

## SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON MIASTENIA GRAVIS DESPUES DE LA TIMECTOMIA

### ANALISIS DE 100 CASOS

ALEJANDRO RABINSTEIN, ENRIQUE CAEIRO (H), RICARDO NAVARRO, DOMINGO BABINI,  
PAULA CAEIRO, ANA COMBES, SANTIAGO PALACIO, TOMAS CAEIRO

*Departamentos de Medicina Interna y Cirugía, Hospital Privado, Córdoba*

**Resumen** Con la finalidad de evaluar la supervivencia de pacientes con miastenia gravis (MG) después de la timectomía (T), se estudiaron 100 personas afectadas por la enfermedad y operadas entre 1967 y 1995, al mes (M1), al año (A1), a los cinco (A5) y a los diez años (A10). Se empleó para este análisis el método de Kaplan-Meier y la prueba de Log-rank para las comparaciones. Los pacientes fueron clasificados de acuerdo a los hallazgos anatomo-patológicos tras la T en un grupo con timoma (TI) con 22 casos y otro sin timoma (NTI) con 78 casos. La supervivencia de TI y NTI fue  $95 \pm 5\%$  y  $94 \pm 3\%$ , respectivamente en M1;  $70 \pm 10\%$  y  $92 \pm 4\%$  en A1;  $47 \pm 17\%$  y  $87 \pm 5\%$  en A5 y A10 ( $p < 0,05$  para las tres últimas diferencias). Para reconocer la implicancia de los avances terapéuticos sobre la supervivencia, se dividió al grupo NTI en dos subgrupos: operados antes de 1980 (A80) con 43 casos y después de ese año (D80) con 35 casos. La sobrevida de A80 fue  $88 \pm 5\%$  en M1,  $84 \pm 6\%$  en A1 y  $77 \pm 8\%$  en A5 y A10; no hubo muertes en D80 en el seguimiento hasta 10 años ( $p < 0,01$ ). Estos datos confirman que los mejores resultados de supervivencia en MG después de T se dan en casos sin timoma así como la inobjetable superación del tratamiento de la enfermedad en los últimos 15 años con cuidados intensivos y uso de inmunosupresores.

**Palabras clave:** miastenia gravis, timoma, timectomía

La miastenia gravis (MG) es un trastorno autoinmunitario caracterizado por una deficiencia de receptores nicotínicos de la acetilcolina a nivel de la placa neuromuscular, secundaria al ataque de dichos receptores por autoanticuerpos adquiridos<sup>1</sup>.

Importantes avances han sido alcanzados en los últimos tiempos en relación a la dilucidación de los mecanismos patogénicos subyacentes en esta entidad, lo cual ha llevado al logro de notables progresos en la terapéutica de la enfermedad.

Recibido: 29-V-1996

Aceptado: 4-XII-1996

Dirección Postal: Dr. Tomás Caeiro, J. Molina 948, 5016  
Córdoba, Argentina

Los actuales pilares del tratamiento de la MG podrían resumirse en cuatro métodos fundamentales<sup>2</sup>: 1) Mejoramiento de la transmisión neuromuscular con agentes anticolinesterasa; 2) Timectomía quirúrgica; 3) Inmunosupresión con drogas (prednisona, azatioprina y ciclosporina) y 4) Inmunoterapias a corto plazo (incluyendo plasmaférésis e inmunoglobulina endovenosa).

Desde que en 1939 Blalock y colaboradores<sup>3</sup> reportaran un caso de remisión de MG generalizada en una paciente de 21 años tras la remoción de un tumor de timo en la Universidad de Vanderbilt, la Timectomía (T) ha ido adquiriendo un lugar cada vez más significativo en el tratamiento integral de esta patología. Las indicaciones actuales<sup>4</sup> de este procedimiento quirúrgico comprenden virtualmente a todos los pacientes

con MG y Timoma, un subgrupo variable de pacientes con MG generalizada sin timoma y ocasionalmente pacientes seleccionados con MG ocular.

El presente trabajo tiene la finalidad de evaluar la supervivencia de pacientes con MG tras la T, con un seguimiento global de hasta más de 20 años, apreciando comparativamente los resultados en pacientes con y sin timoma, y analizando en estos últimos las implicancias de los avances de la terapéutica médica sobre la sobrevida a corto, mediano y largo plazo.

## Material y métodos

Se estudiaron 100 pacientes consecutivos con diagnóstico confirmado MG a los que se realizó T como parte del esquema terapéutico. Los criterios diagnósticos utilizados para certificar la enfermedad fueron: 1) Clínico: Debilidad progresiva y fatigabilidad precoz ante el esfuerzo físico; 2) Farmacológico: Prueba del Edrofonio positiva, considerada como tal a la que mostrara franca mejoría inmediata de la fuerza muscular tras la inyección de la droga; 3) Electromiográfico: Disminución progresiva de la amplitud de los potenciales de respuesta muscular ante la estimulación supramáxima repetitiva lenta, caracterizada por una caída mayor del 10% entre la primera y la quinta respuestas. El estudio tuvo carácter retrospectivo, obteniéndose los datos necesarios de los archivos médicos y quirúrgicos del Hospital Privado de Córdoba y las historias clínicas respectivas, e incluyéndose para este análisis todos los pacientes operados entre 1967 y 1995.

Se extrajeron datos relativos a sexo; edad al momento de la T; tiempo de evolución del cuadro hasta la T; estado clínico del paciente al momento de la T de acuerdo a la clasificación de Oosterhuis modificada (5) (Estadio 0: en remisión; Estadios 1-2: síntomas y signos mínimos e incapacidad leve; Estadios 3-4: incapacidad moderada a severa; Estadio 5: insuficiencia respiratoria); año de realización de la T; informe de la anatomía patológica del timo resecado en relación a la presencia o ausencia de timoma; resultados del tratamiento en términos de Remisión Clínica Completa (ausencia clínica de síntomas y signos de la enfermedad, paciente en plena recuperación funcional) o Fallecimiento durante el seguimiento y tiempo total de seguimiento postoperatorio en cada caso en particular.

El grupo total de pacientes fue subdividido para su análisis en dos subgrupos: pacientes timomatosos (TI) y no timomatosos (NTI) de acuerdo a los hallazgos de la anatomía patológica. A su vez los pacientes del subgrupo NTI fueron discriminados en virtud del año de su cirugía en operados antes de 1980 (A80) o después

de dicho año (D80). Esta última distinción fue diseñada con la intención de diferenciar tendencias en cuanto a la forma de preparación prequirúrgica y evaluar eventuales beneficios comparativos en morbimortalidad post-timectomía en aquellos pacientes en los que se puso énfasis en un correcto tratamiento médico previo a la intervención para promover el mejor estado funcional posible al momento de la cirugía. La fecha impuesta como punto de quiebre (año 1980) es arbitraria, pero no obstante refleja de manera bastante aproximada el tiempo en que se produjeron los cambios iniciales de la conducta médica ante el dilema de la preparación prequirúrgica del paciente miasténico y la elección del momento ideal para la indicación de la T.

Los datos obtenidos fueron procesados según el método de Kaplan-Meier para la confección de las curvas de supervivencia y el test de Log-rank (o Mantel-Haenszel) para la comparación de la distribución de supervivencia en los distintos subgrupos evaluados, utilizando el análisis  $\chi^2$  para definir significación estadística. A su vez se empleó el test de Mann-Whitney para el análisis de las diferencias en términos de remisión clínica completa entre los pacientes sometidos a cirugía antes de 1980 y después de 1980.

## Resultados

Del grupo total de 100 pacientes timectomizados, 22 correspondieron al subgrupo TI y 78 al NTI. De estos últimos, 43 habían sido operados antes de 1980 y los restantes 35 luego de ese año.

La discriminación por sexo mostró una marcada preeminencia femenina con un total de 22 casos masculinos (22%) y 78 femeninos (78%); en el grupo TI se presentaron 12 varones (54,54%) y 10 mujeres (45,45%), mientras que en NTI las cifras fueron de 10 (12,8%) y 68 (87,2%) respectivamente.

La edad promedio fue de 29,47 años con un rango de 10 a 70 años para la población global de pacientes estudiados. Los valores correspondientes a las subpoblaciones evaluadas fueron en tanto 46 (23-70) y 24,52 (10-63) para TI y NTI en ese orden.

El tiempo medio de seguimiento fue de 4,3 años con un rango 1 mes a 23,12 años. No existieron diferencias relevantes en el seguimiento de TI y NTI: 3,01 (0,08-15) contra 4,65 (0,08-23,12).

En cuanto a los resultados terapéuticos obtenidos (Fig. 4), 55/100 pacientes (55%) alcanzaron un estado de Remisión Clínica Completa persis-

tente; de ellos sólo 8 correspondieron a TI (36,36% del total de pacientes con timoma) mientras los 47 restantes pertenecieron a NTI (60,25% de la población sin timoma).

En tanto, la mortalidad en el grupo general fue de 16/100 pacientes (16%). Nueve fallecimientos ocurrieron en pacientes timomatosos (40,91% del TI) y 7 en no timomatosos (8,97% del NTI). La diferencia de mortalidad final entre TI y NTI, considerando el total del seguimiento realizado, resultó estadísticamente significativa para  $p < 0,01$ .

Los índices de supervivencia fueron obtenidos al primer mes (M1), al año (A1), a los 5 años (A5) y a los 10 años (A10). Para el total de pacientes (Fig. 1) las cifras respectivas fueron  $93 \pm 3$  (% ± error estandar) en M1;  $87 \pm 4$  en A1;  $78 \pm 7$  en A5 e igual mortalidad en A10.

Comparando TI y NTI (Fig. 2), los valores fueron  $95 \pm 5$  y  $94 \pm 3$  en M1;  $70 \pm 10$  y  $92 \pm 4$  en A1;  $47 \pm 17$  y  $87 \pm 5$  en A5 e iguales números A10. Las diferencias de supervivencia entre TI y NTI en A1, A5 y A10 fueron estadísticamente significativas para un valor de  $p < 0,05$ .

En relación a las diferencias en NTI entre A80 y D80 (Fig. 3), los valores en el primer subgrupo fueron  $88 \pm 5$  en M1,  $84 \pm 6$  en A1 y  $77 \pm 8$  en A5 y A10; no hubo muertes en D80 ( $p = 0,001$  para todos los tiempos de seguimiento).

Es interesante considerar además las diferencias que también existieron en materia de Remisión Clínica Completa entre A80 y D80: en M1 4/

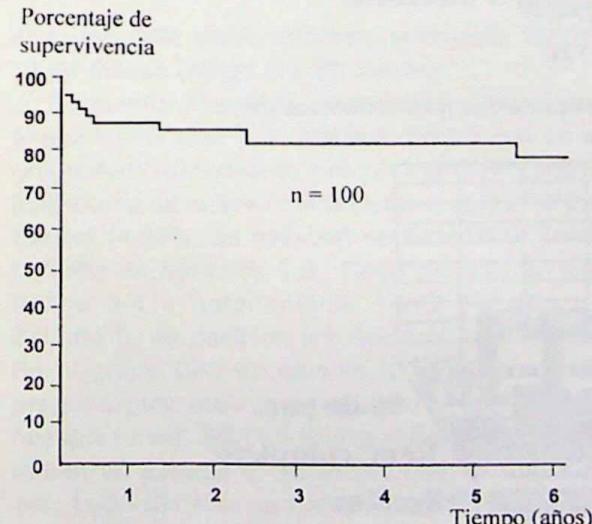
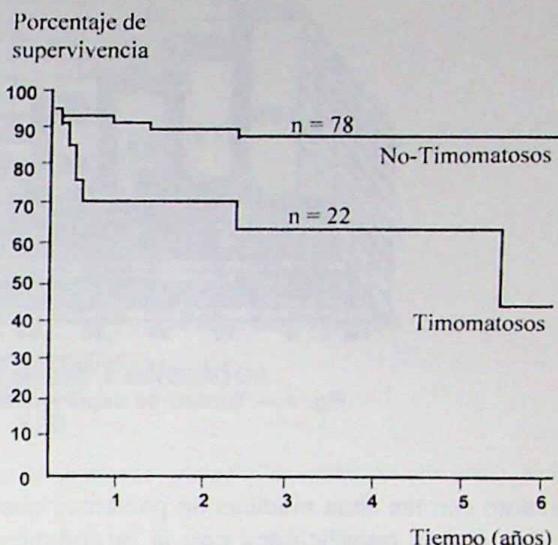
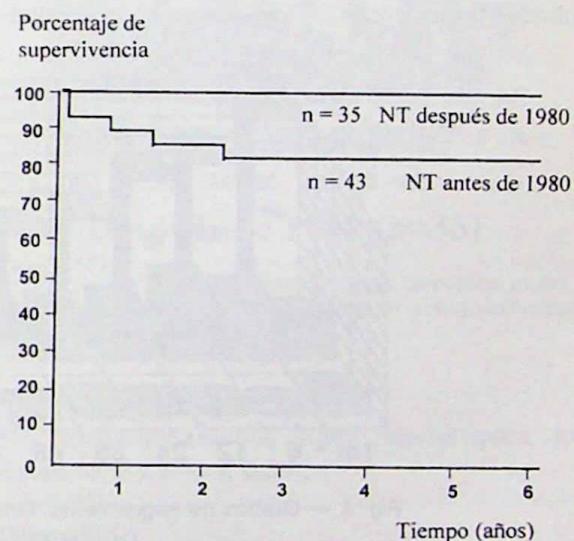


Fig. 1.— Curva de supervivencia estimada. Grupo de pacientes timomatosos y no timomatosos (n=100).



Diferencia significativa al año, 5 años y 10 años ( $p < 0,05$ )

Fig. 2.— Supervivencia comparativa entre pacientes timomatosos y no timomatosos.



Diferencia significativa al año, 5 años y 10 años ( $p < 0,01$ )

Fig. 3.— Supervivencia comparativa entre pacientes del grupo no timomatoso operados antes y después del año 1980.

43 (9,3%) contra 11/35 (31,4%); a los seis meses 10/33 (30,3% de los pacientes que continuaban bajo seguimiento) contra 14/27 (51,8%); en A1 11/28 (39,28%) contra 18/25 (72%); a los dos años 5/17 (29,4%) contra 15/20 (75%), tendiendo a igualarse los porcentajes en seguimientos más prolongados debido seguramente al mayor cum-

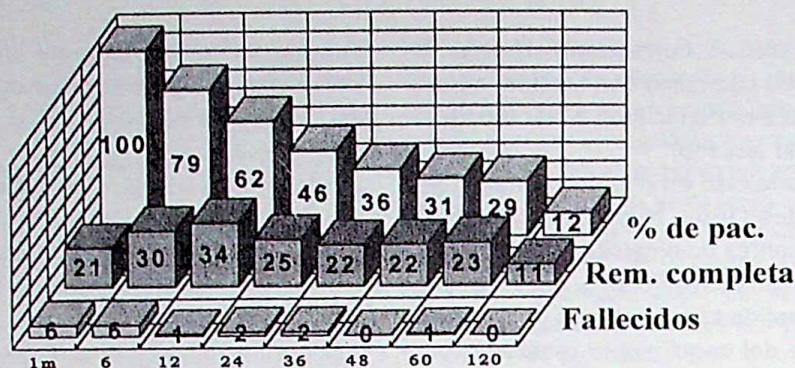


Fig. 4.— Gráfico de seguimiento. Grupo total de pacientes (n=100).

plimiento con las citas médicas en pacientes que se vieron más beneficiados con la terapéutica ensayada (Fig. 5-6-7 y 8). Estas diferencias también resultaron estadísticamente significativas para una  $p < 0,01$ .

Para intentar explicar esta mejoría en los resultados terapeúticos en los últimos años, evalua-

mos el tiempo de evolución de la enfermedad y el estado clínico de los pacientes al momento de ser llevados a quirófano para efectuarse la T.

En el grupo A80 observamos un tiempo promedio transcurrido entre la aparición de los primeros síntomas de MG y el acto quirúrgico de 2,86 años (rango 1 mes a 13 años), mientras que en

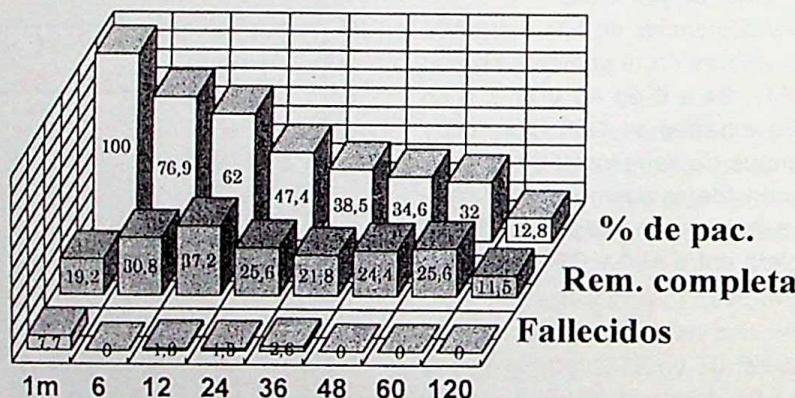


Fig. 5.— Gráfico de seguimiento. Grupo de pacientes no timomatosos (n=78).

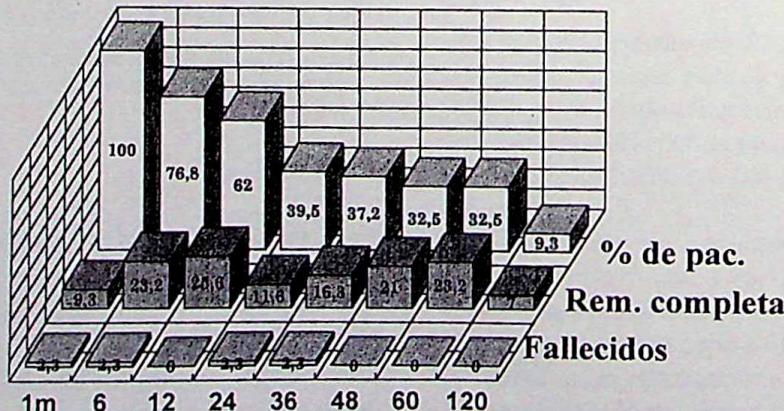


Fig. 6.— Gráfico de seguimiento. Subgrupo de pacientes no timomatosos operados antes del año 1980 (n=43).

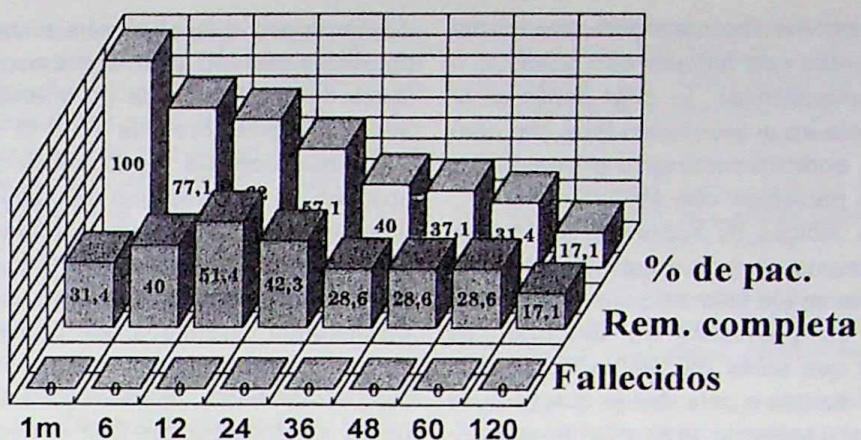


Fig. 7.— Gráfico de seguimiento. Subgrupo de pacientes no timomatosos operados después del año 1980 (n=35).

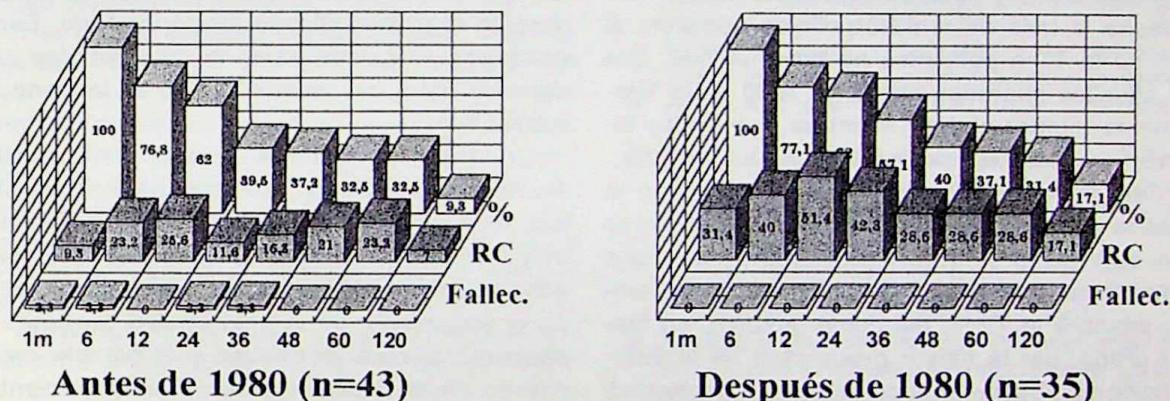


Fig. 8.— Gráfico comparativo de la evolución de los subgrupos de pacientes no timomatosos operados antes y después del año 1980. Las diferencias en términos de remisión clínica completa resultaron estadísticamente significativas para un  $p < 0,01$ .

el grupo D80 dicho intervalo promedio fue de 11,64 meses (rango 4 a 26 meses).

En cuanto al estado clínico de los pacientes al someterse a la T, el análisis mostró que en el grupo A80 (tratamiento quirúrgico limitado a inhibidores de la acetilcolinesterasa) sólo 2/43 pacientes (4,65%) se hallaban en Estadio 0; 14/43 (32,6%) en Estadios 1-2; 13/43 (30,2%) en Estadios 3-4 y notoriamente 14/43 (32,6%) en Estadio 5, es decir en insuficiencia respiratoria. En el grupo D80 en cambio (cuya preparación quirúrgica incluye esteroides y otros inmunosupresores), 8/35 pacientes (22,8%) se encontraban en Estadio 0; 16/35 (45,7%) en Estadios 1-2; 11/35 (31,4%) en Estadios 3-4 y ningún paciente padecía de insuficiencia respiratoria franca. Las diferencias entre ambos grupos resulta-

ron estadísticamente significativas para los Estadios 0 y 5 ( $p < 0,05$ ).

## Discusión

Si bien la MG es una enfermedad debilitante y aun potencialmente fatal, los continuos progresos en la terapéutica de esta patología han mejorado sustancialmente su pronóstico<sup>6</sup>. El beneficio de la T como parte del tratamiento de la MG ha sido repetidamente comprobado desde las observaciones de Blalock y colaboradores en 1939<sup>7-27</sup>. En nuestro trabajo 55/100 (55%) de los pacientes tumectionizados alcanzaron Remisión Clínica Completa persistente tras la cirugía, con resultados francamente superiores en los pacientes sin timoma, tal como ya fuera objetivado en análisis previos<sup>21</sup>.

La tasa de supervivencia fue significativamente inferior en pacientes con timoma con respecto a los casos no timomatosos, lo cual confirma la negativa influencia en el pronóstico final que conlleva el informe anatopatológico de neoplasia tímica, para los pacientes con MG<sup>25</sup>.

A su vez los índices de sobrevida en los pacientes no timomatosos han mostrado una pronunciada mejoría en los últimos quince años. Así, la mortalidad en pacientes no timomatosos timectomizados que antes de 1980 sobrepasaba el 15%, pudo reducirse a cero desde que se puso énfasis en una adecuada preparación quirúrgica. También la morbilidad ha mostrado importantes mejorías con el ajuste de la terapéutica médica pre y postoperatoria, tal cual lo demuestra la tasa de remisión clínica completa al año de la T en pacientes no timomatosos, que en aquellos operados antes de 1980 fuera ligeramente inferior al 40% mientras que en los intervenidos después de ese año supera el 70%.

Esto se explicaría por la introducción en la pasada década de los esquemas de tratamiento con esteroides y otros inmunosupresores que permitió mejorar el estado clínico de los pacientes previo a la T<sup>28, 29</sup>, así como también, en menor grado, por la mayor precocidad de la intervención quirúrgica en el curso de la enfermedad.

Tal como puede inferirse de los resultados presentados, estos factores (la correcta preparación quirúrgica en base a drogas inmunosupresoras y la intervención quirúrgica más temprana), probablemente junto con otros no evaluados en esta oportunidad, tales como la evidente superación en el campo de los cuidados intensivos postoperatorios, serían en buena medida responsables de los progresos obtenidos en el tratamiento de esta patología.

Queda así expuesta a las claras que aun cuando la T constituye un arma de gran utilidad en el tratamiento de esta compleja enfermedad, debemos tener presente que una correcta y estricta terapéutica combinada, quirúrgica y farmacológica, configura el método más adecuado para ayudar a estos pacientes a recuperar plenamente sus capacidades. De tal modo, gracias a los avances científicos logrados en el entendimiento de los mecanismos autoinmunes que subyacen en la fisiopatogenia de esta patología<sup>30-31</sup> y al perfeccionamiento paralelo de las terapias inmunosupresoras, hoy estamos en condiciones

de conseguir que al menos siete de cada diez pacientes con MG sin timoma asociado se hallen libres de síntomas tras un intervalo aproximado de un año posterior a la T<sup>12, 20, 22, 23</sup>.

Queda fuera de los alcances de este estudio analizar los factores que influencian el resultado final de la T<sup>19, 21, 22</sup>, dejando de lado la reconocida implicancia de la presencia de timoma en la anatomía patológica. No obstante, si se desprende de nuestros resultados que una vez que los pacientes operados progresan hacia una mejoría clínica manifiesta, dicha mejoría tiende a mantenerse o incrementarse con el tiempo, particularmente en los pacientes no timomatosos, lo cual sugiere un mejor pronóstico en aquellos pacientes que muestran avances en su estado clínico durante el primer año del postoperatorio. Estos hallazgos son perfectamente compatibles con descripciones previas que figuran en la literatura médica<sup>19, 21</sup>.

En síntesis, pueden enunciarse como conclusiones de este trabajo que los mejores resultados de supervivencia en MG después de T se dan en casos sin timoma y que en los últimos quince años se han producido incontrastables progresos en el tratamiento de la enfermedad, tal como lo expresan la nula mortalidad y el notable crecimiento de la tasa de remisiones en pacientes operados después de 1980.

La combinación de terapia inmunosupresora (con especial énfasis en la preparación preoperatoria) con el procedimiento quirúrgico de T, ofrece la mejor opción actual para los pacientes con MG con o sin timoma, observándose resultados de morbimortalidad superiores en estos últimos casos.

La MG sigue siendo una enfermedad incapacitante y aun eventualmente fatal, pero su adecuado tratamiento ofrece la posibilidad, especialmente en pacientes sin timoma, de alcanzar plena recuperación funcional en más del 70% de los casos.

## Summary

*Survival of patients with myasthenia gravis after thymectomy. Analysis of 100 cases*

In order to evaluate the survival of patients with myasthenia gravis (MG) after thymectomy (T), 100 patients with MG in which T had been performed between 1967 and 1995 were studied.

Patients were divided into different groups for their analysis: patients with thymoma (TI), 22 cases; and patients without thymoma (NTI), 78 cases. In addition those patients belonging to the latter group were further separated according to the date of their surgery into two other subgroups: patients operated before 1980 (A80), 43 cases; and after 1980 (D80), 35 cases; trying to evaluate the prognostic implications of the therapeutical advances achieved over the last 15 years.

The population studied was composed mainly of women (78%) but with a slight predominance of men in TI. The mean age was 29.47 years (range 10-70) for the entire population, with a tendency toward older ages in TI (mean 46 years, range 23-70). The mean follow-up period was 4.3 years (range 0.08-23.2) without significant differences between TI and NTI.

The results showed that the overall mortality rate was 16/100 (16%) [Fig. 1], with nine of those deaths corresponding to TI (9/22, 40.91%) and only the remaining seven to NTI (7/78, 8.97%). These differences in mortality rate between TI and NTI were statistically significant in all the specific times of follow-up analyzed up to 10 years after surgery ( $p < 0.05$ ) [Fig. 2]. Notoriously, all deaths in NTI occurred in the A80 subgroup giving a p value  $< 0.001$  when compared with D80 [Fig. 3].

In terms of morbidity, 55/100 (55%) reached complete clinical remission (CCR) defined by the complete absence of symptoms related to MG: 8/22 (36.36%) in TI and 47/78 (60.25%) in NTI [Fig. 4]. Most interestingly the differences were statistically significant ( $p < 0.01$ ) when the rates of CCR in A80 and D80 were compared for all the times assessed [Fig. 5-6-7-8].

It can be concluded that the best results in survival in MG after T are obtained in patients without thymoma and also that the benefits of the rational use of modern therapeutic modalities, including surgery and immunosuppression with drugs, can offer those patients high possibilities of leading completely normal lives.

## Bibliografía

- Engel AG. In: Cecil Textbook of Medicine, Wyngaarden, Smith, Benett (eds). Philadelphia: Saunders. 19th edition. Vol. 2. Chapter 509: Disorders of Neuromuscular Transmission; 1992; p 2265.
- Drachman DB. Myasthenia gravis. In: Johnson RT, Griffin JW, (eds) Current therapy in neurologic disease. 4th ed. St. Louis: Mosby Year Book, 1993; p 379-84.
- Blalock A, Mason MF, Morgan HJ, Riven SS. Myasthenia gravis and tumors of the thymic region: report of a case in which a tumor was removed. *Ann Surg* 1939; 100: 544-61.
- Lanska DJ. Indications for thymectomy in myasthenia gravis. *Neurology* 1990; 40: 1828-9.
- Oosterhuis HJGH. The natural course of myasthenia gravis: a long-term follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 1121-7.
- Drachman DB. Myasthenia gravis. Review. *N Engl J Med* 1994; 330: 1797-810.
- Durelli L, Maggi G, Cassadio C, Ferri R, Rendine S, Bergamini L. Actuarial analysis of the occurrence of remissions following thymectomy for myasthenia gravis in 400 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 406-11.
- Beghi E, Antozzi C, Batocchi AP, et al. Prognosis of myasthenia gravis: a multicenter follow-up study of 844 patients. *J Neurol Sci* 1991; 106: 213-20.
- Maggi C, Cassadio C, Cavallo A, Cianci R, Molinatti M, Ruffini E. Thymectomy in myasthenia gravis. Results of 662 cases operated upon 15 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 1989; 3: 504-11.
- Hatton PD, Diehl JT, Daly BDT, et al. Transsternal radical thymectomy in nonthymomatous myasthenia gravis. A 15 year review. *Ann Thorac Surg* 1989; 47: 838-40.
- Evoli A, Batocchi AP, Provenzano C, Ricci E, Tonali P. Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis; report of 247 patients. *J Neurol* 1988; 235: 272-6.
- Huang MH, King KL, Hsu WH, et al. The outcome of thymectomy in nonthymomatous myasthenia gravis. *Surg Gynecol Obstet* 1988; 166: 436-40.
- Jaretzki A, Penn AS, Younger DS, et al. «Maximal» thymectomy for myasthenia gravis. Results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95: 747-57.
- Olanow CW, Wechsler AS, Sirokin-Roses M, Stajich J, Roses AD. Thymectomy as primary therapy in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1987; 505: 595-606.
- Otto TJ, Strugalska H. Surgical treatment for myasthenia gravis. *Thorax* 1987; 42: 199-204.
- Papatestas AE, Genkins G, Kornfeld P et al. Effects of thymectomy in myasthenia gravis. *Ann Surg* 1987; 206: 79-88.
- Mulder DG, Graves M, Herrmann C. Thymectomy for myasthenia gravis: recent observations and comparisons with past experience. *Ann Thorac Surg* 1989; 48: 551-5.
- Perlo VP, Poskanzer DC, Schwab RS, Viets HR, Osserman KE, Genkins G. Myasthenia gravis. Evaluation of treatment in 1,335 patients. *Neurology* 1966; 16: 431-9.
- Frist WH, Thirumalai S, Doehring CB, et al. Thymectomy for the myasthenia gravis patient: factors influencing outcome. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 33-8.
- Roncoroni AJ, Herrera MR, Rosenberg M. Timectomía en la Miastenia gravis. *Medicina (Buenos Aires)* 1978; 38: 9-19.
- Marano E, Pagano G, Persico G, Striano S, Buscaino GA, Campanella G. Thymectomy for myasthenia gravis: predictive factors and long term

- evolution. A retrospective study on 46 patients. *Acta Neurol* 1993; 15: 277-88.
22. Blossom GB, Ernsto RM, Howells GA, Bendick PJ, Glover JL. Thymectomy for myasthenia gravis. *Arch Surg* 1993; 128: 855-62.
  23. de Assis JL, Marchiori PE, Zambon AA, Scaff M. Thymectomy for myasthenia gravis: evaluation of results in 282 patients. *Revista do Hospital das Clínicas; Facultade de Medicina da Universidade de São Paulo* 1992; 47: 117-20.
  24. Seto M, Motomura M, Takeo G, Yoshimura T, et al. Treatment of myasthenia gravis: a comparison of the natural course and current therapies. *Tohoku Journal of Experimental Medicine* 1993; 169: 77-86.
  25. Palmisani MT, Evoli A, Batocchi AP, Provenzano C, Tonali P. Myasthenia gravis associated with thymoma: clinical characteristics and long term outcome. *European Neurology* 1994; 34: 78-82.
  26. Blalock A. Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis. *J Thorac Surg* 1944; 13: 316-39.
  27. Buckingham JM, Howard FM, Bernatz PE, et al. The value of thymectomy in myasthenia gravis. *Ann Surg* 1976; 184: 453-7.
  28. King KL, Huang MH, Huang BS, et al. Pre and perioperative management of thymectomy for myasthenia gravis. *J Surg Assoc ROC* 1985; 18: 180-9.
  29. Rey RD, Buzzi AE, Astudillo MA, et al. Diagnóstico y Tratamiento de la Myastenia Gravis. Experiencia 1974-1992. *Medicina (Buenos Aires)* 1995; 55: 11-20.
  30. Graus YM, De Baets MH. Myasthenia gravis: an autoimmune response against the acetylcholine receptor. *Immunologic Research* 1993; 12: 78-100.
  31. Willcox N. Myasthenia gravis. Review. *Curr Opin Immunol* 1993; 5: 910-7.

L'évolution fait du bricolage: dialogue sur l'histoire de la vie.

F.J. On a souvent comparé le travail de l'évolution à celui d'un ingénieur mais il ressemble beaucoup plus à celui d'un bricoleur. Elle utilise de vieilles structures pour en faire des nouvelles, prend le rideau de la grand-mère pour faire la jupe de la petite fille, ou une caisse de savon pour faire une boîte de radio...

A.L. Vous décriviez la sélection sans sélectionneur. Nous voilà devant du bricolage sans bricoleur?

F.J. Là, on revient au problème de l'existence de Dieu, qui a beaucoup occupé nos aieux. C'est une question qui ne relève pas de la science. On ne prouvera jamais que Dieu existe ou n'existe pas. C'est une question de goût.

La evolución hace chapucerías: diálogo sobre la historia de la vida.

F.J. Muchas veces se ha comparado el trabajo de la evolución a la de un ingeniero, pero se parece mucho más a la de un chapucero. Utiliza viejas estructuras para fabricar nuevas, toma las cortinas de la abuela para hacer una pollera a la nieta, o una caja de jabón para hacer una caja de radio...

A.L. Ud. describe la selección sin el seleccionador. ¿Estamos frente a chapucerías sin el chapucero?

F.J. Ahí, volvemos al problema de la existencia de Dios, la que interesó tanto a nuestros ancestros. Es una cuestión que no pertenece a la ciencia. Nunca se podrá probar que Dios existe o que no existe. Es una cuestión de gusto.

François Jacob (Institut Pasteur, Prix Nobel) &  
André Langaney (Musée de l'Homme, Université de Genève)

Genèse et actualité de la théorie de l'évolution. *La Recherche* 1997; 296: 18-25