Bolile autoimune ale transmiterii neuromusculare

G.O. Skeie[1], S. Apostolski[2], A. Evoli[3], N.E. Gilhus[1], I. Ilia[4], L. Harms[5], D. Hilton-Jones[6], A. Melms[7], J. Verschuuren[8], H.Westgaard Horge[9]

[1]University of Bergen, Norway; [2]Institute of Neurology, School of Medicine, University of Belgrade, Serbia and Montenegro; [3]Catholic University, Rome, Italy; [4]Hospital Sta Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; [5]Universitatsmedizin Berlin Charite, Neurologische Klinik Berlin, Germany; [6]Radcliffe Infirmary, Oxford, UK; [7]Neurologische Klinik, Universitat Tubingen, Germany; [8]LUMC, Leidin, The Netherlands; [9]The Norwegian Musculary Disorders Association, Norway

Context și obiective

Bolile autoimune ale transmiterii neuromusculare (TNM) sunt afecțiuni relativ rare dar adesea debilitante. Miastenia gravis (MG) este determinată de autoanticorpi îndreptați împotriva unor componente ale joncțiunii neuromusculare postsinaptice. Atacul autoimun asupra joncțiunii musculare duce la tulburarea transmiterii neuromusculare și scăderea de forță musculară. Sindromul miastenic Lambert – Eaton (SMEL) este cauzat de anticorpi împotriva canalelor de calciu voltaj-dependente (VGCC) situate la nivelul membranei presinaptice a joncțiunii neuromusculare. Acești anticorpi inhibă eliberarea acetilcolinei și determină TNM deficitară și deficitul motor. Neuromiotonia (hiperexcitabilitatea nervoasă periferică, sindromul Isaacs) este cauzată de anticorpii direcționați împotriva canalelor de potasiu voltaj-dependente (VGKC) ceea ce determină hiperexcitabilitate nervoasă și hiperactivitate spontană și continuă la nivelul mușchiului striat, care se traduce clinic prin crampe musculare dureroase și rigiditate.

Înțelegerea din ce în ce mai avansată a mecanismelor care stau la baza transmiterii neuromusculare și autoimunității a dus la dezvoltarea unor noi strategii terapeutice. În prezent, bolile neuromusculare sunt tratabile și au un prognostic bun. Metodele de tratament folosite în alte boli autoimune mai frecvente, cu patogenie similară au fost aplicate și pentru afecțiunile TNM. Deși strategiile actuale de tratament sunt din ce în ce mai susținute de dovezile științifice, ele se bazează încă parțial pe experiența clinică. În această lucrare, am evaluat literatura disponibilă și oferim un ghid de tratament bazat pe dovezi.

Materiale și metode

Strategia de căutare

S-a făcut o cercetare a bazelor de date MEDLINE 1966-2009 și EMBASE 1966-2004 utilizând termenii corespunzători de indexare a articolelor și cuvintele: 1 miastenie; 2 miastenie gravis; 3 Lambert Eaton; 4 sindrom miastenic Lambert Eaton/SMEL; 5 neuromiotonie; 6 sindrom Isaacs.

Termenii 1-6 au fost combinați cu termenii: 7 tratament; 8 medicație; 9 terapie; 10 studiu clinic controlat; 11 studiu clinic randomizat; 12 studiu clinic; 13 studiu multicentric; 14 metaanaliza; 15 studii încrucișate; 16 timectomie; 17 imunosupresie.

A fost cercetată și baza de date CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials).

S-au luat în considerare articolele în limba engleză care au conținut date ce au putut fi clasificate conform recomandărilor pentru ghidurile de management în neurologie ale EFNS [1].

Au fost revizuite și validate conform criteriilor de mai sus și informațiile provenite de la pacienți sau de la alte organizații voluntare și ghidurile de tratament deja existente, inclusiv cele ale Academiei Americane de Neurologie. Au fost revizuite datele Cochrane din proiectele finalizate sau în desfășurare referitoare la tratamentul sindromului Eaton Lambert, tratamentul imunosupresor din MG, utilizarea imunoglobulinelor în MG, plasmafereza în MG, asocierea corticoterapiei la timectomie în MG.

Metode pentru atingerea consensului

Patru membri ai grupului de lucru au pregătit părțile acestei lucrări și recomandările provizorii referitoare la tratamentul MG, SMEL și neuromiotoniei. Dovezile au fost încadrate în clasele I – IV și recomandările în nivelurile A – C , în conformitate cu schema stabilită pentru ghidurile EFNS [1]. Atunci când au fost disponibile numai dovezi de clasa IV dar s-a ajuns la un consens, grupul de lucru a formulat recomandări catalogate drept Recomandări de Bună Practică Medicală *(RBP)*. Enunțurile au fost revizuite și grupate într-un singur document, care a fost ulterior revizuit în mod repetat până ce s-a ajuns la un consens.

Miastenia gravis (MG)

MG se caracterizează prin slăbiciunea fluctuantă a mușchilor scheletici, cu remisiuni și exacerbări [2]. La 85% din pacienții cu MG, boala este cauzată de anticorpi împotriva receptorilor de acetilcolină (AChR) situați pe membrana postsinaptică a joncțiunii neuromusculare determinând tulburarea transmiterii și distrugerea plăcii motorii. Din cei 15% din pacienții cu MG care nu au anticorpi anti-AChR, 20-50% au anticorpii direcționați împotriva altui antigen sinaptic, tirozinkinaza musculară (MuSK) [3]. Restul pacienților cel mai probabil au anticorpi direcționați împotriva unor antigene necunoscute de la nivelul joncțiunii neuromusculare sau anticorpi anti-AchR sau anti-MuSK cu nivel/afinitate redusă, ce nu sunt detectați prin metodele standard. MG este strâns corelată cu patologia timică astfel încât 15% din pacienții cu MG au un timom și frecvent au anticorpi direcționați împotriva unor antigene adiționale din mușchiul striat, cum ar fi titina [4] sau receptorii pentru rianodină [5]. Acești anticorpi sunt mai frecvenți la pacienții cu timoame și MG severă și sunt considerați markeri utili [6,7]. 60% din pacienții cu MG au hipertrofie de timus, în special femeile tinere, în timp ce majoritatea pacienților cu debutul bolii după vârsta de 50 ani au un timus normal sau atrofic.

În trecut, miastenia gravis cauza frecvent dizabiliate cronică și severă și se asocia cu o mortalitate ridicată. În prezent, datorită îmbunătățirii strategiilor terapeutice și a terapiei intensive, prognosticul pe termen lung s-a modificat iar speranța de viață se apropie de normal [8-11].

Tratamentul simptomatic

Inhibitorii de acetilcolinesterază (dintre care piridostigmina este cea mai larg folosită) inhibă liza acetilcolinei (Ach) la nivelul joncțiunii neuromusculare. Acest lucru crește disponibilitatea Ach de a stimula AChR și facilitează activarea și contracția musculară. Aceste medicamente utile în special ca terapie inițială la pacienții nou diagnosticați cu MG și ca monoterapie de lungă durată în formele ușoare de boală.

Aceste medicamente sunt de obicei bine tolerate la dozele standard de până la 60 mg de 5 ori pe zi. Reacțiile adverse sunt cauzate de concentrațiile crescute de Ach, atât la nivelul sinapselor muscarinice, cât și la nivelul celor nicotinice. Cele mai frecvente efecte muscarinice sunt hipermotilitatea intestinală (crampe ale stomacului, diaree), hiperhidroza, hipersecreția bronșică și gastrointestinală [12,13] și bradicardia. Principalele efecte adverse nicotinice sunt fasciculațiile și crampele.

Nu există studii placebo controlate-randomizate ale acestor medicamente, dar rapoartele de cazuri, seriile de cazuri și experiența clinică zilnică demonstrează ca au un efect clinic obiectiv și important (Dovezi de clasă IV). Deși nu există suficiente dovezi pentru o recomandare categorică, grupul de lucru a convenit că medicamentele anticolinesterazice ar trebui să constituie tratamentul de primă linie pentru toate formele de MG (Dovezi de clasă IV, *RBP*). Totuși, se impune precauție în utilizarea lor la pacienții cu anticorpi anti-MuSK care adesea au hipersensibilitate la Ach [14].

Doza optimă este determinată de balanța între îmbunătățirea clinică și efectele adverse și poate varia în timp și în funcție de tratamentul concomitent. Există un raport despre efectul adițional al piridostigminei administrată intranazal, deși acest preparat nu este disponibil în farmacii [15] (Dovezi de clasă III).

3,4-diaminopiridina eliberează Ach din terminațiile nervoase. Într-un studiu dublu-orb placebo-controlat, s-a demonstrat că acest medicament este eficient la pacienții cu miastenie congenitală (ereditară și non-imună). Pacienții cu MG juvenilă nu au răspuns [16] (Dovezi de clasă III). Medicamentul nu este recomandat pacienților cu MG autoimună deși poate fi folositor în unele forme de miastenie congenitală (Recomandare de nivel C).

Efedrina crește eliberarea Ach. Are probabil un efect mai redus și reacții adverse mai severe, inclusiv moarte subită și infarct miocardic, în comparație cu piridostigmina [17] (Dovezi de clasă III). Terbutalina, un agonist β2-adrenergic, a fost de asemenea încercată și pare a fi un adjuvant promițător pentru un subgrup de pacienți cu MG [18]. Piridostigmina ar trebui preferată efedrinei în tratamentul simptomatic al MG (Recomandare de nivel C).

Tratamentul imunomodulator

Intervenția terapeutică în MG vizează răspunsul autoimun prin supresia producției de anticorpi patogeni sau a efectelor negative produse de aceștia. Scopul imunoterapiei este de a induce și de a menține remisiunea. Pacienții cu MG și timom și cei cu anticorpi anti-titină sau anti-RyR au de obicei o formă severă de boală [6,19] (Dovezi de clasă III), ceea ce sugerează că, la aceștia, ar trebui luate în considerare strategii mai agresive de tratament (Recomandare de nivel C).

Majoritatea studiilor referitoare la tratamentul MG sunt nesatisfăcătoare. Nu s-a acordat importanță faptului că pacienții au efectuat sau nu timectomie. Pentru pacienții neoperați, nu se cunoaște câți dintre ei au avut timom. În studiile efectuate înainte de anul 1980, nu se cunoaște procentul pacienților cu și fără anticorpi anti-AChR, iar anticorpii anti-MuSK au fost depistați recent. Nu există studii controlate și prospective privind terapia imunosupresivă la copii și adolescenți. Dovezile sugerează că fiecare subtip imunologic al MG poate fi asociat cu un spectru diferit de fenotipuri clinice și patologii timice, ce ar trebui luate în considerare atunci când se stabilesc strategiile terapeutice optime [20].

Schimbul plasmatic

Anticorpii sunt îndepărtați din serul pacienților prin filtrare membranară sau centrifugare. Ameliorarea clinică apare în prima săptămână iar efectul durează 1-3 luni. Din rapoarte nerandomizate reiese că imunoadsorbția semi–selectivă, pe geluri de polivinilalcool conjugat cu triptofan sau pe coloane de proteină A, ar fi la fel de eficientă ca plasmafereza, având avantajul că nu este necesară substituția proteică.

Beneficiile pe termen scurt ale schimbului plasmatic au fost revizuite de Gajdos și colab. (sinteză Cochrane) [21], care au concluzionat: "Nu există studii randomizate controlate adecvate, dar multe serii de cazuri raportează beneficiul pe termen scurt al schimbului plasmatic în MG, mai ales în criza miastenică." Consensul NIH din 1986 declară: "membrii grupului sunt convinși că schimbul plasmatic poate fi util în stabilizarea pacienților cu MG înainte de timectomie și în timpul perioadei postoperatorii. Poate fi de valoare și în ameliorarea simptomelor în timpul perioadei de inițiere a terapiei imunosupresoare și în timpul unei crizei acute" (Dovezi de clasă IV). Plasmafereza este recomandată pentru tratamentul pe termen scurt al MG, în special pentru inducerea remisiunii în cazurile severe și pentru pregătirea pentru chirurgie (Recomandare de nivel B).

Există un raport referitor la utilizarea repetată a schimbului plasmatic pentru o lungă perioadă de timp la pacienții cu MG refractară. Acesta nu a reușit să demonstreze vreun beneficiu suplimentar pe termen lung al acestei proceduri, atunci când este utilizată în combinație cu medicația imunosupresoare [22] (Dovezi de clasă II), [21] (Dovezi de clasă I). Schimbul plasmatic repetat nu este recomandat pentru obținerea unei imunosupresii continue și de durată în MG (Recomandare de nivel B).

Imunoglobulinele administrate intravenos (IgIV)

IgIV au avut un efect pozitiv în mai multe studii deschise, în special în faza acută a MG [23,24] (Dovezi de clasă IV). Au fost folosite pentru aceleași indicații ca și schimbul plasmatic: boala rapid progresivă, pregătirea pacienților pentru intervenții chirurgicale, inclusiv pentru timectomie, și ca adjuvant pentru diminuarea reacțiilor adverse pe termen lung ale terapiei imunosupresoare orale [25]. O revizuire Cochrane recentă a comparat eficacitatea IgIV cu eficacitatea schimbului plasmatic sau a altor tratamente sau cu placebo. Concluzia a fost: "singurul studiu randomizat controlat ce a urmărit efectele precoce ale tratamentului nu a demonstrat o diferență semnificativă între IgIV și schimbul plasmatic în tratamentul exacerbărilor miasteniei gravis". Dovezile non-randomizate favorizează mai degrabă interpretarea că aceste tratamente sunt la fel de eficiente în această situație [26,27] (Dovezi de

clasă I) (Nivel A de recomandare). Două studii controlate randomizate multicentrice sugerează că, deşi eficacitatea este egală, IgIV pot avea efecte adverse mai rare şi mai puţin severe. De aceea, IgIV ar fi de preferat [28] (Dovezi de clasă I). Totuşi, în studiul controlat efectuat de Gajdos şi colab.(1997), s-a utilizat un volum de plasmă mai mic decât cel obişnuit pentru schimbul plasmatic la pacienţii cu crize miastenice iar obiectivul a constat în ameliorarea evaluată la un moment temporal prea îndepărtat pentru a permite o apreciere corectă dacă una din terapii a acţionat mai repede decât cealaltă. Există rezumate ale unor studii publicate, dar nu şi articole *in extenso*, care sugerează că plasmafereza acţionează mai rapid în criza miastenică.

În formele uşoare sau moderate de MG, nu există diferenţe semnificative între eficacitatea IgIV şi placebo, după 6 săptămâni. În exacerbările moderate ale MG nu s-au evidenţiat diferenţe statistic semnificative între eficacitatea IgIV şi metilprednisolon. Studiile controlate randomizate nu au dovedit o ameliorare funcţională sau un efect de reducere a necesarului de steroizi prin utilizarea repetată a IgIV în formele moderate sau severe de MG [26,27] (Dovezi clasă I). Totuşi, un studiu randomizat, placebo-controlat, a demonstrat un răspuns semnificativ la pacienţii trataţi cu IgIV, cel mai mare beneficiu fiind obţinut la cei cu forme de boală mai severe [29].

Timectomia

Există mai multe tehnici chirurgicale pentru timectomie (TE): sternotomie totală sau parţială, transcervicală şi toracoscopică. Nu există studii controlate randomizate referitoare la timectomia în MG.

Este dificil de a face o comparaţie între rezultatele diferitelor tehnici chirurgicale (factorii de confuzie au influenţat atât studiile controlate cât şi studiile necontrolate), dar rezultatele sunt probabil similare [30] (Dovezi de clasă III).

În ciuda absenţei studiilor randomizate, bine controlate, timectomia se practică frecvent în MG atât la pacienţii cu timoame cât şi la cei fără timoame. Ameliorarea clinică postoperatorie poate să apară după luni sau ani, ceea ce face dificilă diferenţierea între efectele timectomiei şi cele ale tratamentelor imunosupresoare, care sunt frecvent utilizate concomitent. Într-un studiu controlat, s-a obţinut o rată de remisiune de 34% şi o rată de ameliorare de 32% după timectomie, în comparaţie cu o rată de 8% şi respectiv 16% la pacienţii la care nu s-a practicat o intervenţie chirurgicală [31] (Dovezi de clasă III). Înainte de această intervenţie electivă pacientul trebuie să aibă o stare clinică stabilă. Morbiditatea perioperatorie este foarte scăzută şi constă în probleme legate de cicatrizare, bronhopneumonie, afectarea nervului frenic şi instabilitatea sternului.

Subcomitetul pentru Calitate Standard al Asociaţiei Americane de Neurologie [32,33] a analizat 28 de articole, publicate în perioada 1953-1998, care descriu rezultatele obţinute la pacienţii cu MG din 21 de cohorte, la care s-a practicat sau nu timectomie. (Dovezi de clasă II). În majoritatea seriilor s-au folosit proceduri transsternale iar perioada de urmărire a variat între 3 şi 28 ani. Există un număr de probleme metodologice în aceste studii, care includ: definiţia remisiunii, criteriile de selecţie, terapia medicală aplicată în ambele grupuri şi datele legate de prezenţa anticorpilor. Totuşi, la 18 din cele 21 de cohorte s-a constatat ameliorarea clinică a pacienţilor cu MG care au fost supuşi timectomiei. Pacienţii cu MG supuşi

timectomiei au avut o șansă de 2 ori mai mare de a dobândi o remisiune a bolii care să nu mai necesite tratament medicamentos, de 1.6 ori mai mare de a deveni asimptomatici și de 1.7 ori mai mare de a se ameliora clinic. Nici un studiu nu a demonstrat o influență negativă semnificativă a timectomiei. Pacienții cu manifestări pur oculare nu au avut beneficii în urma timectomiei. Prognosticul pacienților mai tineri supuși timectomiei nu a fost semnificativ diferit față de cel al grupului total de pacienți cu MG. Pacienții cu forme ușoare de MG (gradele 1-2 Osserman) nu au avut beneficii în urma intervenției chirurgicale, în timp ce pacienții cu forme severe (gradele 2b-4 Osserman) au avut o șansă de 3.7 ori mai mare de a obține remisiunea după timectomie în comparație cu pacienții la care nu s-a practicat această intervenție ($p<0.0077$).

Gronseth și colab. au afirmat fără echivoc că "pentru pacienții cu MG autoimună fără timom, timectomia este recomandată ca o opțiune de a crește probabilitatea de remisiune sau ameliorare". Recomandările lor sunt susținute de acest grup de lucru, cu specificația că pacienții cu MG formă generalizată și anticorpi anti-AChR reprezintă grupul cu cele mai mari șanse de a beneficia de pe urma unei astfel de intervenții (Recomandare de nivel B).

Opinia generală că o timectomie precoce în evoluția MG crește șansele unei remisiuni rapide se bazează pe observații lipsite de informații detaliate și nu poate fi verificată prin metaanaliză. Totuși, din considerente patogenice este tentant să se presupună că timectomia precoce ar trebui preferată unei timectomii după mai mulți ani de evoluție.

Indicația de timectomie la pacienții cu MG fără anticorpi anti-AChR este controversată. Acest grup este heterogen. Unii pacienți sunt fals negativi având anticorpi anti-AChR cu afinitate scăzută, nedetectabili prin metodele standard [34], în timp ce alții au anticorpi anti-MuSK și posibil alți anticorpi deocamdată nedetectați. Un studiu retrospectiv de cohortă a arătat o evoluție postoperatorie similară la pacienții cu și fără anticorpi anti-AchR, urmăriți pentru o perioadă de cel puțin 3 luni [35]. Remisiunea sau ameliorarea clinică după timectomie au apărut la 57% din pacienții fără anticorpi anti-AChR și la 51% din cei cu anticorpi anti-AChR. Un studiu [36] nu a putut demonstra vreun efect al timectomiei la 15 pacienți cu anticorpi anti-MuSK, iar în alt studiu prezența acestor anticorpi a fost predictivă pentru un prognostic nefavorabil al timectomiei [37]. Dovezile disponibile sugerează că timectomia nu ar trebui recomandată la pacienții cu anticorpi anti-MuSK. Pacienții cu MG formă generalizată cu debut precoce, fără anticorpi anti-AChR și anti-MuSK, au aceleași indicații de timectomie ca și pacienții cu MG cu anticorpi anti-AchR.

La pacienții cu MG și timom, obiectivul principal al timectomiei este mai degrabă tratamentul tumorii, decât efectul asupra evoluției MG. Odată ce timomul a fost diagnosticat, este indicată timectomia indiferent de severitatea MG *(RBP)*. Timomul este o tumoră cu creștere lentă și de accea timectomia ar trebui efectuată numai după stabilizarea MG. După timectomie, titrul de anticorpi anti-AChR scade de obicei mai puțin la pacienții cu timoame față de cei cu hiperplazie timică [38]. Prognosticul depinde de rezecția tumorală precoce și completă [39].

Corticosteroizii

În studiile observaționale, remisiunea sau ameliorarea semnificativă apare la 70-80% din pacienții cu MG tratați cu corticosteroizi administrați oral, de obicei prednisolon [40] (Dovezi

de clasă IV), dar eficacitatea nu a fost studiată în studii placebo-controlate cu design dublu-orb. Steroizii au efecte adverse ce includ: creștere în greutate, retenție de lichide, hipertensiune, diabet zaharat, anxietate/depresie/insomnie/psihoză, glaucom, cataractă, hemoragii sau perforații gastrointestinale, miopatie, susceptibilitate crescută la infecții și necroză articulară avasculară. Riscul de osteoporoză este redus prin administrarea de bifosfonați [41] (Dovezi de clasă IV), iar antiacidele pot preveni complicațiile gastrointestinale. Grupul de lucru a consimțit că prednisolonul administrat oral trebuie să fie medicamentul de primă alegere atunci când este necesar tratamentul imunosupresor în MG *(RBP)*. Unii pacienți pot avea o agravare temporară a simptomatologiei dacă prednisolonul este inițiat în doze mari. Acest efect al steroizilor apare după 4 –10 zile de tratament și poate uneori să precipite o criză miastenică. De aceea, recomandăm ca tratamentul cortizonic să se inițieze cu doze mici, 10-25 mg în zile alternative, cu creșterea progresivă a dozelor (10 mg per doză) până la 60-80 mg în zile alternative. Dacă pacientul este într-o stare gravă, terapia cortizonică ar trebui inițiată cu doze mari, zilnice și ar trebui utilizate pe termen scurt tratamente adiționale pentru a depăși agravarea temporară. Atunci când apare remisiunea (de obicei după 4-16 săptămâni), dozele ar trebui scăzute lent până la doza minimă eficientă, administrată în zile alternative *(RBP)*.

Azatioprina

Azatioprina este un imunosupresor larg utilizat. Este metabolizată la 6-mercaptopurină, care inhibă sinteza ADN-ului și ARN-ului și interferă cu funcția limfocitelor T. Răspunsul terapeutic poate să apară după 4-12 luni, iar efectul maxim se obține după 6-24 luni. Azatioprina este în general bine tolerată, dar în 10% din cazuri apar reacții idiosincrazice de tip pseudogripal sau tulburări gastrointestinale, inclusiv pancreatită, de obicei în primele zile de tratament. Unii pacienți dezvoltă hepatită cu creșterea enzimelor hepatice. Leucopenia, anemia, trombocitopenia sau pancitopenia răspund de obicei la oprirea tratamentului. Efectele adverse hematologice și hepatita nu reapar de obicei după reintroducerea precaută a medicamentului. Este obligatorie monitorizarea atentă a hemoleucogramei și a enzimelor hepatice iar dozele ar trebui ajustate în funcție de rezultatele acestor teste. Aproximativ 11% din populație este heterozigotă și 0.3% este homozigotă pentru mutații ale genei tiopurin-metil-transferazei (care poate fi monitorizată în sânge), aceste persoane având un risc crescut de mielosupresie indusă de azatioprină.

Un studiu dublu-orb, randomizat, de mari dimensiuni, a demonstrat că azatoprina are un efect de reducere a necesarului de sterozi, pacienții ce primesc terapie combinată cu azatioprină și steroizi având un prognostic mai bun față de pacienții tratați numai cu steroizi [42] (Dovezi de clasă I). Azatioprina are efect imunosupresor când este utilizată în monoterapie, fără steroizi [43] (Dovezi de clasă III). Într-un studiu randomizat de mici dimensiuni, prednisonul a fost asociat cu o mai importantă și mai predictibilă ameliorare precoce a forței musculare, în comparație cu azatioprina [44] (Dovezi de clasă III). Pentru pacienții la care este necesară imunosupresia de termen lung, recomandăm inițierea azatioprinei în asociere cu steroizii, pentru a permite reducerea progresivă a dozelor de steroizi până la cea mai mică doză posibilă, menținând azatioprina (Recomandare de nivel A).

Metotrexatul

Metotrexatul ar trebui folosit la pacienții cu MG care nu răspund la medicamentele imunosupresoare de primă intenție *(RBP)*. Este bine studiat în alte boli autoimune, dar nu s-au publicat dovezi de încredere despre utilizarea lui în MG.

Ciclofosfamida

Ciclofosfamida este un agent alchilant cu proprietăți imunosupresoare. Este un supresor puternic al activității limfocitelor B și sintezei de anticorpi, iar în doze mari afectează și limfocitele T. Într-un studiu randomizat, dublu-orb, placebo-controlat care a inclus 23 de pacienți cu MG, cei care au primit ciclofosfamidă au avut o ameliorare semnificativ superioară a forței musculare și au necesitat doze mai mici de steroizi în comparație cu placebo. Pulsterapia cu ciclofosfamidă administrată intravenos a permis scăderea dozelor de steroizi fără deteriorarea forței musculare și fără reacții adverse severe [45] (Dovezi de clasă II). Totuși, riscul relativ mare de toxicitate, ce include mielosupresie, infecții oportuniste, toxicitate la nivelul vezicii urinare, sterilitate și neoplazii, limitează utilizarea acesteia numai la pacienții cu MG intoleranți sau neresponsivi la administrarea asociată de steroizi plus azatioprină, metotrexat, ciclosporină sau micofenolat mofetil (Recomandare de nivel B).

Ciclosporina

Ciclosporina este un imunosupresor folosit atât în transplantul de organe cât și bolile autoimune. Este un inhibitor al funcției celulelor T, prin inhibarea calcineurinei [46]. Tindall și colab. au condus un studiu randomizat, dublu-orb, placebo-controlat pe un lot de 20 de pacienți, cu durată de 6 luni, urmat de o extensie deschisă [47] (Dovezi de clasă II) [48,49] (Dovezi de clasă III). Grupul pacienților ce au primit ciclosporină a avut o ameliorare semnificativă a forței musculare și o reducere semnificativă a titrului de anticorpi anti-AChR în comparație cu grupul placebo. Două studii deschise, cu o durată a tratamentului de 1 și respectiv 2 ani și un studiu retrospectiv susțin efectul benefic al ciclosporinei [10,50-52] (Dovezi de clasă III). Ciclosporina este eficientă la pacienții cu MG însă are efectele adverse semnificative, precum nefrotoxicitatea și hipertensiunea arteriala, și de aceea ar trebui luată în considerare numai la pacienții care nu tolerează sau nu răspund la azatioprină (Recomandare de nivel B).

Micofenolatul mofetil

Metabolitul activ al micofenolatului mofetil, acidul micofenolic, este un inhibitor al sintezei nucleotidelor purinice și inhibă selectiv proliferarea limfocitelor. Câteva studii, inclusiv un studiu dublu-orb, placebo controlat, de mici dimensiuni, ce a inclus 14 pacienți, au arătat că micofenolatul mofetil este eficient la pacienții cu MG slab controlată și că este un medicament ce permite utilizarea unor doze mai mici de steroizi [53-59] (Dovezi de clasă III și IV). Aceste constatări nu au putut fi reproduse într-un studiu placebo-controlat cu o durată de peste 9 luni [60] (Dovezi de clasă II). Prin urmare, efectul micofenolatului mofetil în MG

nu este documentat fără echivoc, dar acesta poate fi încercat la pacienții care nu tolerează sau nu răspund la azatioprină (Recomandare de nivel B).

FK506 (tacrolimus)

Tacrolimus (FK506) este un macrolid din aceeași clasă de imunosupresoare ca și ciclosporina. Inhibă proliferarea celulelor T activate prin intermediul căii calciu-calcineurină. FK506 acționează de asemenea și asupra eliberării de calciu mediate de receptorii de rianodină din reticulul sarcoplasmic, potențând astfel cuplarea excitație-contracție la nivelul mușchilor scheletici [61]. Rapoarte de cazuri și un studiu deschis de mici dimensiuni au arătat o ameliorare semnificativă a simptomelor la pacienții cu MG, cu reacții adverse minime [9, 62-66] (Dovezi de clasă III). Este interesant că pacienții cu anticorpi anti–RyR (și potențială disfuncție a cuplării excitație-contracție) au avut un răspuns rapid la tratament, ceea ce indică un efect simptomatic asupra forței musculare, adițional efectului imunosupresor [53]. FK506 ar trebui încercat la pacienții cu MG insuficient controlată și în special la cei ce au anticorpi anti-RyR (Recomandare de nivel C).

Anticorpi direcționați împotriva antigenelor leucocitare

Au fost raportate cazuri în care simptomatologia pacienților cu MG refractară s-a ameliorat după administrarea de anticorpi monoclonali direcționați împotriva unor clase de antigene limfocitare, cum ar fi anti-CD20 (rituximab) (inhibitor al celulelor B) [67-70] (Dovezi de clasă IV) și anti-CD4 (inhibitor al celulelor T [71] (Dovezi de clasă IV), pentru ambele tratamente fiind raportate rezultate favorabile. Desi aceste strategii terapeutice sunt promițătoare, însă sunt necesare mai multe dovezi înainte de a putea formula o recomandare.

Antrenamentul, controlul greutății și modifările stilului de viață

S-a sugerat că scăderea ponderală și modificarea activităților zilnice sunt importante la pacienții cu MG, dar nu există dovezi științifice solide care să susțină acestă ipoteză. Există raportări care arată un efectul benefic al antrenamentului musculaturii respiratorii în MG [72,73] (Dovezi de clasă III) și al antrenamentului contra rezistență [74] în formele ușoare de MG (Dovezi de clasă III). Antrenamentul fizic poate fi efectuat în siguranță în formele ușoare de MG și duce la o oarecare amelioarare a forței musculare (Recomandare de nivel C). Vaccinarea anti gripală sezonieră ar trebui recomandată pacienților cu MG *(RBP)*.

MG este asociată cu o rată ușor crescută a complicațiilor în timpul nașterii și cu o necesitate mai frecventă a intervenției chirurgicale [75,76] (Dovezi de clasă II). MG neonatală tranzitorie se întâlnește la 10-20% din nou-născuții mamelor cu MG. Prezența bolii la mamă este o rară cauză de artrogrifoză congenitală și de avorturi spontane recurente [77]. Inhibitorii de acetilcolinesterază și medicamentele imunosupresoare ar trebui continuate pe parcursul sarcinii, atunci când este necesar, cu excepția metotrexatului care este nociv pentru ovul și spermatozoid și care ar trebui oprit cu cel puțin 3 luni înaintea tentativei de concepție. Micofenolatul mofetil și alte medicamentele noi, pentru care nu sunt încă disponibile date referitoare la siguranță, ar trebui de asemenea oprite cu 3 luni înaintea concepției [78] *(RBP)*. Imunosupresia eficientă poate ameliora manifestările fetale severe legate de MG (Dovezi de

clasă III). Femeile cu MG nu ar trebui descurajate să aibă copii, iar sarcina nu agravează prognosticul bolii pe termen lung [79] (Dovezi de clasă II).

Recomandări

Miastenia gravis

După ce diagnosticul de MG este stabilit, tratamentul ar trebui inițiat cu un inhibitor de acetilcolinesterază. La pacienții cu timoame ar trebuie efectuată timectomia. La pacienții cu MG generalizată cu debut precoce și anticorpi anti-AChR care nu răspund suficient la piridostigmină, ar trebui luată în considerare timectomia, ideal în primul an de la debutul bolii. Medicația imunosupresoare ar trebui luată în considerare la toți pacienții cu simptome progresive. Recomandăm ca inițial să se administreze prednisolon, asociat cu bifosfonați și antiacide, și azatioprină. La pacienții care nu răspund sau nu tolerază acest regim poate fi luat în considerare tratamentul cu unul din celelalte medicamente imunosupresoare recomandate.
Recomandările sunt de nivel B și C și Recomandări de Bună Practică Medicală.

Sindromul miastenic Lambert – Eaton (SMEL)

Cel puțin 85% din pacienții cu acest sindrom au în ser anticorpi împotriva canalelor VGCC - tip P/Q de la nivelul nervului periferic [80]. Boala se caracterizează prin scăderea forței musculare cu caracter ascendent ce debutează de obicei proximal la nivelul membrelor inferioare și se asociază cu disfuncție autonomă. Ptoza palpebrală și oftalmoplegia au tendința de a fi mai ușoare decât în MG [81]. SMEL rareori determină insuficiență respiratorie [81]. În jumătate din cazuri, SMEL este o manifestare paraneoplazică și ulterior va fi descoperit un neoplasm pulmonar cu celule mici (CPCM) [82].

Tratamentul simptomatic și imunomodulator

Dovezile din studii mici randomizate controlate au arătat că 3,4-diaminipiridina și IgIV îmbunătățesc scorurile de forță musculară și amplitudinea potențialului de acțiune muscular compus la pacienții cu SMEL [83] (revizuire Cochrane) (Dovezi de clasă I).

Prima opțiune terapeutică este 3,4-diaminopiridina [84]. Un efect terapeutic adițional poate fi obținut prin asocierea de piridostigmină. Dacă tratamentul simptomatic este insuficient, ar trebui inițiată terapia imunosupresoare, de obicei cu o combinație de prednison și azatioprină. Pot fi folosite și alte medicamente, cum ar fi ciclosporina sau micofenolatul mofetil, deși dovezile lor de eficiență se rezumă la raportări de serii de cazuri (Dovezi de clasă IV) (Recomandare de nivel C).

La pacienții cu SMEL paraneoplazic este esențial tratamentul tumorii. Chimioterapia este de primă intenție în CPCM și va avea și un efect imunosupresor adițional. La pacienții cu SMEL cu un posibil CPCM subiacent se pot utiliza corticosteroizii, atunci când sunt necesari pentru tratamentul bolii; ar trebui evitată administrarea de imunosupresoare înainte de excluderea unei tumori. Acest lucru nu se aplică și în cazul timomului, care are o rată de creștere lentă.

Prezența SMEL la un pacient cu CPCM crește speranța de viață [85]. Pentru o descriere mai detaliată a SMEL poate fi consultat Ghidul pentru Managementul Afecțiunilor Paraneoplazice [86].

Neuromiotonia (hiperexcitabilitatea nervoasă periferică)/Sindromul Isaacs

Cea mai comună formă dobândită de hiperexcitabilitate nervoasă periferică generalizată este de natură autoimună și este cauzată de anticorpi direcționați împotriva canalelor de potasiu voltaj-dependente (VGKC) situate la nivelul nervului [87], deși singura metodă de testare larg disponibilă detectează acești anticorpi la doar 30-50% din toți pacienții [87]. Neuromiotonia este paraneoplazică în până la 25% din cazuri și poate antedata detecția unui neoplasm, de obicei de timic sau pulmonar, cu până la 4 ani [88]. Trăsătura clinică specifică este hiperactivitatea spontană și continuă a mușchiului scheletic, care se manifestă prin mioclonii și crampe musculare dureroase, frecvent acompaniate de rigiditate, pseudomiotonie, pseudotetanie și scadere de forta musculară [89]. O treime din pacienți au și simptome senzitive și până la 50% au hiperhidroză, ce sugerează afectare autonomă. Pot să apară și semne de afectare a sistemului nervos central (Sindromul Morvan) [88,90].

Tratamentul simptomatic și imunomodulator

În general neuromiotonia se ameliorează sub tratament simptomatic [89], deși dovezile provin din rapoarte de cazuri și serii de cazuri (Dovezi de clasă IV). Pot fi utilizate carbamazepina, fenitoinul, lamotrigina și valproatul de sodiu, care la nevoie pot fi administrate și în combinație.

Neuromiotonia frecvent se ameliorează și se poate chiar remite după tratamentul neoplasmului subiacent [89]. La pacienții cu simptome debilitante sau refractare la terapia simptomatică, ar trebui încercat tratamentul imunomodulator [89,91]. Schimbul plasmatic duce frecvent la o ameliorare clinică semnificatică ce poate dura până la 6 săptămâni însoțită de o reducere a activității electromiografice [89] și de o scăderie a titrurilor de anticorpi anti-VGKC [92]. Studii de cazuri izolate sugerează că și IgIV pot fi de folos [93]. Nu există studii bine concepute referitoare la imunosupresia orală pe termen lung. Totuși, prednisolonul, asociat sau nu cu azatioprină sau metotrexat, s-a dovedit util la anumiți pacienți [94] (Dovezi de clasă IV) *(RBP)*.

Conflicte de interese

Următorul autor a declarat conflicte de interese:

I. Illa a primit onorarii pentru prezentări de la Talecris și un grant educațional de la Grifols.

Ceilalți autori nu au nimic de declarat.

Bibliografie

1. Brainin M, Barnes M, Baron JC, *et al.* Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces-revised recommendations. *Eur J Neurol* 2004;2004(11):577-81.
2. Vincent A. Unravelling the pathogenesis of myasthenia gravis. *Nat Rev Immunol* 2002;2:797-804.
3. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 2001;7:365-8.
4. Aarli JA, Stefansson K, Marton LS, Wollmann RL. Patients with myasthenia gravis and thymoma have in their sera IgG autoantibodies against titin. *Clin Exp Immunol* 1990;82: 284-8.
5. Mygland A, Tysnes OB, Matre R, Volpe P, Aarli IA, Gilhus NE. Ryanodine receptor autoantibodies in myasthenia gravis patients with a thymoma. *Ann Neurol* 1992;32: 589-91.
6. Skeie GO, Mygland A, Aarli IA, Gilhus NE. Titin antibodies in patients with late onset myasthenia gravis: clinical correlations. *Autoimmunity* 1995;20:99-104.
7. Somnier FE, Skeie GO, Aarli IA, Trojaborg W. EMG evidence of myopathy and the occurrence of titin auto-antibodies in patients with myasthenia gravis. *Eur J Neurol* 1999;6:555-63.
8. Gerber NL, Steinberg AD. Clinical use of immunosuppressive drugs: part II. *Drugs* 1976;11:90-112.
9. Evoli A, Di Schino C, Marsili F, Punzi C. Successful treatment of myasthenia gravis with tacrolimus. *Muscle Nerve* 2002;25:111-4.
10. Goulon M, Elkharrat D, Gajdos P. Treatment of severe myasthenia gravis with cyclosporin. A 12-month open trial. *Presse Med* 1989;18:341-6.
11. Owe IF, Daltveit AK, Gilhus NE. Causes of death among patients with myasthenia gravis in Norway between 1951 and 2001. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:203-7.
12. Szathmary I, Magyar P, Szobor A. Air-flow limitation in myasthenia gravis. The effect of acetylcholinesterase inhibitor therapy on air-flow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:145.
13. Shale DI, Lane DJ, Davis CI. Air-flow limitation in myasthenia gravis. The effect of acetylcholinesterase inhibitor therapy on air-flow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1983;128: 618-21.
14. Punga AR, Flink R, Askmark H, Stalberg EV. Cholinergic neuromuscular hyperactivity in patients with myasthenia gravis seropositive for MuSK antibody. *Muscle Nerve* 2006;34:111-5.
15. Sghirlanzoni A, Pareyson D, Benvenuti C, *et al.* Efficacy of intranasal administration of neostigmine in myasthenic patients. *J Neurol* 1992;239:165-9.
16. Anlar B, Varli K, Ozdirim E, Ertan M. 3,4-diaminopyridine in childhood myasthenia: double-blind, placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 1996;11:458-61.
17. Sieb IP, Engel AG. Ephedrine: effects on neuromuscular transmission. *Brain Res* 1993;623:167-71.
18. Soliven B, Rezania K, Gundogdu B, Harding-Clay B, Oger I, Arnason BG. Terbutaline in myasthenia gravis: a pilot study. *J Neurol Sci* 2009;277:150-4.
19. Romi F, Skeie GO, Aarli IA, Gilhus NE. The severity of myasthenia gravis correlates with the serum concentration of titin and ryanodine receptor antibodies. *Arch Neurol* 2000;57:1596-600.
20. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 2009;8:475-90.
21. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD002275.
22. Gajdos P, Simon N, de Rohan-Chabot P, Raphael IC, Goulon M. Long-term effects of plasma exchange in myasthenia. Results of a randomized study. *Presse Med* 1983;12: 939-42.
23. Fateh-Moghadam A, Wick M, Besinger U, Geursen RG. High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis. *Lancet* 1984;1:848-9.
24. Elovaara I, Apostolski S, van Doom P, *et al.* EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol* 2008;15:893-908.
25. Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: present status and practical therapeutic guidelines. *Muscle Nerve* 1999;22: 1479-97.

26. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD002277.
27. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD002277.
28. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. *Ann Neurol* 1997;41:789-96.
29. Zinman L, Ng E, Bril V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. *Neurology* 2007;68:837-41.
30. Meyer DM, Herbert MA, Sobhani NC, *et al.* Comparative clinical outcomes of thymectomy for myasthenia gravis performed by extended transsternal and minimally invasive approaches. *Ann Thorac Surg* 2009;87:385-90; discussion 390-81.
31. Buckingham JM, Howard FM, Jr, Bernatz PE, *et al.* The value of thymectomy in myasthenia gravis: a computer-assisted matched study. *Ann Surg* 1976;184:453-8.
32. Gronseth GS, Barohn RJ. Thymectomy for Myasthenia Gravis. *Curr Treat Options Neurol* 2002;4:203-9.
33. 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.
34. Leite MI, Jacob S, Viegas S, *et al.* IgGl antibodies to acetylcholine receptors in "seronegative" myasthenia gravis. *Brain* 2008;131:1940-52.
35. Guillermo GR, Tellez-Zenteno JF, Weder-Cisneros N, *et al.* Response of thymectomy: clinical and pathological characteristics among seronegative and seropositive myasthenia gravis patients. *Acta Neurol Scand* 2004;109:217-21.
36. Evoli A, Tonali PA, Padua L, *et al.* Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain* 2003;126:2304-11.
37. Pompeo E, Tacconi F, Massa R, Mineo D, Nahmias S, Mineo TC. Long-term outcome of thoracoscopic extended thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36:164-9.
38. Reinhardt C, Melms A. Normalization of elevated CD4-/ CD8- (double-negative) T cells after thymectomy parallels clinical remission in myasthenia gravis associated with thymic hyperplasia but not thymoma. *Ann Neurol* 2000;48: 603-8.
39. Chen G, Marx A, Wen-Hu C, *et al.* New WHO histologic classification predicts prognosis of thymic epithelial tumors: a clinicopathologic study of 200 thymoma cases from China. *Cancer* 2002;95:420-9.
40. Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. *Ann Neurol* 1984;15:291-8.
41. Saag KG. Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. *South Med J* 2004;97:555-8.
42. 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.
43. Witte AS, Cornblath DR, Parry GJ, Lisak RP, Schatz NJ. Azathioprine in the treatment of myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1984;15:602-5.
44. Bromberg MB, Wald JJ, Forshew DA, Feldman EL, Albers JW. Randomized trial of azathioprine or prednisone for initial immunosuppressive treatment of myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 1997;150:59-62.
45. De Feo LG, Schottlender J, Martelli NA, Molfino NA. Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2002;26: 31-6.
46. Matsuda S, Koyasu S. Mechanisms of action of cyclospo-rine. *Immunopharmacology* 2000;47:119-25.
47. 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.
48. Tindall RS. Immunointervention with cyclosporin A in autoimmune neurological disorders. *J Autoimmun* 1992; 5(Suppl.A):301-13.
49. Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA, Wells L, Hall K. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1993;681:539-51.

50. Goulon M, Elkharrat D, Lokiec F, Gajdos P. Results of a one-year open trial of cyclosporine in ten patients with severe myasthenia gravis. *Transplant Proc* 1988;20:211-7.
51. Bonifati DM, Angelini C. Long-term cyclosporine treatment in a group of severe myasthenia gravis patients. *J Neurol* 1997;244:542-7.
52. Ciafaloni E, Nikhar NK, Massey JM, Sanders DB. Retrospective analysis of the use of cyclosporine in myasthenia gravis. *Neurology* 2000;55:448-50.
53. Ciafaloni E, Massey JM, Tucker-Lipscomb B, Sanders DB. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an open-label pilot study. *Neurology* 2001;56:97-9.
54. Chaudhry V, Cornblath DR, Griffin JW, O'Brien R, Drach-man DB. Mycophenolate mofetil: a safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. *Neurology* 2001;56:94-6.
55. Schneider C, Gold R, Reiners K, Toyka KV. Mycophenolate mofetil in the therapy of severe myasthenia gravis. *Eur Neurol* 2001;46:79-82.
56. Hauser RA, Malek AR, Rosen R. Successful treatment of a patient with severe refractory myasthenia gravis using mycophenolate mofetil. *Neurology* 1998;51:912-3.
57. Meriggioli MN, Rowin J. Single fiber EMG as an outcome measure in myasthenia gravis: results from a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Neurophysiol* 2003;20: 382-5.
58. Meriggioli MN, Rowin J. Treatment of myasthenia gravis with mycophenolate mofetil: a case report. *Muscle Nerve* 2000;23:1287-9.
59. Meriggioli MN, Ciafaloni E, Al-Hayk KA, *et al.* Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an analysis of efficacy, safety, and tolerability. *Neurology* 2003;61:1438-40.
60. Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, *et al.* An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Neurology* 2008;71:400-6.
61. Timerman AP, Ogunbumni E, Freund E, Wiederrecht G, Marks AR, Fleischer S. The calcium release channel of sarcoplasmic reticulum is modulated by FK-506-binding protein. Dissociation and reconstitution of FKBP-12 to the calcium release channel of skeletal muscle sarcoplasmic reticulum. *J Biol Cliem* 1993;268:22992-9.
62. Takamori M, Motomura M, Kawaguchi N, *et al.* Anti-ryanodine receptor antibodies and FK506 in myasthenia gravis. *Neurology* 2004;62:1894-6.
63. Konishi T, Yoshiyama Y, Takamori M, Yagi K, Mukai E, Saida T. Clinical study of FK506 in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2003;28:570-4.
64. Yoshikawa H, Mabuchi K, Yasukawa Y, Takamori M, Yamada M. Low-dose tacrolimus for intractable myasthenia gravis. J *Clin Neurosci* 2002;9:627-8.
65. Tada M, Shimohata T, Oyake M, *et al.* Long-term therapeutic efficacy and safety of low-dose tacrolimus (FK506) for myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2006;247:17-20.
66. Nagaishi A, Yukitake M, Kuroda Y. Long-term treatment of steroid-dependent myasthenia gravis patients with low-dose tacrolimus. *Intern Med* 2008;47:731-6.
67. Wylam ME, Anderson PM, Kuntz NL, Rodriguez V. Successful treatment of refractory myasthenia gravis using rituximab: a pediatric case report. *J Pediatr* 2003;143: 674-7.
68. Ilia I, Diaz-Manera I, Rojas-Garcia R, *et al.* Sustained response to Rituximab in anti-AChR and anti-MuSK positive Myasthenia Gravis patients. *J Neuroimmunol* 2008;201-202:90-4.
69. Lebrun C, Bourg V, Tieulie N, Thomas P. Successful treatment of refractory generalized myasthenia gravis with rituximab. *Eur J Neurol* 2009;16:246-50.
70. Stieglbauer K, Topakian R, Schaffer V, Aichner FT. Rituximab for myasthenia gravis: three case reports and review of the literature. *J Neurol Sci* 2009;280:120-2.
71. Ahlberg R, Yi Q, Pirskanen R, *et al.* Treatment of myasthenia gravis with anti-CD4 antibody: improvement correlates to decreased T-cell autoreactivity. *Neurology* 1994;44:1732-7.
72. Weiner P, Gross D, Meiner Z, *et al.* Respiratory muscle training in patients with moderate to severe myasthenia gravis. *Can J Neurol Sci* 1998;25:236-41.
73. Rassler B, Hallebach G, Kalischewski P, Baumann I, Schauer J, Spengler CM. The effect of respiratory muscle endurance training in patients with myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 2007;17:385-91.
74. Lohi EL, Lindberg C, Andersen O. Physical training effects in myasthenia gravis. *Arch Phys Med Rehabil* 1993;74: 1178-80.

75. Hoff IM, Daltveit AK, Gilhus NE. Myasthenia gravis: consequences for pregnancy, delivery, and the newborn. *Neurology* 2003;61:1362-6.
76. Wen JC, Liu TC, Chen YH, Chen SF, Lin HC, Tsai WC. No increased risk of adverse pregnancy outcomes for women with myasthenia gravis: a nationwide population-based study. *Eur J Neurol* 2009;16:889-94.
77. Vincent A, Newland C, Brueton L, *et al.* Arthrogryposis multiplex congenita with maternal autoantibodies specific for a fetal antigen. *Lancet* 1995;346:24-5.
78. Ferrero S, Pretta S, Nicoletti A, Petrera P, Ragni N. Myasthenia gravis: management issues during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;121:129-38.
79. Batocchi AP, Majolini L, Evoli A, Lino MM, Minisci C, Tonali P. Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy. *Neurology* 1999;52:447-52.
80. Motomura M, Johnston I, Lang B, Vincent A, Newsom-Davis J. An improved diagnostic assay for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:85-7.
81. Wirtz PW, Sotodeh M, Nijnuis M, *et al.* Difference hi distribution of muscle weakness between myasthenia gravis and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:766-8.
82. Wirtz PW, Willcox N, van der Slik AR, *et al.* HLA and smoking in prediction and prognosis of small cell lung cancer in autoimmune Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neuroimmunol* 2005;159:230-7.
83. Maddison P, Newsom-Davis J. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD003279.
84. McEvoy KM, Windebank AJ, Daube JR, Low PA. 3,4-Diami-nopyridine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *N Engl J Med* 1989;321:1567-71.
85. Maddison P, Newsom-Davis J, Mills KR, Souhami RL. Favourable prognosis in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small-cell lung carcinoma. *Lancet* 1999;353:117-8.
86. Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, *et al.* Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2006;13:682-90.
87. Hart IK, Maddison P, Newsom-Davis J, Vincent A, Mills KR. Phenotypic variants of autoimmune peripheral nerve hyperexcitability. *Brain* 2002;125:1887-95.
88. Hart IK, Waters C, Vincent A, *et al.* Autoantibodies detected to expressed K+ channels are implicated in neuromyotonia. *Ann Neurol* 1997;41:238-46.
89. Newsom-Davis J, Mills KR. Immunological associations of acquired neuromyotonia (Isaacs' syndrome). Report of five cases and literature review. *Brain* 1993;116(Pt 2): 453-69.
90. Liguori R, Vincent A, Clover L, *et al.* Morvan's syndrome: peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels. *Brain* 2001;124:2417-26.
91. Hayat GR, Kulkantrakorn K, Campbell WW, Giuliani MJ. Neuromyotonia: autoimmune pathogenesis and response to immune modulating therapy. *J Neurol Sei* 2000;181: 38-43.
92. Shillito P, Molenaar PC, Vincent A, *et al.* Acquired neuromyotonia: evidence for autoantibodies directed against K+ channels of peripheral nerves. *Ann Neurol* 1995;38:714-22.
93. Alessi G, De Reuck J, De Bleecker J, Vancayzeele S. Successful immunoglobulin treatment in a patient with neuromyotonia. *Clin Neurol Neurosurg* 2000;102:173-5.
94. Nakatsuji Y, Kaido M, Sugai F, *et al.* Isaacs' syndrome successfully treated by immunoadsorption plasmapheresis. *Acta Neurol Scand* 2000;102:271-3.