

Thymectomie als behandeling van myasthenia gravis zonder thymoom

J.J.G.M. Verschuuren, M.H. De Baets, M.I.M. Versteegh, J.G. Maessen, J.J. Meuzelaar en J.B.M. Kuks

Thymectomie als therapie voor myasthenia gravis zonder thymoom is ingevoerd op grond van empirisch onderzoek. Het positieve therapeutische effect van deze ingreep wisselt sterk per studie en is niet zodanig groot dat iedereen op grond daarvan overtuigd is van het nut van deze operatie. Enerzijds is het een voordeel dat in de huidige tijd de ingreep op minder invasieve wijze kan worden uitgevoerd, maar anderzijds zijn ook de medicamenteuze mogelijkheden toegenomen.

Momenteel loopt er een internationale multicentertrial om een beter inzicht te krijgen in het nut van de thymectomie. Totdat een dergelijke studie meer inzicht geeft, blijft het van belang om met de patiënt duidelijk de voor- en nadelen van de operatie, de verschillende operatietechnieken, en de immuunsuppressieve therapie te bespreken.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2007;108:323-8)

Inleiding

Het is nu bijna 100 jaar geleden dat de eerste thymectomie ter behandeling van myasthenia gravis (MG) werd verricht. In die dagen was er niet veel bekend over de pathofysiologie van MG en evenmin was duidelijk welke functie de thymus had. Begin 1900 was verwijdering van de thymus een therapie, die soms werd toegepast bij schildklierlijden. In 1911 verwijderde de chirurg Sauerbruch de thymus bij een jonge vrouw die behoudens hyperthyreoïdie ook aan myasthenia gravis (MG) leed. Dit leidde tot een verbetering van de MG. Vanwege het risico van de ingreep zijn er vervolgens gedurende 20 jaar geen thymectomieën gemeld. In 1939 rapporteerden Blalock en collegae een patiënt, waarbij de MG in remissie ging na verwijdering van een cysteuze thymustumor.¹ Een saillant detail is dat tevoren bestraling van de tumor plaats had gevonden, zodat het onzeker is of de operatie werkelijk effect op de MG heeft gehad. Latere ervaringen maakten waarschijnlijk dat thymectomie bij een thymoom een veel minder gunstige

invloed leek te hebben op het verloop van MG, dan verwijdering van een thymus zonder tumor. Overigens is bij een thymoom de indicatie voor een thymectomie onomstreden. Het betreft immers een maligne aandoening met potentieel ernstige complicaties.

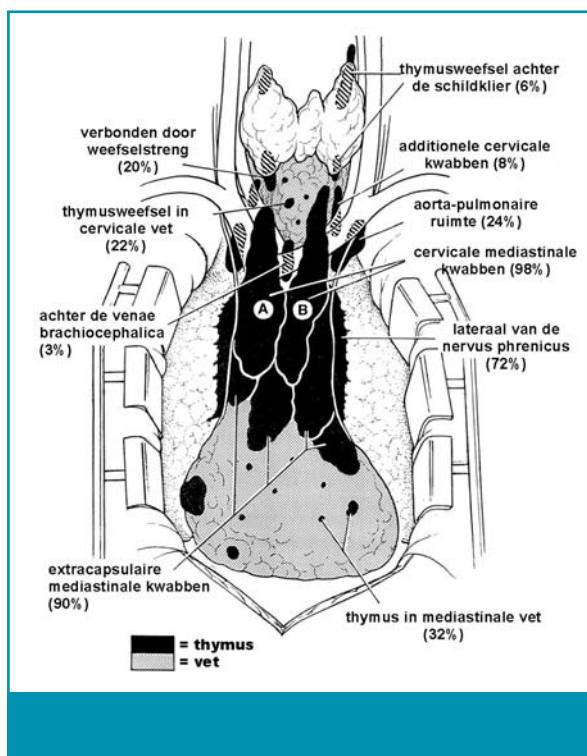
Blalock ging door en verrichtte ook thymectomieën bij MG-patiënten zonder thymoom. Bij deze patiënten werden eveneens afwijkingen in de thymus gevonden, namelijk folliculaire hyperplasie met kenmerken van ontsteking, maar niet van een maligne ontaarding. Hij concludeerde dat minstens de helft van zijn MG-patiënten verbeterde na de thymectomie.^{2,3} Het risico van de operatie was echter aanzienlijk, zodat na het opmaken van de balans door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) besloten werd deze ingreep niet meer als therapie bij MG te verrichten.

Inmiddels was men echter in Groot-Brittannië ook overgegaan tot het verrichten van thymectomie en hier werd het de gebruikelijke behandeling voor MG-patiënten.⁴ In het midden van de jaren 50 van

Auteurs: dhr. dr. J.J.G.M. Verschuuren, afdeling Neurologie, en dhr. drs. M.I.M. Versteegh, afdeling Cardio-thoracale Chirurgie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, dhr. dr. M.H. De Baets, afdeling Neurologie, en dhr. prof. dr. J.G. Maessen, afdeling Cardio-thoracale Chirurgie, academisch ziekenhuis Maastricht, Maastricht, dhr. drs. J.J. Meuzelaar, afdeling Cardio-thoracale Chirurgie, en dhr. prof. dr. J.B.M. Kuks, afdeling Neurologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen. Correspondentie graag richten aan dhr. dr. J.J.G.M. Verschuuren, neuroloog, afdeling Neurologie, Leids Universitair Medisch Centrum, postbus 9600, 2300 RC Leiden, tel: +31 (0)71 526 21 97, e-mailadres: j.j.g.m.verschuuren@lumc.nl

Belangenconflict en/of financiële ondersteuning: dhr. dr. J.J.G.M. Verschuuren en dhr. drs. M.I.M. Versteegh nemen deel aan de internationale thymectomie trial, die gesponsord is door de National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS).

Ontvangen 16 juli 2007, geaccepteerd 16 oktober 2007.



Figuur 1. Uitbreiding van thymusweefsel in thorax en nek. *Het figuur is met toestemming van de auteur en de uitgever overgenomen uit referentie 10.*

de vorige eeuw kon er een analyse van de resultaten bij enkele honderden patiënten worden verricht, waarbij bleek dat er, na stratificatie voor thymushistologie, een gunstig effect bij folliculaire hyperplasie kon worden vastgesteld, terwijl de overige patiënten niet veel baat hadden gehad bij de operatie. Een meta-analyse van de Amerikaanse gegevens leverde dezelfde conclusies op en sindsdien is de thymectomie langzaam aan wereldwijd geaccepteerd als behandeling voor MG. De invoering van thymectomie is destijds dus weloverwogen geweest. Een gerandomiseerde trial om het effect prospectief aan te tonen, is echter nooit verricht, waarmee volgens de huidige normen het effect van een dergelijke therapie niet bewezen mag worden geacht. Bovendien is het therapeutische arsenaal voor MG belangrijk uitgebreid, zodat men zich kan afvragen wat nu (nog) de plaats is voor thymectomie bij de behandeling van MG.

Vóór de thymectomie pleit dat de operatietechniek van de ingreep steeds minder invasief is geworden, dat er inmiddels veel meer wetenschappelijke evidentie bestaat dat de thymus een rol speelt bij de pathofysiologie van MG, en dat thymectomie minder ongunstige neveneffecten heeft dan andere interventies in het immuunsysteem. Verder lijken de (vermeende?) resultaten bestendiger dan die van andere interventies.

Het kan dus geen kwaad alle argumenten vóór en tegen thymectomie eens zorgvuldig te bezien in het licht van de huidige therapeutische mogelijkheden en onderzoekstechnieken.

In dit kader is het goed te vermelden dat ook het effect van immuunsuppressieve therapie bij MG slechts zelden in dubbelblinde, gerandomiseerde studies is onderzocht. Bij 20 MG-patiënten leek cyclosporine beter dan placebo.⁵ Een onderzoek bij 34 MG-patiënten liet een prednisonsparend effect van azathioprine zien.⁶ Een recente, nog niet gepubliceerde, trial liet geen prednisonsparend effect zien van mycofenolaatmofetil. Een cochrane review concludeert dat er beperkt bewijs is voor een positief kortetermijneffect van een behandeling met prednison.⁷

Ervaringen met betrekking tot het effect van thymectomie

Sinds thymectomie in het arsenaal van de behandelingen voor MG is opgenomen, zijn er vele studies over het effect gepubliceerd (zie verder). Het overgrote deel betreft ervaringsfeiten die afgezet worden tegen historische gegevens. In het gunstigste geval zijn er niet-gerandomiseerde, maar simultaan op verschillende wijze behandelde groepen met elkaar vergeleken. In het algemeen is de conclusie dat er bij de meerderheid van de patiënten remissie of ten minste verbetering optreedt, maar dat deze verbetering veelal niet onmiddellijk ontstaat. Volgens sommige auteurs treedt de verbetering pas op na 5-7 jaar. De curve voor natuurlijk beloop, die Jaretzki liet zien, is afkomstig uit een studie naar het beloop van MG bij kinderen en vormt dus geen goede maat voor de situatie bij volwassenen.^{8,9}

Om tot een genuanceerd oordeel en advies te komen, is het belangrijk alle aspecten van de thymectomie in de overwegingen te betrekken. Belangrijke aandachtspunten hierbij zijn een goed begrip van de anatomie, de diverse operatietechnieken en de uitkomsten van de tot nu toe verrichtte klinische studies.

De anatomie van de thymus

De thymus is een gelobd orgaan dat grotendeels is gelegen achter het borstbeen. Er worden echter ook los gelegen eilandjes thymusweefsel beschreven over een lang traject. Deze fragmenten thymusweefsel worden gevonden in het cervicale vet bij 22% van de patiënten en bij 6% zelfs achter de schildklier. Er wordt ook beschreven dat bij 30% van de patiënten in het pericardiale vet thymusweefsel te vinden is (zie *Figuur 1*).

De uitgebreide verspreiding van thymusweefsel wordt verklaard doordat de thymus oorspronkelijk afkomstig is van endodermaal weefsel van de derde kieuwboog. Tijdens de embryonale ontwikkeling daalt het thymusweefsel af naar de thorax. Gedurende dit proces kunnen in het cervicale traject resten thymusweefsel achterblijven. Een fraaie illustratie hiervan vormt de recente ontdekking van een functionele 'cervicale' thymus bij de muis. Deze ontdekking was zo opzienbarend dat het aanleiding was tot een publicatie in Science.¹¹ CT-scan of MRI van de thorax is een goede manier om de thymus in beeld te brengen en wordt verricht bij iedere patiënt met anti-acetylcholinereceptor (AChR)-antistoffen. Een ervaren radioloog kan belangrijk zijn om onderscheid te maken tussen een hyperplastische thymus en een thymoom.

Operatietechnieken

In de literatuur worden minstens 7 verschillende technieken van thymectomie beschreven (zie *Tabel 1*). Bij het beoordelen van het effect van een thymectomie moet de gebruikte techniek meegewogen worden. Jaretzki nummert ze van T1 tot en met T4 en onderscheidt daarbij verschillende subvormen.¹⁰ Hoe hoger het nummer hoe radicaler de verwijdering van de thymus wordt verondersteld.

In Nederland worden ook diverse technieken naast elkaar toegepast. In Leiden, Amsterdam en Groningen wordt de open transsternale benadering gebruikt, in Rotterdam een thoracoscopische ingreep evenals in Maastricht, waarbij laatstgenoemden gebruikmaken van de Da Vinci robot.

Jaretzki suggereert dat hoe radicaler de operatie, hoe groter het aantal patiënten dat in remissie komt.⁹ De verschillen in operatietechniek en het beschreven laat

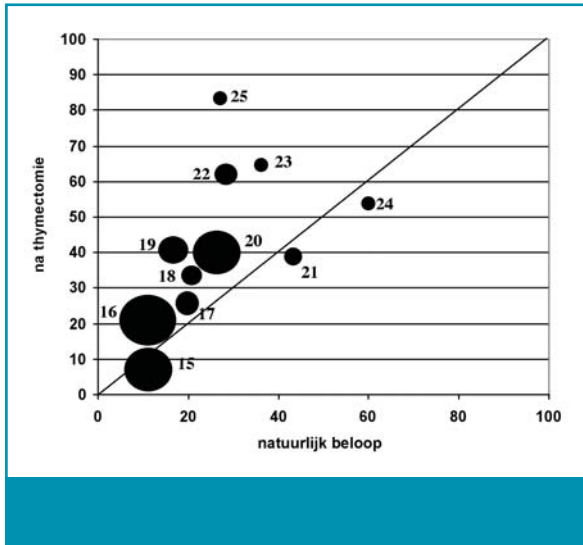
Tabel 1. Classificatie van thymectomie volgens Jaretzki et al.¹⁰

T1 Transcervicale thymectomie a. basaal b. uitgebreid
T2 Videoscopische thymectomie a. klassiek b. videoscopisch ('video-assisted thoracoscopic extended thymectomy'; VATET) c. robot (Da Vinci)
T3 Transsternale thymectomie a. standaard b. uitgebreid
T4 Transcervicale én transsternale thymectomie

optredende effect van de ingreep maken een vergelijking tussen niet-gerandomiseerde groepen lastig. De technieken zijn in de loop van de tijd minder ingrijpend geworden en daardoor wellicht minder belastend voor de patiënt. Een videoscopische operatie voorkomt een sternotomie en lijkt in een retrospectieve studie even effectief.¹² Het is ook voorstelbaar dat een videoscopische operatie bijdraagt aan een vlotter herstel van de patiënt en dat het gebruik van een robot leidt tot een verbetering van de precisie waarmee de resectie kan worden uitgevoerd. Hier worden ook echter complicaties gemeld, zodat steeds weer gezocht wordt naar veiligere methoden.¹³ Ook al kan de thymectomie nu op een technisch elegante wijze uitgevoerd worden, dat is op zich nog

Tabel 2. Samenvatting van de 21 myasthenia gravis (MG)-cohorten uit het consensus rapport van de American Academy of Neurology.¹⁴ Gemiddelden voor de diverse uitkomstmaten zijn berekend aan de hand van de data verstrekt in het artikel. De mediane relatieve risico's (RR) met hun spreiding zijn direct overgenomen uit de tekst. De mediane follow-up was beschikbaar bij 8 van de 21 cohorten en varieerde van 3-18 jaar.

Uitkomstmaat (aantal artikelen)	Geen thymectomie	Thymectomie	Mediane RR (spreiding)
asymptomatisch (n=11)	27 ± 14%	43 ± 22%	1,6 (0,7-2,4)
verbeterd (n=13)	48 ± 23%	73 ± 16%	1,7 (0,87-3,2)
medicatievrije remissie (n=15)	16%	26%	2,1 (0,5-4,5)
overleving (n=13)	81 ± 14%	87 ± 12%	



Figuur 2. Overzicht van studies waarin de relatie tussen thymectomie en remissie is onderzocht. Het percentage complete remissie na thymectomie (Y-as) versus het percentage complete remissie bij natuurlijk beloop van dezelfde studie (X-as) is tegen elkaar uitgezet. De grootte van het punt is een indicatie voor het aantal deelnemers aan de studie. Deze varieerde van 60 tot 1.835 deelnemende patiënten. De studies betreffen referentienummer 15-25.

geen reden om een intrathoracale ingreep te verrichten als het nuttige effect ervan niet is aangetoond.

Resultaten van niet-gerandomiseerde studies naar het effect van thymectomie

In 2000 boog een commissie van de American Academy of Neurology zich over het probleem van de thymectomie.¹⁴ Er werd een uitgebreide literatuurstudie verricht over de periode 1966-1998, waarbij 310 artikelen over MG en thymectomie werden gevonden. Uit deze groep werden uiteindelijk 28 artikelen over 21 MG-cohorten voor nadere studie geïncludeerd (zie *Tabel 2*, pagina 325). Geen enkele studie was gerandomiseerd, en meer opvallend, geen enkele studie beschreef de formele selectiecriteria waaraan thymectomiepatiënten voldeden. Sommige studies includeerden ook patiënten met oculaire MG. De meeste studies gebruikten een transsternale techniek voor de operatie, maar dit werd weer niet voor alle patiëntengroepen beschreven. De meeste studies beschreven niet het aantal uitvallers, terwijl, in die studies waar dit percentage wel genoemd werd, het uiteen liep van 0-33%. Geen enkele studie meldde een geblijnde follow-up van de patiënten. De definitie van remissie varieerde tussen 'in staat zijn een hele dag te kunnen werken' en 'minstens een jaar

geen tekenen van MG meer hebben'.

Uiteindelijk bleek dat de meeste studies een positieve relatie vonden tussen thymectomie en remissie (zie *Figuur 2*).¹⁵⁻²⁵ Uitzonderingen waren 3 relatief recente studies, waarin de niet-thymectomiegroep het beter deed.^{15,21,24} Het consensus artikel van Gronseth en Barohn vergeleken het ziektebeloop na thymectomie met het natuurlijk beloop en berekende een relatief risico van 2,1 voor medicatievrije remissie, van 1,6 voor 'asymptotisch', en van 1,6 voor 'verbetering'.¹⁴ Dit lijkt een vrij positief resultaat. Er zijn echter belangrijke confounders aan te wijzen. De thymectomiepatiënten waren jonger, vaker vrouw en hadden vaker gegeneraliseerde MG. Een lage leeftijd en vrouwelijk geslacht zijn geassocieerd met een betere prognose.²⁶ In geen van de studies kon gecorrigeerd worden voor medicamenteuze therapie.

Het is niet uit te sluiten dat de thymectomiepatiënten, met vaker gegeneraliseerde MG, ook vaker met immuunsuppressiva behandeld zijn. Dan is thymectomie gewoon een omslachtige indicator voor meer agressieve immunotherapie en hoeft het op zich niet bij te dragen aan het geconstateerde betere beloop. In *Figuur 2* zijn de percentages van natuurlijk beloop en beloop na thymectomie van 11 studies tegen elkaar uitgezet. Daarbij valt het op dat de grootste studies, waarvan men zou kunnen veronderstellen dat ze het minste last zouden kunnen hebben van een selectiebias, het dichtste bij de neutrale diagonaal liggen. De resultaten uit *Figuur 2* lijken te ondersteunen dat kleinere studies een duidelijke bias vertonen.

Thymectomie bij verschillende vormen van myasthenie

Recente studies over een zeldzame subvorm van MG, namelijk MG met 'anti-muscle specific kinase' (MuSK)-antilichamen, laten zien dat voor die MG-groep thymectomie waarschijnlijk geen nut heeft. Hiervoor is ook geen gerandomiseerde studie verricht, maar verschillende MuSK-MG-patiënten ondergingen een thymectomie toen ze nog te boek stonden als seronegatieve MG. Na bekendwording dat het eigenlijk ging om MuSK-MG, was het mogelijk om ze in retrospectie te vergelijken met AChR-MG en dubbelnegatieve MG. Uit die studies bleek dat de thymus geen bijzondere afwijkingen laat zien bij MuSK-MG, in tegenstelling tot het thymusweefsel van de dubbelnegatieve patiënten dat veel meer op AChR-MG lijkt.²⁷ Gezien het ontbreken van folliculaire hyperplasie en andere thymusafwijkingen bij MuSK-MG wordt momenteel aanbevolen om bij deze groep geen thymectomie te doen.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Als vuistregel wordt momenteel in Nederland gehanteerd dat MG-patiënten tussen de 5 en 50 jaar met anti-acetylcholinereceptor (AChR)-antilichamen en gegeneraliseerde klachten in aanmerking komen voor een thymectomie. Dit beleid, dat op historische gronden gebaseerd is, wordt ondersteund door een aantal studies en kan met de huidige kennis noch worden weerlegd, noch sluitend worden bewezen.
2. De leeftijdsgrenzen voor thymectomie zijn relatief. Co-morbiditeit, ernst en duur van de MG, reactie op AChR-remmers worden op wisselende wijze meegewogen in de beslissing om over te gaan tot chirurgische interventie. De American Academy of Neurology is tot de conclusie gekomen dat 'voor patiënten met MG zonder thymoom, thymectomie aanbevolen wordt als een optie om de kans op remissie of verbetering te verhogen'.
3. Totdat de in deze bijdrage beschreven trial is voltooid, is het goed om aan de vuistregel vast te houden, dan wel met alle patiënten mogelijke deelname aan de trial te bespreken.
4. Het is in ieder geval van belang om met de patiënt duidelijk de voor- en nadelen van de operatie, de verschillende operatietechnieken, en van immuunsuppressieve therapie te bespreken.

Een gerandomiseerde trial

De hier besproken studies geven aan dat er geen definitief bewijs is voor de werkzaamheid van de thymectomie. Momenteel is een wereldwijde driejarige trial gestart in 70 centra om via een gerandomiseerde studie thymectomie gecombineerd met immuunsuppressieve medicatie, in het bijzonder prednison, te vergelijken met een immuunsuppressieve behandeling zonder thymectomie. In Nederland doet het Leids Universitair Medisch Centrum te Leiden aan de studie mee. Alleen patiënten van 18 tot en met 60 jaar met gegeneraliseerde MG met anti-AChR-antilichamen kunnen deelnemen. De MG moet korter dan 3 jaar geleden gegeneraliseerd zijn en de patiënt mag in het jaar voorafgaand aan de inclusie behoudens corticosteroiden geen andere immuunsuppressieve middelen gebruikt hebben.

De hypothese is dat als thymectomie een gunstig effect heeft, dat dan de groep die deze ingreep heeft ondergaan significant minder prednison nodig zal hebben om dezelfde mate van remissie te bereiken. Indien na 3 jaar behandelen het totaal prednisongebruik niet verschilt tussen beide groepen, zal worden geconcludeerd dat thymectomie geen toegevoegde waarde heeft. Een termijn van 3 jaar lijkt redelijk om het effect van thymectomie te beoordelen.

Een beperking van deze studie is dat thymectomie niet als monotherapie, dus zonder toevoeging van prednison, wordt onderzocht. Bij een deel van de MG-patiënten is de ziekte zo mild dat ze een thy-

mectomie kunnen doorstaan zonder prednisontherapie. Deze patiënten gebruiken geen prednison en worden derhalve niet in de studie opgenomen. Critici zullen aanvoeren dat patiënten in deze groep wellicht geen thymectomie nodig hebben. Daarover is ook geen consensus, omdat juist in deze groep verergering van de MG zou kunnen worden voorkomen door een operatie. Ook verbetering van een milde MG kan van groot belang zijn voor de patiënt. In de wereldwijde trial, waarin Amerikaanse en Europese centra participeren, werd het niet ethisch geacht om patiënten met gegeneraliseerde MG géén immuunsuppressiva te geven. Bovendien zou het ook niet eenvoudig zijn om tussen prednison en thymectomie als monotherapie te randomiseren. Een deel van de MG-patiënten dient als voorbereiding op de operatie prednison te krijgen om een stabiele situatie te bereiken, of heeft toch prednison nodig in de periode na de operatie. In een Italiaanse studie werd 62% van de patiënten, met of zonder thymectomie, behandeld met corticosteroiden.²⁶ In een recente Japanse studie bij 470 patiënten bleek 73% van de patiënten met thymectomie en 44% van de patiënten zonder thymectomie een behandeling met corticosteroiden gehad te hebben.²⁸ In een Nederlandse studie met 44 'early-onset' MG-patiënten zonder thymoom, had uiteindelijk 25% van de patiënten na de thymectomie nog immuunsuppressie aan het eind van de follow-up.²¹

Conclusie

Thymectomie bij MG zonder thymoom is al bijna 100 jaar een omstreden ingreep. Persoonlijke voorkeuren en ervaring van de patiënt en neuroloog, de beschikbare operatietechniek, en de mogelijkheden van immuunsuppressieve medicatie zijn factoren die een belangrijke rol spelen bij het nemen van een besluit. Een wereldwijde trial zal de komende jaren hopelijk meer duidelijkheid kunnen geven.

Referenties

1. Blalock A, Mason MF, Morgan HJ, Riven SS. Myasthenia gravis and tumors of the thymic region. Report of a case in which the tumor was removed. *Ann Surg* 1939;110:544-61.
2. Blalock A. Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis. Report of twenty cases. *J Thorac Surg* 1944;13:316-39.
3. Blalock A. The treatment of myasthenia gravis by removal of the thymus gland. Preliminary report. *JAMA* 1945;127:1089-96.
4. Keyens G. Surgery of the thymus gland; second (and third) thoughts. *Lancet* 1954;266:1197-202.
5. Tindall RS, Rollins JA, Phillips JT, Greenlee RG, Wells L, Belendiuk G. Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1987;316:719-24.
6. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Study Group. *Neurology* 1998;50:1778-83.
7. Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV, Hohlfeld RR. Corticosteroids for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Apr 18;(2):CD002828. Review.
8. Rodriguez M, Gomez MR, Howard FM Jr, Taylor WF. Myasthenia gravis in children: longterm follow-up. *Ann Neurol* 1983;13:504-10.
9. Jaretzki A. Video-assisted thoracoscopic extended thymectomy and extended transsternal thymectomy in non-thymomatous myasthenia gravis patients. *J Neurol Sci* 2004;217:233-4.
10. Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keeseey JC, Penn AS, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* 2000;55:16-23.
11. Terszowski G, Muller SM, Bleul CC, Blum C, Schirmbeck R, Reimann J, et al. Evidence for a functional second thymus in mice. *Science* 2006;312:284-7.
12. Mantegazza R, Baggi F, Bernasconi P, Antozzi C, Confalonieri P, Novellino L, 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 Neurol Sci* 2003;212:31-6.
13. Shiono H, Inoue A, Tomiyama N, Shigemura N, Ideguchi K, Inoue M, et al. Safer video-assisted thoracoscopic thymectomy after location of thymic veins with multidetector computed tomography. *Surg Endosc* 2006;20:1419-22.
14. 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.
15. Grob D, Arsura EL, Brunner NG, Namba T. The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome. *Ann NY Acad Sci* 1987;505:472-99.
16. Papatestas AE, Genkins G, Kornfeld P, Eisenkraft JB, Fagerstrom RP, Pozner J, et al. Effects of thymectomy in myasthenia gravis. *Ann Surg* 1987;206:79-88.
17. Oosterhuis HJ. Observations of the natural history of myasthenia gravis and the effect of thymectomy. *Ann NY Acad Sci* 1981;377:678-90.
18. Simpson JA. An evaluation of thymectomy in myasthenia gravis. *Brain* 1958;81:112-44.
19. Perlo VP, Arnason B, Poskanzer D, Castleman B, Schwab RS, Osserman KE, et al. The role of thymectomy in the treatment of myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1971;183:308-15.
20. Mantegazza R, Beghi E, Pareyson D, Antozzi C, Peluchetti D, Sghirlanzoni A, et al. A multicentre follow-up study of 1152 patients with myasthenia gravis in Italy. *J Neurol* 1990;237:339-44.
21. Beekman R, Kuks JB, Oosterhuis HJ. Myasthenia gravis: diagnosis and follow-up of 100 consecutive patients. *J Neurol* 1997;244:112-8.
22. Donaldson DH, Ansher M, Horan S, Rutherford RB, Ringel SP. The relationship of age to outcome in myasthenia gravis. *Neurology* 1990;40:786-90.
23. Henson RA, Stern GM, Thompson VC. Thymectomy for myasthenia gravis. *Brain* 1965;88:11-28.
24. Werneck LC, Cunha FMF, Scola RH. Myasthenia gravis—a study comparing thymectomy, and conservative treatment. *Neurology* 1996;46:A334.
25. Zeldowicz LR, Saxton GD. Myasthenia gravis: comparative evaluation of medical and surgical treatment. *Can Med Assoc J* 1969;101:88-93.
26. Beghi E, Antozzi C, Batocchi AP, Cornelio F, Cosi V, Evoli A, et al. Prognosis of myasthenia gravis: a multicenter follow-up study of 844 patients. *J Neurol Sci* 1991;106:213-20.
27. Leite MI, Strobel P, Jones M, Micklem K, Moritz R, Gold R, et al. Fewer thymic changes in MuSK antibody-positive than in MuSK antibody-negative MG. *Ann Neurol* 2005;57:444-8.
28. Kawaguchi N, Kuwabara S, Nemoto Y, Fukutake T, Satomura Y, Arimura K, et al.; The Study Group for Myasthenia Gravis in Japan. Treatment and outcome of myasthenia gravis: retrospective multi-center analysis of 470 Japanese patients, 1999-2000. *J Neurol Sci* 2004;224:43-7.