: Departamento de Estadísticas.

en el sexo femenino en la peri y pospuberal. Además tiene mejor pronóstico pues existen mayores posibilidades de remisión espontánea. En la MG del adulto más del 80% de las MG oculares progresan a la forma generalizada; en cambio, en la MGJ se reporta que esta progresión es menos frecuente, sobre todo en las formas prepuberales^{6,22,23,25-29}. En este estudio 7 pacientes (30,4%) eran portadores de la forma prepuberal y 16 (69,6%) fueron post puberales, todos con la forma generalizada al momento de la cirugía y con un franco predominio del sexo femenino.

A pesar de que se plantea que la remisión espontánea, o seguida de un periodo de tratamiento médico, es posible sobre todo en la etapa prepuberal²³⁻²⁶, todos los pacientes a los que se hizo el diagnóstico de MGJ prepuberal, y que fueron seguidos durante la década de los 90 por el servicio de Neurología del Hospital Pediátrico Provincial, continuaban con tratamiento para el control de los síntomas miasténicos cuando alcanzaron la etapa puberal. La frecuencia de remisión está influida también por el origen étnico^{6,21-23}. Se conoce que el timo desempeña un papel importante en la etiopatogenia de la MGJ y que la timectomía es una opción válida para su tratamiento, ya que al desaparecer los centros tímicos germinales se elimina la producción y diversificación de los anticuerpos^{30,31}. Gronseth y Barohn en su artículo reportan un incremento en la probabilidad de remisión o mejoría de los síntomas de la enfermedad en la MG autoinmune seropositiva³². Revisiones más recientes, que incluyen pacientes prepuberales, también indican un incremento de la remisión de esta enfermedad, pero luego de la timectomía^{33,34}. No obstante se debe tener precaución en los niños más pequeños, que son la subpoblación donde la probabilidad de remisión es más frecuente. En esta serie de pacientes el de menor edad tenía 6 años. Mención aparte se debe hacer con respecto a la MGJ ocular pura, donde no está demostrado que la timectomía evite su ulterior progresión a la forma generalizada y solo debe reservarse para los pacientes refractarios al tratamiento médico^{21,27}. En los pacientes estudiados, solo uno tenía la forma ocular de la enfermedad en el momento de la cirugía. Esta fue indicada ya que el paciente, luego de un año de tratamiento, no tenía mejoría y en el estudio tomográfico el timo había duplicado su tamaño con respecto al realizado un año atrás. Otra de las razones para considerar la timectomía en el tratamiento de esta enfermedad es la posibilidad real de que los síntomas miasténicos estén en relación con un timoma, aun cuando la tomografía muestre un timo de características morfológicas normales, como sucedió en el paciente al que se le hizo el diagnóstico histológico de timoma linfocítico tipo I luego de la timectomía.

Existen diferentes vías de abordaje para el tratamiento quirúrgico y la evidencia demuestra que los resultados son independientes de la vía de abordaje, siempre que se logre reseca el timo y toda la grasa que lo acompaña¹⁶⁻²². Bulkey et al.²⁰ y Masaoka et al.¹⁹ comenzaron realizando la timectomía simple por vía cervical o transesternal, para luego cambiar a la timectomía radical por vía transesternal, donde se obtuvieron los mejores índices de remisión de la enfermedad. También hacen referencia a que los resultados de la cirugía pueden estar latentes hasta 5 años después de la realización de la timectomía ampliada y que los porcentajes de remisión estuvieron relacionados significativamente con el tiempo que media entre la aparición de los síntomas

miasténicos y la realización de la cirugía^{16-22,33,34}. Todo esto motivó que realizáramos a nuestros pacientes la timectomía radical ampliada, luego de un periodo de 6 meses de tratamiento médico de la enfermedad sin poder lograr la remisión de los síntomas miasténicos. Otro factor que influye en los resultados es la técnica quirúrgica empleada. Está demostrado que la timectomía radical ampliada es superior a la timectomía convencional, pues se eliminan todos aquellos tejidos que pudieran contener restos tímicos y que pueden ser responsables de la no remisión de la enfermedad luego de la cirugía. Resultados similares a los nuestros son reportados por Essaa et al.²² y Cheng et al.²¹: con esta técnica, el 90 y el 91,1% de sus pacientes estaban sin tratamiento o necesitaban menos dosis para el control de los síntomas miasténicos. A pesar de reportes que demuestran la efectividad de la timectomía ampliada videotoracoscópica, aún no existe consenso sobre cuál es la mejor vía de abordaje para realizar la timectomía radical^{15,17}. Con los resultados de este trabajo de investigación demostramos que la timectomía transesternal ampliada es una opción segura y efectiva para el tratamiento quirúrgico de la MGJ.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Robertson DN. Enumerating neurology. *Brain*. 2000;123:663-4.
- Ponsetia JM, Espina E, Armengola M. Diagnóstico y tratamiento de la miastenia grave. *Med Clin (Barc)*. 2000;115:264-70.
- Arroyo H. Myasthenia gravis in childhood and adolescence. *Rev Neurol*. 1996;24:1385-9.
- Schmidt NS, Salinas CM, Erazo TR. Miastenia gravis en pediatría. *Rev Chil Pediatr*. 2005;76:291-8.
- Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 1994;330:1797-810.
- Papazian O, Alfonso I, Araguez N. Miastenia gravis juvenil. *Medicina (Buenos Aires)*. 2009;69(1/1):71-83.
- Romi F, Gilhus NE, Aarli JA. Myasthenia gravis: Clinical, immunological, and therapeutic advances. *Acta Neurol Scand*. 2005;111:134-41.
- Vincent A, McConville J, Farrugia ME, Newsom-Davis J. Seronegative myasthenia gravis. *Semin Neurol*. 2004;24:125-33.
- Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidencebased review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000;55:7-15.
- Andrews PI. Autoimmune myasthenia gravis in childhood. *Semin Neurol*. 2004;24:101-10.
- Keeseey JC. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2004;29:484-505.
- Ponseti JM, Espín E, Armengol M. Diagnóstico y tratamiento de la miastenia gravis. *Medicina Clínica*. 2002;115:264-70.
- León P, González F, Moreno N, García E, León D, Naranjo JM, et al. Timectomía en la miastenia gravis. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:235-9.
- 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.
- Shrager JB. Extended transcervical thymectomy: The ultimate minimally invasive approach. *Ann Thorac Surg*. 2010;89:S2128-34.

16. Mason DP. Operativ techniques in thoracic and cardiovascular surgery. 2005;10:231–43.
17. Meyer DM, Herbert MA, Sobhani NC, Tavakolian P, Duncan A, Bruns M, et al. Comparative clinical outcomes of thymectomy for myasthenia gravis performed by extended transsternal and minimally invasive approaches. *Ann Thorac Surg*. 2009;87:385–91.
18. Jaretzki A, Wolff M. Maximal thymectomy for myasthenia gravis. Surgical anatomy and operative technique. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1988;96:711–6.
19. 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;62:853–9.
20. Bulkey GB, Bass KN, Stephenson GR, Diener-West M, George S, Reilly PA, et al. Extended cervicomediastinal thymectomy in the integrate management of myasthenia gravis. *Ann Surg*. 1997;226:324–35.
21. Cheng C, Liu Z, Xu F, Deng Z, Feng H, Lei Y, et al. Clinical outcome of juvenile myasthenia gravis after extended transsternal thymectomy in a chinese cohort. *Ann Thorac Surg*. 2013;95:1035–42.
22. Essaa M, Medanya YE, Hajjara W, Haririb Z, Mulhimb FA, Salihc M, et al. Maximal thymectomy in children with myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003;24:187–91.
23. Andrews JM, Massey J, Howard F, Sanders DB. Race, sex, and puberty influence onset, severity, and outcome in juvenile myasthenia gravis. *Neurology*. 1994;44:1208–14.
24. Evoli A, Batocchi AP, Bartoccioni E, Lino MM, Minisci C, Tonali P. Juvenile myasthenia gravis with prepubertal onset. *Neuromuscul Disord*. 1998;8:561–7.
25. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle and Nerve*. 2008;37:141–9.
26. Strober J, Cowan MJ, Horn BN. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for refractory myasthenia gravis. *Arch Neurol*. 2009;66:659–61.
27. Ortiz S, Borchert M. Long-term outcomes of pediatric ocular myasthenia gravis. *Ophthalmology*. 2008;115:1245–8.
28. Kim JH, Hwang HJ, Hwang YS, Kim KJ, Chae J. Childhood ocular myasthenia gravis. *Ophthalmology*. 2003;110:1458–62.
29. Chiang LM, Darras BT, Kang PB. Juvenile myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2009;39:423–31.
30. Hayashi A, Shiono H, Ohta M, Ohta K, Okumura M, Sawa Y. Heterogeneity of immunopathological features of AChR/MuSK autoantibody-negative myasthenia gravis. *J Neuroim*. 2007;189(1-2):163–8.
31. Rodriguez M, Gomez MR, Howard MF, Taylor WF. Myasthenia gravis in children: Long-term follow-up. *Ann Neurol*. 1983;13:504–10.
32. Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000;55:7–15.
33. Hennessey IA, Long AM, Hughes I, Humphrey G. Thymectomy for inducing remission in juvenile myasthenia gravis. *Pediatr Surg Int*. 2011;27:591–4.
34. Tracy MM, McRae W, Millichap GJ. Graded response to thymectomy in children with myasthenia gravis. *JCN*. 2009;24:454–9.