

STANDARDELE DE CERCETARE CLINICĂ ÎN ABORDUL MULTIDISCIPLINAR AL MIASTENIEI GRAVIS: O INIȚIATIVĂ BAZATĂ PE DOVEZI

O. Sgarbură¹, A. Câmpeanu², C. Vilciu², V. Ion², V. Tomulescu³

¹*Catedra de Psihologie Medicală, Universitatea de Medicină și Farmacie «Carol Davila»
București*

²*Clinica de Neurologie, Institutul Clinic Fundeni*

³*Centrul de Chirurgie Generală și Transplant Hepatic, Institutul Clinic Fundeni*

Corespondență: victor.tomulescu@icfundeni.ro

REZUMAT

Rezultatele cercetărilor privind tratamentul miasteniei gravis au fost disparate până în ultimii ani. Introducerea standardelor de cercetare clinică a uniformizat limbajul specialiștilor care se ocupă cu această boală și a permis dezvoltarea unor studii ample privind tratamentul medical, dar, în special, chirurgical. Conceptele propuse ar trebui utilizate de către orice medic în activitatea clinică, ceea ce ar putea aduce beneficii semnificative pacienților cu această boală.

Cuvinte cheie: miastenia gravis, timectomie, toracoscopie, abord multidisciplinar

ABSTRACT

The results of the research concerning the treatment of myasthenia gravis varied a lot until the last decade. The recommendations for the clinical research standards built a common ground for all the specialists treating this disease. Also they offered regulations for the development of good trials concerning the surgical treatment. The stated concepts should be used by any doctor in his/her clinical practice so they could become a common language for all specialists in the benefit of the patient.

Key-words: myasthenia gravis, thymectomy, thoracoscopy, multidisciplinary approach

INTRODUCERE

Studiul bolilor cu mecanism autoimun a cunoscut o dezvoltare remarcabilă în ultimele decenii. Motivele sunt ușor de intuit: pe de-o parte, tehnicile de dozare biochimică și imunologică au avansat foarte mult, pe de altă parte, la nivel internațional, s-au reformulat principiile metodologice necesare cercetării și s-au creat structuri și infrastructuri ce stimulează colaborarea multidisciplinară și integrarea datelor de cercetare.

Miastenia gravis (MG) face parte din grupul bolilor autoimune și, deși nu este o boală frecventă având prevalența (1, 2, 3) între 2 și 20 de cazuri la 100.000 persoane, ea reprezintă totuși o preocupare constantă pentru medici și cercetători prin segmentul de vârstă afectat – adesea femeii tinere între 20-30 de ani. Specialiștii preocupați de această patologie sunt: neurologul care o diagnostichează, evaluează și tratează farmacologic, specialistul în terapie intensivă care oferă suportul terapeutic necesar crizelor miastenice, chirurgul care oferă o intervenție chirurgicală cu beneficiu demonstrat și anatomopatologul

care încadrează morfologia piesei de rezecție într-un cadru tumoral (timom de diferite clase) sau non-tumoral (hiperplazie/atrofie timică).

Deși boala a fost descrisă pentru prima dată în 1877 de către Wilks, în 1932-1934 Reman și Walker au demonstrat valoarea terapeutică a fiziostigminei, în 1948 Osserman a introdus neostigmina, iar în 1939 a fost comunicat prima dată beneficiul oferit bolii prin timectomie, cercetarea în domeniul miasteniei gravis a fost lipsită de consecvență și entuziasmul altor domenii. Până în prezent s-au realizat doar câteva studii valoroase din punct de vedere metodologic, iar majoritatea dovezilor privind tratamentul acestei boli sunt de nivel 2b sau 3 cu grad B de recomandare (studii clinice randomizate de calitate slabă, studii caz-control și recenzii ale lor cu grad de recomandare B, adică «poți aplica acest tratament»).

STANDARDE CLINICE ȘI DE CERCETARE

În contextul descris anterior, grupul de specialiști adunați în jurul Myasthenia Gravis Foundation

of America (MGFA) a venit cu propuneri inovatoare menite să reducă dificultățile de comunicare prezente între specialiștii implicați în tratamentul bolii și să uniformizeze studiile din domeniu. Aceste reguli au fost denumite recomandări pentru standardele clinice de cercetare (4), dar ele pot fi folosite nu numai în cercetare, ci și în interacțiunea clinică din cadrul echipei medicale.

A. Evaluarea bolii

O primă condiție pentru prescrierea unui tratament eficient este reprezentată de o bună evaluare a stadiului și gravității bolii. Clasificarea clinică a MG are rolul de a distinge între clase de boală cu prognostic diferit, între afectări ușoare, moderate sau severe. În acest scop, a fost modificată clasificarea Osserman iar rezultatul denumit clasificarea MGFA este prezentat în tabelul 1. Majoritatea studiilor publicate după anul 2000 folosesc această clasificare pentru stadializarea bolii.

Pe de altă parte, o cuantificare sub formă de scor a deficitului miastenic este utilă pentru a urmări dinamica bolii în funcție de tratamentul administrat. MGFA a propus Quantitative Myasthenia Gravis score (QMG) pe care îl reproducem în tabelul 2. Scorul utilizat la noi în țară până la apariția acestor recomandări este cel propus de Ion Cincă și Virginia Ion în 1974 (5) denumit scorul de deficit miastenic (MDS). Scorul românesc este mult mai detaliat oferind informații complete asupra musculaturii striate: funcția orbicularului buzelor (uneori singur

afectat), a cărui disfuncție ocluzivă a cavității bucale produce deficit în masticatie și în pronunțarea corectă a sunetelor labiale, funcția mușchilor cefei care pot fi afectați și în extensie, nu numai în flexie cum sugerează QMG, funcția mușchilor trunchiului (se ridică ușor din poziția de decubit sau o face cu ajutorul altei persoane). Punctajul maxim QMG este de 39 de puncte, punctajul maxim MDS este de 50 de puncte. Datorită similitudinilor între cele două scoruri trecerea de la MDS la QMG este ușoară și pentru specialiștii români. MGFA recomandă utilizarea QMG în toate studiile prospective și încurajează realizarea unor sub-scoruri care să deceleze deficitul pe grupe musculare dat fiind că în acest moment este posibil ca, la evaluare, scorul global QMG al unui pacient să scadă, dar scorul pe anumite grupe (mușchi faciali, mușchi ai membrilor superioare etc.) să fie în creștere.

B. Terapia și statusul post-intervenție

După evaluarea pacientului, trebuie menționat statusul său terapeutic: dacă i se administrează un tratament pentru MG și de ce tip este acest tratament. Autorii propun atribuirea unuia dintre cele opt etichete din tabelul 3, cu condiția ca în cazul utilizării plasmaferezei sau imunoglobulinelor să se specifice adăugând «a» sau «c» dacă este vorba despre un tratament de stadiu acut, utilizat în exacerbări sau preoperator sau despre un tratament cronic, utilizat în mod obișnuit de pacientul respectiv. În cazul în care se utilizează o combinație

Tabelul 1
Clasificarea MGFA

I.		Orice slăbiciune a mușchilor oculari Poate asocia ptoză palpebrală Toți ceilalți mușchi normali
II.	A.	Afectare ușoară a altor mușchi în afara celor oculari Poate asocia afectare oculară de orice grad de severitate Afectare predominantă a mușchilor membrilor sau trunchiului sau ambele Poate asocia afectarea mai redusă a mușchilor orofaringeali
	B.	Afectare predominantă a mușchilor orofaringeali sau respiratori sau ambele Poate asocia afectarea mai redusă sau egală a mușchilor membrilor sau trunchiului
III.	A.	Afectare moderată a altor mușchi în afara celor oculari Poate asocia afectare oculară de orice grad de severitate Afectare predominantă a mușchilor membrilor sau trunchiului sau ambele Poate asocia afectarea mai redusă a mușchilor orofaringeali
	B.	Afectare predominantă a mușchilor orofaringeali sau respiratori sau ambele Poate asocia afectarea mai redusă sau egală a mușchilor membrilor sau trunchiului
IV.	A.	Afectarea severă a altor mușchi în afara celor oculari. Poate asocia afectare oculară de orice grad de severitate. Afectare predominantă a mușchilor membrilor sau trunchiului sau ambele Poate asocia afectarea mai redusă a mușchilor orofaringeali
	B.	Afectare predominantă a mușchilor orofaringeali sau respiratori sau ambele Poate asocia afectarea mai redusă sau egală a mușchilor membrilor sau trunchiului
V.		Definit prin intubare, cu sau fără ventilație mecanică, cu excepția cazurilor în care se realizează de rutină în managementul postoperator. Utilizarea tubului de hrănire fără intubare plasează pacientul în clasa IV B.

Tabelul 2
Scorul QMG

	Gradul			
	Normal	Mediu	Moderat	Sever
	0	1	2	3
Vedere dublă la vedere laterală (în s)	61	11-60	1-10	spontan
Ptoză la privirea în sus (în s)	61	11-60	1-10	spontan
Mușchii faciali	Închidere normală a ploapelor	Închidere completă fără rezistență	Închidere completă cu rezistență	Închidere incompletă
Înghițire a jumătate ceașcă apă	normal	Tușește puțin sau își curăță gâtul	Tuse severă, se înecă sau regurgitare nazală	Nu poate înghiți
Vorbire după numărătoare continuă de la 1 la 50 (aparitia disartriei)	Fără la 50	Disartrie între 30 și 45	Disartrie între 10 și 20	Disartrie la 9
Mentținerea brațului drept ridicat la 80° (în s)	240	90-236	10-89	0-9
Mentținerea brațului stâng ridicat la 80° (în s)	240	90-236	10-89	0-9
Capacitatea vitală (%)	> 80	65-79	50-64	< 50
Forța dinamometrică pt. brațul dr. în kgW bărbați	> 45	15-44	5-14	0-4
Forța dinamometrică pt. brațul dr. în kgW femei	> 30	10-29	5-9	0-4
Forța dinamometrică pt. stâng în kgW bărbați	> 35	15-34	5-14	0-4
Forța dinamometrică pt. stâng în kgW femei	> 25	10-24	5-9	0-4
Mentținerea capului ridicat la 45° (în s)	120	30-119	1-29	0
Mentținerea piciorului drept ridicat la 45° (în s)	100	31-99	1-30	0
Mentținerea piciorului stâng ridicat la 45° (în s)	100	31-99	1-30	0
Scorul total QMG 0-39				

de două tratamente, ambele specificații trebuie trecute în dreptul pacientului respectiv (spre exemplu, CH și PR pentru un pacient cărui i se administrează Miostin și Prednison).

Tabelul 3
Statusul terapeutic al pacienților cu MG

Abreviere	Definiție
NT	Fără tratament
SPT	Status posttrectomie
CH	Inhibitori de colinesterază
PR	Prednison/alți corticosteroizi
IM	Imunoterapie, alta decât PR
PE	Plasmaferază
IG	Imunoglobuline
OT	Alt tratament

În cazul în care pentru un pacient s-a trecut indicativul SPT este de preferat să se precizeze mai clar situația în care se află pacientul respectiv. De aceea au fost concepute o serie de categorii care definesc statusuri posibile după intervenția chirurgicală și care pornesc de la cel mai rău caz – decesul ca urmare a bolii – dar ajung până la remisia completă stabilă post-trectomie (tabelul 4).

Clasele de intervenții chirurgicale practicabile în cazul pacienților miastenici au fost definite de către Jaretzki și introduse în recomandările MGFA în forma următoare:

T1 – Trectomie transcervicală

- (a) Standard
- (b) Extinsă

T2 – Trectomie videoscopica

- (a) Clasică – VATS
- (b) Extinsă – VATET

T3 – Trectomie transsternală

- (a) Standard
- (b) Extinsă

T4 – Trectomie transcervicală și transsternală (maximală)

După analiza histopatologică a piesei de rezecție, în cazul miastenicii gravis non-tumorale trebuie specificat aspectul timusului, acesta putând fi normal, atrofic sau hipertrofic. Nu există deocamdată criterii standardizate de clasificare sau de caracterizare a modificărilor imunocitochimice (6), însă lucrări recente caută să pună în evidență modificările timice ce apar la pacienți cu anticorpi antireceptor de acetilcolină față de cei cu anticorpi anti – MuSK (muscle specific kinase) (7).

C. Date suplimentare

Dacă toate informațiile prezentate până în acest moment sunt utile atât clinicianului cât și cercetătorului, trebuie menționat că o serie de informații suplimentare sunt interesante în mod special pentru cercetător: ele se referă la date personale ale pacientului (vârstă, sex, apartenență geografică, rasă, vârstă de apariție a bolii, durata bolii până la momentul operator) cât și la morbiditatea legată de boală. Variabilele privind intervenția cuprind:

Tabelul 4
Statusul pacienților după timentomie

Categorie	Caracteristici
Remisia Completă Stabilă (CSR)	Pacientul nu are semne sau simptome de MG de cel puțin 1 an și nu a primit tratament pentru MG în tot acest timp. La examinarea atentă realizată de un clinician experimentat nu se constată slăbiciune musculară la nivelul niciunui mușchi. Se acceptă doar o slăbiciune izolată la închiderea pleoapei.
Remisia Farmacologică (PR)	Aceleași criterii ca pentru CSR cu excepția faptului că pacientul continuă să ia un tratament pentru MG. Pacienții care iau inhibitori de colinesterază sunt excluși din această categorie pentru că utilizarea acestei medicații sugerează prezența slăbiciunii musculare.
Manifestări minime (MM)	Fără prezența de simptome sau limitări funcționale caracteristice MG, dar cu slăbiciuni musculare ce pot fi depistate doar la evaluarea medicului neurolog consultant. Această clasă admite faptul că unii pacienți îndeplinesc aparent criteriile pentru CSR/PR, dar au o slăbiciune musculară ce poate fi detectată doar la o examinare atentă.
MM-0	Pacientul nu a primit tratament pentru MG de cel puțin 1 an
MM-1	Pacientul continuă să primească o medicație imunosupresivă sau alt tratament simptomatic, dar nu inhibitori de colinesterază
MM-2	Pacientul a primit numai doze mici de inhibitori de colinesterază (<120mg pyridostigmină pe zi), pentru cel puțin 1 an
MM-3	Pacientul a primit inhibitori de colinesterază sau altă formă de terapie imunosupresivă/simptomatică în ultimul an.
Modificări ale statusului	
Îmbunătățit (I)	O scădere substanțială a simptomatologiei MG anterioară tratamentului sau o reducere substanțială și susținută a medicației pentru MG.
Neschimbat (U)	Fără modificări substanțiale ale manifestărilor clinice pre-tratament sau fără scăderea medicației MG
Agravat (W)	O creștere substanțială a manifestărilor clinice anterioare tratamentului sau o creștere a medicației MG.
Exacerbat (E)	Pacienți care au îndeplinit criteriile de CSR, PR, MM, dar care apoi au dezvoltat manifestări clinice mai severe decât cele permise de aceste criterii.
Decedat de MG (D of MG)	Pacienți care au decedat de MG, complicații ale terapiei MG sau la sub 30 de zile de la timentomie.

- tipul intervenției după clasificarea propusă de Jaretzki;
- durata operației;
- durata spitalizării;
- durata spitalizării în ATI post-operator;
- durata ventilației mecanice;
- transfuzii postoperatorii;
- infecții (localizare, tip și severitate);
- alte complicații (injurie nervoasă, durere persistentă, chilotorax);
- moartea (până la 30 de zile postoperator ori care ar fi cauza, peste 30 de zile postoperator dacă este legată de procedura chirurgicală).

De asemenea pot fi utilizate variabilele legate de boală precum:

- numărul de spitalizări pe an și durata acestora în zile;
- durata spitalizării în ATI;
- ventilație mecanică;
- existența unei traheostomii;
- infecții (pulmonare, de la un cateter intravenos, altele);
- efecte adverse ale medicației.

TIMENTOMIA ÎN LANȚUL TERAPEUTIC AL MG

Majoritatea datelor propuse de către experții americani și publicate în anul 2000 simultan în două jurnale de interes pentru specialiști – *Neurology* și *Annals of Thoracic Surgery* – privesc evaluarea pacienților miastenici ca o procedură ce necesită colaborarea unei echipe multidisciplinare. Conceptele, clasele și categoriile propuse vizează tocmai facilitarea comunicării între specialiști. Premisa de la care pleacă recomandările MGFA este tocmai concluzia demonstrată de către Gronseth și Barohn pentru Academia Americană de Neurologie (AAN) într-o recenzie sistematică din același an (8) și anume că «pentru pacienții cu miastenia gravis autoimună neasociată cu timom, timentomia este recomandată ca o opțiune ce poate crește probabilitatea de remisie sau de ameliorare». AAN plasează această recomandare în cadrul clasei II (studii observaționale bine realizate) și formulează următoarele comentarii pe baza lucrărilor disponibile până în acel moment:

1. există o asociere pozitivă, în mai multe studii, între timentomie și remisie sau ameliorarea miasteniei gravis

2. există diferențe generatoare de erori între caracteristicile lotului caz și cel martor, în mai multe lucrări
3. după eliminarea unei diferențe generatoare de erori sau după potrivirea loturilor în funcție de o variabilă generatoare de erori (precum sex, vârstă, durata sau severitatea bolii), persistă asocierea pozitivă între timentomie și evoluția bună a bolii
4. după eliminarea mai multor diferențe generatoare de erori, apar asocieri variabile – în unele studii pozitive, în altele negative, iar în altele nu apar asocieri.

Mineo (9) și Drachman (10) citează aceleași indicații absolute pentru timentomie: toți pacienții între pubertate și 55 de ani cu miastenia gravis generalizată. În timp ce Drachman este prudent în ceea ce privește vârstnicii, copiii și pacienții cu forma oculară a MG, Mineo citează aceste categorii drept indicații relative. Yim et al. (11) sprijină realizarea timentomiei și la pacienți mai în vârstă. În Prince of Wales Hospital din Hong-Kong, se practică timentomia la toți pacienții cu miastenia gravis în vârstă de până la 70 ani. Contraindicațiile timentomiei sunt: miastenia gravis congenitală, vârsta mare a pacienților și tarele multiple asociate astfel încât riscul anestezic să fie crescut, depășind potențialul beneficiu, criza miastenica și refuzul bolnavului de a fi operat (10). Trebuie menționat că intervenția chirurgicală asupra timusului este o intervenție electivă, ea se realizează în mod programat, după un tratament corespunzător în prealabil, așadar nu se practică în urgență și nici în timpul crizelor miastenice care pot periclita evoluția ulterioară a pacientului (12). Există, în plus, o serie de indicații și contraindicații specifice fiecărei căi de abord.

Rezultatele obținute în urma timentomiei sunt promițătoare în seriile dinaintea publicării recoman-

dărilor MGFA (tabelul 5) și foarte bune după ce studiile au început să țină cont de criteriile menționate mai sus. Se poate observa că studiile observaționale publicate între 1953 și 1998 indică șanse de 2-3 ori mai bune de a obține remisie completă în absența tratamentului medicamentos la pacienții timentomizați față de cei netimentomizați.

Remisia completă stabilă (CSR) este end-pointul majorității studiilor iar procentul de pacienți timentomizați care atinge acest status este semnificativ față de pacienții neoperați (13). Din 1995, de la comunicarea primelor serii de cazuri timentomizate videoscopic (11, 14, 15), cercetătorii comunică rezultate foarte bune în termeni de obținere a ameliorării și a CSR la distanță după timentomie: 33,3% prin VATET la 6 ani după Mantegazza (16), 44,4% la 8,3 ani prin abord cervical după Bril (17), 59,5% prin VATS la 6 ani după Tomulescu (18).

DIFICULTĂȚI LEGATE DE ANALIZA TIMENTOMIEI ÎN MG

Până recent, analiza datelor obținute pe serii de pacienți timentomizați a fost incorectă (19). Majoritatea studiilor din tabelul 5 până la Papatestas et al. au utilizat metode inadecvate din punct de vedere statistic. Studiul remisiei se face corect utilizând analiza life-table ce generează o curbă Kaplan Meier. Curba Kaplan Meier are particularitatea că reprezintă remisie raportată la timp: ea ia în considerație toți pacienții care au atins un anumit interval de urmărire și calculează procentul care a atins CSR, corectând ratele de remisie pentru pacienții pierduți din studiu. Spre exemplu, 30 de pacienți au atins 6 ani de urmărire, 20 dintre ei fiind cu CSR (66,6%), 5 ani de urmărire au atins cei 30 pacienți care atinseseră 6 ani și încă 20 de pacienți care au doar 5 ani, 25 dintre ei fiind cu CSR (50%) etc.

Tabelul 5

Riscurile relative și intervalul lor de încredere de obținere a remisiei fără medicație la pacienții timentomizați față de cei netimentomizați

Studiu	RR	CI 95%	Studiu	RR	CI 95%
Christensen et al. 1996	-	-	Rodriguez et al. 1983	1.4	(1,2.2)
Evoli et al. 1998	3.3	(0.8,13)	Oosterhuis et al. 1981	-	-
Beekman et al. 1997	1.4	(0.7,2.7)	Buckingham et al. 1976	4.5	(2,10)
Werneck et al. 1996	0.5	(0.2,1.0)	Emeryk and Strugalska 1976	2.5	(1.1,5.4)
Evoli et al. 1996	1.0	(0.2,4.4)	Perlo et al. 1971	-	-
Beghi et al. 1991	2.1	(1.2,3.8)	Zeldowicz and Saxton 1969	-	-
Mantegazza et al. 1990	2.2	(1.3,3.4)	Henson et al. 1965	2.0	(1.1,3.6)
Donaldson et al. 1990	3.0	(1.2,7.2)	Simpson 1958	1.3	(0.8,2.2)
Papatestas et al. 1987	-	-	Eaton and Clagett 1955	2.7	(1.2,6.1)
Grob et al. 1987	-	-	Eaton et al. 1953	1.8	(0.6,4.9)
Scadding et al. 1985	2.3	()			

Calcularea ratei brute de remisie este incorectă: ex. în studiu avem 100 de pacienți, 30 dintre ei sunt CSR. Concluzia că rata de remisie ar fi 30% este incorectă pentru că nu ni se dă nicio informație despre cât de rapid sau de târziu față de operație au atins acest status. Cei 30% nu reprezintă o valoare interesantă pentru studiu. Acest calcul este cu atât mai incorect cu cât sunt excluși pacienții pierduți din urmărire: ex. dacă dintre cei 100 pacienți, 10 s-au pierdut și calculăm rata de remisie numai din pacienții rămași în studiu $30/(100-10) = 33,3\%$, obținem un rezultat incorect și irelevant în același timp. Utilizarea curbei Kaplan Meier este obligatorie în studiul rezultatelor la distanță ale oricărui tratament.

După Jaretzki (19), există șapte factori generatori de erori în studiile de urmărire a timentomiei pentru MG:

1. nu se ia în considerație durata bolii înainte de operație;
2. nu se menționează durata urmăririi după operație (calculându-se o rată brută irelevantă);
3. lipsește analiza recăderilor;
4. pacienții cu timom sunt incluși laolaltă cu pacienții cu MG non-tumorală;
5. sunt incluși în același lot pacienți care au suferit intervenții chirurgicale diferite;
6. sunt incluși în același grup pacienți aflați la prima intervenție și pacienți la care se rein-

tervine fără a lua în considerare că la aceștia din urmă durata bolii este extrem de lungă, simptomatologia este de obicei severă, iar prima timentomie a eșuat din motive neprecizate;

7. se realizează meta-analize fără a selecta studiile similare și fără a încerca o omogenizare a datelor.

Studiile care evită aceste erori pot aduce informații importante legate de rolul timentomiei în tratamentul miasteniei gravis și au șansa de a fi publicate și meta-analizate în viitor.

CONCLUZII

Rezultatele prezentate confirmă faptul că timentomia reprezintă o verigă importantă în tratamentul miasteniei gravis. De aceea, chirurgul trebuie inclus în echipa terapeutică, iar adoptarea criteriilor de evaluare clinică în conformitate cu recomandările MGFA reprezintă o necesitate. Astfel se poate realiza o standardizare a diagnosticului și tratamentului oferit miastenicii, se facilitează comunicarea în cadrul echipei terapeutice și se deschide calea unor colaborări în domeniul cercetării între medicii implicați în tratamentul acestei boli. Efectele unui astfel de demers sunt numai în beneficiul pacientului.

BIBLIOGRAFIE

1. Wirtz PW, Nijhuis MG, Sotodeh M et al – The epidemiology of myasthenia gravis, Lambert-Eaton myasthenic syndrome and their associated tumours in the northern part of the province of South Holland. *J Neurol*. 2003; 250(6):698-701.
2. Kalb B, Matell G, Pirskanen R, Lambe M – Epidemiology of myasthenia gravis: a population-based study in Stockholm, Sweden. *Neuroepidemiology*. 2002;21(5):221-5.
3. Casetta I, Fallica E, Govoni V, Azzini C, Tola M, Granieri E – Incidence of myasthenia gravis in the province of Ferrara: a community-based study. *Neuroepidemiology*. 2004; 23(6):281-4.
4. Jaretzki A, Barohn RJ, Erntstoff RM, et al – Myasthenia gravis: recommendation for clinical research standards. *Neurology* 2000;55:18–23.
5. Ion V, Cincă I. Miastenia în Arseni C – Tratat de Neurologie, Editura Medicală, 1981, București
6. Bertho X – Phenotype and immunohistochemical analyses of the human thymus: evidence for an active thymus during adult life. *Cell Immunol* 1997; 179:30-40.
7. Lauriola L, Ranelletti F, Maggiano N et al – Thymus changes in anti-MuSK-positive and – negative myasthenia gravis. *Neurology* 2005; 64:536-538.
8. Gronseth GS, Barohn RJ – Practice parameter: thymectomy for auto-immune myasthenia gravis (an evidence-based review). *Neurology* 2000; 55: 7-15
9. Mineo TC, Pompeo E, Lerut TE, Bernardi G, Coosemans W, Nofroni I – Thoracoscopic thymectomy in autoimmune myasthenia: results of left side approach. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:327–334
10. Drachman DB. Myasthenia gravis and other diseases of the neuromuscular junction în Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS et al – Harrison's principles of internal medicine (16th edition), McGraw-Hill, New York, 2005
11. Yim AP, Kay RLC, Ho JKS – Video-assisted thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis. *Chest* 1995; 108:1440-1443
12. Tomulescu V, Ion V, Kosa A, Popescu I – Timentomia toracoscopică în tratamentul miasteniei gravis. *Chirurgia* 2005; 100(3): 215-222
13. Jaretzki, A., III – Thymectomy for Myasthenia Gravis: Analysis of Controversies—Patient Management. *Neurologist*. 2003;9(2):77-92
14. Mack JM, Landrenau RJ, Yim AP, Hazelrigg SR, Scrugs GR – Results of video-assisted thymectomy in patients with myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 1352–1360
15. Mineo TC, Pompeo E., Ambrogi V., Sabato AF, Bernardi G, Casciani CU – Adjuvant pneumomediastinum in thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1210–1212
16. Mantegazza R, Baggi F, Bernasconi P et al – Video-assisted thoracoscopic extended thymectomy and extended transsternal thymectomy (T-3b) in non-thymomatous myasthenia gravis patients: remission after 6 years of follow-up. *J of Neurol Sci* 2003; 212:31-36
17. Brill V, Kojic J, Ilse WK et al – Long-term clinical outcome after transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1998; 1520-1522.
18. Tomulescu V, Ion V, Kosa A, Sgarbură O, Popescu I – Thoracoscopic thymectomy mid-term results. *Ann Thorac Surg* 2006; 82:1003-1007
19. Jaretzki A, Steinglass KM, Sonett JR – Thymectomy in the Management of Myasthenia Gravis. *Semin Neurol* 2004; 24:49-62.