

MIASTENIA GRAVE

AVALIAÇÃO CLÍNICA E TERAPEUTICA DE 55 CASOS

LINEU CESAR WERNECK *
HELIO A. GHIZONI TEIVE **

A miastenia grave (MG) é considerada atualmente doença autoimune apresentando anticorpos anti-receptores para acetilcolina na membrana pós-sináptica 2,23-25,28-30,39,49,76,77,80,91, cuja etiologia ainda não está definida 2,28,44,86. A apresentação clínica inicia-se geralmente por comprometimento da musculatura ocular extrínseca e musculatura proximal dos membros superiores, embora pequena proporção de casos fuja a esta regra 23,30,49,77,80. O diagnóstico pode ser suspeitado em bases clínicas e substanciado por procedimentos complementares como a dosagem de anticorpos anti-receptores para acetilcolina, testes farmacológicos e eletrofisiológicos 24,30,39,45,49,77,80,91,95. A evolução é variável e o manejo terapêutico, apesar de apresentar diversos pontos bem estabelecidos, apresenta outros ainda discutíveis 7,28,39,42,56,75,77,80.

No presente trabalho, são revistas a apresentação clínica, a investigação complementar diagnóstica, a evolução e a terapêutica empregada em 55 casos observados no período de 15 anos.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados retrospectivamente os prontuários de pacientes com MG observados na Disciplina de Neurologia da UFPR (23 casos) e na clínica privada de um dos autores (LCW) (32 casos) de 1971 a 1985. Os pacientes foram distribuídos quanto a sexo, faixa etária, tempo e tipo de evolução da doença; classificados segundo Osserman (80) na fase inicial do tratamento e, posteriormente, novamente classificados conforme o seguimento.

Foram levantados os sintomas iniciais e os que ocorreram na evolução, bem como os achados do exame clínico, as principais intercorrências e a evolução final dos casos. Foram analisados os testes: do esforço com esfigmomanômetro (manguito insuflado a 30 mmHg, paciente fazendo compressões na razão de uma por segundo, até haver decremento ou cair 30% após 40 contrações; o resultado é considerado normal se não existir decremento e, positivo se a queda for de 30% ou mais), de estimulação repetitiva (após a devida imobilização, o músculo é testado com freqüências de 3, 8, 12 e 24 Hz em repouso, após exercício e dois minutos após o exercício; o resultado é considerado positivo para MG se existir decremento da voltagem de resposta acima de 10% para freqüências baixas e, maior para altas freqüências)(30,45,68), e os do edrophonium e da prostigmine. Estes últimos foram considerados positivos quando o músculo em observação aumentava a sua ação ou força, sempre utilizando comparativamente um placebo (66). Também foram analisados resultados de exames de rotina: raio X e tomografia de mediastino anterior, dosagens de T3 e T4, provas de atividade inflamatória e dosagens de enzimas séricos. Em alguns casos, a título de investigação, foram realizadas biópsias musculares com histoquímica (94). Foram

Trabalho realizado na Especialidade de Neurologia do Departamento de Clínica Médica, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná - (UFPR), Curitiba:
* Professor Adjunto de Neurologia; ** Residente de Neurologia.

coletados os dados referentes à terapêutica empregada durante o seguimento (antico-linesterásicos, corticoesteróides, imunossupressores, plasmaferese e timectomia); para comparação dos resultados os pacientes foram classificados como tendo a doença ativa (necessitando de alguma forma de tratamento para controle dos sintomas), em remissão (pacientes assintomáticos e que não necessitam de medicação) e os que faleceram. Para correlação e coleta dos dados foi utilizado computador Microtec XT2002, programa de estatística ABSTAT para análise de frequência, distribuição e cálculos de qui-quadrado para verificar possíveis relações entre sintomas, sinais, distribuição dos casos, resultados de investigação e terapêutica.

RESULTADOS

Eram do sexo feminino 41 casos (74,5%) e do masculino, 14 (25,5%). Houve predomínio de pacientes na segunda e terceira década de vida (média $31,05 \pm 18,46$ anos; limites 1,5 a 80 anos) (Fig. 1). O tempo médio de doença na avaliação foi

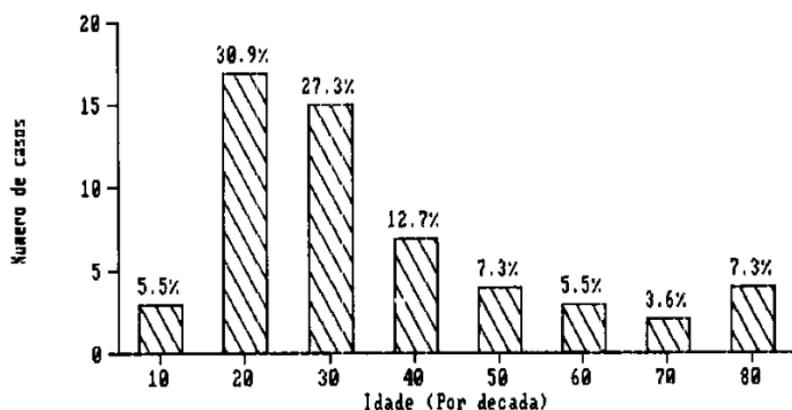


Fig. 1 — Distribuição da idade (por década da ocorrência) de 55 casos de miastenia grave.

$2,61 \pm 3,66$ anos; o tempo médio de seguimento foi $5,88 \pm 5,47$ anos. Os principais sintomas iniciais foram ptose palpebral e diplopia; na evolução 92% dos pacientes apresentaram diplopia e 90% ptose palpebral. Houve certa diferença na incidência da redução da força muscular entre o início e durante a evolução (Tabela 1). Na avaliação inicial os sinais mais frequentes foram ptose palpebral e paresia dos músculos extraoculares, seguidos de redução de força muscular proximal em membros superiores e inferiores (Tabela 2). O teste do tensilon foi positivo em todos os casos em que foi realizado, seguido do teste de esgotamento muscular e do teste da prostigmine; o teste menos sensível foi o de estimulação elétrica repetitivo (Tabela 3). O raio X de tórax revelou timoma em 5,9%; alterações da função tireoideana ocorreram em 18,3% (Tabela 3). Estavam associados a MG: hipertireoidismo em três casos; artrite reumatóide em dois; hipotireoidismo em um; hipogonadismo em um; timoma em três.

A maior parte dos pacientes estava no estágio IIA da classificação de Osserman na avaliação inicial (Tabela 4). Na época do último exame, nos casos em que foi possível seguimento, somente 16,36% tiveram remissão total; 41,8% persistiram no estágio IIA; 23,6% no I; 11% no IIB; 5,4% no III; 1,8% no IV; ocorreu óbito em 9,09% (Tabela 5). Dos 5 casos que faleceram, três tinham timoma (dois submetidos a cirurgia e um que se recusou a qualquer procedimento); um tinha MG congênita de longa evolução que desenvolveu cifoescoliose, restrição respiratória e insuficiência cardíaca; um caso morreu durante a timectomia. As intercorrências clínicas se encontram na tabela 6; o tipo de tratamento e medicações utilizadas se encontram na tabela 7, sendo de notar que a maioria dos pacientes recebeu dois ou mais tipos de tratamentos concomitantemente.

Sintomas (%)	Início da doença	Época da avaliação
Ptose palpebral	69,4	90,0
Diplopia	63,3	92,2
Disfagia	52,0	74,0
Disfonia	45,7	72,3
Dor retro-esternal		6,8
Dificuldades na mastigação	40,9	64,6
Astenia generalizada	61,8	89,1
Redução força músculos cervicais	34,7	64,4
Redução força membros superiores-proximal	45,3	69,8
Redução força membros superiores-distal	41,5	68,6
Redução força membros inferiores-proximal	43,6	49,8
Redução força membros inferiores distal	41,8	68,6
Mialgias	2,7	

Tabela 1 — Sintomas detectados na fase inicial da doença e os encontrados na avaliação inicial em 55 casos de miastenia grave.

Sinais encontrados no exame (%)	
Ptose palpebral	76,4
Paresia de músculos oculares	76,4
Facies miastênica	31,1
Paresia bulbar	21,8
Língua trisulcada	13,0
Paresia de corda vocal	4,1
Redução força muscular membro superior-proximal	66,7
Redução força muscular membro superior-distal	53,7
Redução força muscular membro inferior-proximal	64,8
Redução força muscular membro inferior-distal	51,9
Redução força muscular do pescoço	38,7
Hipotonia muscular	12,2
Hiporreflexia	9,3
Atrofias musculares	9,1
Astasia	1,9
Fasciculações (uso de anticolinesterásicos)	1,9

Tabela 2 — Anormalidades encontradas no exame em 55 casos de miastenia grave.

Teste	Nº de casos	Porcentagem de positivos
Teste do esfigmomanômetro	35	82,9
Estimulação repetitiva nervo mediano	39	74,4
Teste do tensilon	21	100,0
Teste da prostigmine	5	80,0
Raio X de tórax (timoma)	51	5,9
T4 diminuído	33	3,1
T3 aumentado	33	15,2
T4 aumentado	33	12,1

Tabela 3 — Resumo dos testes positivos realizados em 55 casos de miastenia grave. Alguns casos não foram submetidos a todos os testes.

Classificação de Osserman (1958) %

Grau	Aval.	1º ano	2º ano	3º ano	4º ano	5º ano	6º ano
0	0	14,7	17,2	5,0	21,1	23,1	25,0
I	25,5	20,6	31,0	15,0	21,1	7,7	0
II	41,8	50,0	44,8	60,0	31,6	30,8	62,5
IIB	30,9	11,8	3,4	20,0	26,3	30,8	12,5
III	0	2,9	3,4	0	0	7,7	0
IV	1,8	0	0	0	0	0	0
Nº de casos	55	34	29	20	19	13	8

Tabela 4 — Distribuição em percentagem de 55 casos de miastenia grave e o seguimento posterior. O grau 0 significa casos com remissão total. Diversos casos tiveram seguimento irregular, nem sempre voltando todo ano.

Tratamento	Remissão	Óbito	Ativo	Total
Anticolinesterásicos	9	5	40	54 (98,25%)
Corticosteroides	5	5	26	36 (65,5 %)
Timectomia	1	3	12	16 (29,1 %)
Imunossuppressores	0	0	3	3 (5,5 %)
Plasmaferése	2	1	5	8 (14,5 %)

Tabela 5 — Tipo de tratamento empregado em 55 casos de miastenia grave e a evolução clínica.

Dados clínicos	Remissões	Óbitos	Ativos
Número de casos	9	5	41
Idade média (anos)	27,7	45,4	30,0
Tempo doença-avaliação (anos)	3,8	4,6	2,0
Tempo doença-total (anos)	7,7	7,9	5,2
Sexo masculino	3	1	10
Sexo feminino	6	4	31
Escala Osserman (avaliação)			
I	2	1	11
IIA	3	1	19
IIB	4	2	11
III	0	0	0
IV	0	1	0

Tabela 6 — Tempo médio de doença, idade, sexo e avaliação pela escala de Osserman na avaliação inicial, distribuído conforme o resultado final da evolução.

Todos os dados clínicos e laboratoriais foram relacionados com os casos que faleceram e aos que obtiveram remissão completa (Tabela 8); a média de idade dos casos que tiveram remissão completa era menor em relação aos casos de óbito, mas estatisticamente não era significativa ($p < 0,06$; teste t); o tempo de doença entre os dois grupos era menor nos casos de remissão, mas não era estatisticamente significativa. Devido ao pequeno número de casos, não foi possível estudar estatisticamente a variação entre os casos que tiveram remissão e óbito no que tange à classificação de Osserman na avaliação inicial. Não houve relação estatística entre os diversos tipos de tratamento utilizados nos casos que faleceram ou que tiveram remissão (Tabela 8). Foi encontrada relação estatística somente com cianose, insuficiência respiratória, traqueostomia, sonda nasogástrica, crise miastênica e timoma, que influenciaram negativamente na evolução final dos casos.

Intercorrências e complicações

Crise miastênica	22,6%
Crise colinérgica	20,7%
Insuficiência ventilatória	14,5%
Cianose	5,6%
Traqueostomia	14,5%
Sonda nasogastrica p/alimentação	14,5%

Tabela 7 — Intercorrências e complicações em 55 casos de miastenia grave.

Relações entre os casos de:	Remissões	Óbitos
Anticolinesterásicos	NS	NS
Corticoesteróides	NS	NS
Timectomia	NS	NS
Imunossupressores	NS	NS
Plasmaferese	NS	NS
Dispneia	NS	0,073
Cianose	NS	0,012
Insuficiência respiratória	NS	0,018
Traqueostomia	NS	0,0002
Sonda nasogástrica	NS	0,0002
Crise miastênica	NS	0,0009
Crise colinérgica	NS	NS
Timoma	NS	0,0000

Tabela 8 — Relações (qui-quadrado) entre os diversos tipos de tratamento e intercorrências clínicas que influenciaram no óbito ou remissão (9 casos) do grupo total de 55 pacientes com miastenia grave.

COMENTÁRIOS

A maior incidência no sexo feminino, o maior número de casos nas faixas etárias de 20 a 30 anos, os sintomas iniciais e sinais encontrados em nosso estudo, estão dentro dos limites relatados na literatura 27,37,39,76,80. Os testes com edrophonium e prostigmine revelaram-se altamente positivos em nossos casos, como em trabalhos anteriormente publicados 24,30,64,66,67; Osserman refere 93% de testes positivos, podendo ocorrer falsos negativos em pacientes hiperreativos ao edrophonium e falsos positivos em pacientes histéricos 67.

O teste do esfigmomanômetro foi também positivo em 83% dos casos, embora apresente restrições, pois depende muito da vontade do paciente para sua execução; também depende da época em que é realizado, pois os músculos que estão sendo testados, devem estar envolvidos pela doença. Os testes de estimulação repetitiva, utilizando estímulos elétricos sobre um nervo e captando em um músculo, procuram detectar o mesmo tipo de fraqueza que no teste do esfigmomanômetro, exceto por não depender a resposta da vontade do paciente. Estes testes eletrofisiológicos, procurando detectar decremento da voltagem com o estímulo, apresentam positividade que varia de 43%, quando realizados somente em um músculo 39 a 67% 45, 87% 68 e 95% 24, se mais músculos são testados. Devemos considerar certas dificuldades para a realização do exame, como posicionamento do paciente, efeito da temperatura, uso de testes provocativos e diferenças entre os vários músculos testados 46,83. Utilizando-se eletromiografia de fibra única, a positividade pode chegar a 94% nos músculos extensores digitais comuns ou frontais 45.

A MG pode estar associada a hipotireoidismo 12,22,39,48,49,77, hipertireoidismo 12,22,39,48,49,77, artrite reumatóide 11,49,63,77 e timoma 11,36,60,81 que encontramos nos nossos casos, como também a lupus eritematoso sistêmico 49,63,77,97, anemias hemolíticas 39, anemia perniciosa 11,39,49, esclerose múltipla 11, vitiligo 11,39, pênfigo vulgar 11,89, polimiosite 11,41 e paralisia periódica familiar 11,48. Também diversas medicações, como d-penicilamina, tetraciclina, aminoglicosídeos, quinidina, beta-bloqueadores, fenotiazínicos e diazepínicos entre outras, podem desencadear crise miastênica ou agravar os sintomas de pacientes com MG 1,30,53,84.

O tratamento da miastenia grave ainda apresenta algumas controvérsias, sabendo-se no entanto que os anticolinesterásicos são úteis no controle dos sintomas, embora existam dúvidas quanto a dose ótima, diferença entre anticolinesterásicos, época da retirada e reintrodução após crise miastênica 75, não interferindo com a evolução natural da doença. O ACTH passou a ser utilizado a partir de 1960 5,18,38,65,73 e após 1970 os corticoesteróides 3,18,55,78,79,92,93 tornaram-se de uso rotineiro, acreditando-se que além da ação imunológica depressora, apresentam um efeito a nível das placas motoras, melhorando a transmissão neuromuscular 3,75. Também não é uniforme a sua utilização: alguns autores utilizam inicialmente doses altas e posteriormente passam a utilizar em dias alternados 6,30, 70,79,92,93, mas com este procedimento já foi notada exacerbação inicial do quadro clínico 52,55,70,79. Outros autores sugerem início com doses pequenas, aumentando gradativamente até obter resposta clínica e mantendo, após, em dias alternados 24,39,78. Em nossos casos utilizamos doses baixas no início, aumentando gradativamente até atingir 1,5 mg/kg/dia, quando então passamos a dias alternados somente diminuindo após obter resposta terapêutica.

O uso de imunossuppressores, principalmente a azatioprina, cuja utilização foi retardada nos EUA por problemas legais 75, tem apresentado bons resultados,

com melhoras clínicas a longo prazo^{9,21,42,59,74-76,96}. A utilização da plasmaferese na MG foi iniciada em 1976^{61,72}, demonstrando uma nítida e marcada redução do nível de anticorpos anti-receptores para acetilcolina^{14,21,26,42,76,80,87}; no entanto essa redução não tem relação com a atividade da doença^{13,21,47,75}, embora alguns autores acreditem ter obtido melhoras rápidas, sugerindo que este procedimento deve ser feito em situações de urgência²¹. Apesar de não existir relação imediata do nível de anticorpos com os sintomas clínicos, diversos autores são unânimes em afirmar que obtêm bons resultados a médio prazo^{13,42,47,57,62}.

Desde 1939, quando Blalock e col.¹⁵ fizeram as primeiras timectomias, esta glândula foi envolvida na etiopatogenia da doença^{28,39,42,80}, sendo aceito atualmente que na fase inicial tem papel preponderante, principalmente após ter sido demonstrado que as células mioepitelióides possuem propriedades antigênicas semelhantes a placa mioneural^{23,30,34,43,88}. Devido ao envolvimento do timo na fase inicial da doença, alguns autores apreçoam a timectomia precoce^{8,10,30,31,35,54} e outros em estádios diferentes da doença^{19,39,42,49,54,58,69,71,76,77}, inclusive tentando achar relação com a quantidade de centros germinativos presentes no timo^{16,90}. No entanto, McQuillen e Leone⁵⁶, após analisarem diversos trabalhos da literatura, comparando as taxas de remissão dos pacientes submetidos a timectomia e os tratados clinicamente não observaram resultado significativo, inclusive levantando dúvidas quanto a eficácia do procedimento. Grobb e col.³⁷, estudando o curso natural da doença, referem redução do número de óbitos entre 1960-1980, possivelmente devido às melhores condições de assistência respiratória e uso de corticoesteróides, não encontrando diferença significativa entre os grupos timectomizados e não timectomizados e sugerindo utilizar este procedimento somente para os doentes mais graves, que não respondem a outras medidas terapêuticas. Namba e col. também relataram casos de MG que ocorreram após a timectomia para timomas⁶⁰. A timectomia ainda permanece um enigma para outros autores^{24,42,60}. Em nosso grupo de pacientes foram timectomizados 16 casos sendo que somente um teve remissão completa, três faleceram (dois casos de timomas e um durante a timectomia) e 12 permanecem com a doença ativa. Nos últimos anos, temos indicado a timectomia somente para os pacientes que não respondem aos outros tipos de terapêutica; há 10 anos a indicávamos de rotina.

Em nosso grupo de pacientes não observamos diferença estatisticamente significativa entre os diversos tipos de manejo terapêutico (em particular a timectomia) e acreditamos serem necessários novos estudos para obter melhor controle da doença. Novas possibilidades terapêuticas têm sido relatadas com bons resultados, como o uso de altas doses de gama-globulinas^{4,32,33}, irradiação do timo²⁰ e combinação de plasmaferese-linfocitofereze-imunossuppressores⁸⁷, com a finalidade de reduzir os anticorpos circulantes contra os receptores para acetilcolina. Pesquisas imunológicas analisando anticorpos anti-receptores de acetilcolina^{40,50,85,95} e, entre elas, principalmente aquelas que dão ênfase à inibição do clone produtor de anticorpos, utilizando anticorpos anti-idiotípicos específicos, com alvos diretamente voltados aos clones produtores de anticorpos e sua destruição^{17,27,82}, poderão no futuro auxiliar no controle e remissão da doença. Também foi relatado o uso de 4-aminopiridina, que atua diretamente na placa motora, auxiliando a transmissão neuromuscular aumentando a liberação de acetilcolina, potencializando ou substituindo a piridostigmina⁵¹.

Das intercorrências observadas, ressaltamos a insuficiência ventilatória e crises miastênicas frequentes como sinais de mau prognóstico, que são sujei-

mente descritas na literatura^{37,39,42,80}. Também os casos com timoma apresentam mau prognóstico, fato igualmente relatado por diversos autores^{39,54,75,76}.

Concluindo, acreditamos que nenhum dos procedimentos por nós utilizado demonstrou eficácia na erradicação da doença. Temos a impressão que a doença tem seu curso clínico independente das medidas terapêuticas empregadas, sendo que os procedimentos atuais têm valor para manter o paciente vivo, até que os sintomas desapareçam espontaneamente.

RESUMO

Foram estudados 55 casos de miastenia grave, avaliando os sinais e sintomas clínicos que ocorreram no início e na evolução dos pacientes, bem como os procedimentos diagnósticos e avaliação das medidas terapêuticas utilizadas. No manejo dos pacientes foram utilizados anticolinesterásicos, corticoesteróides, azathioprina, plasmaferese e timectomia, sem que fosse possível encontrar relação estatística significativa entre os diferentes procedimentos com respeito à resolução da doença. Dos 55 casos, 9 (16,6%) obtiveram remissão total, 41 (74,5%) permaneceram com a doença ativa necessitando de tratamento sintomático e 5 (9,09%) faleceram. Houve relação estatística significativa entre os sinais de insuficiência respiratória, crises miastênicas e timoma somente no grupo de pacientes que faleceram (um por insuficiência respiratória restritiva secundária a cifoescoliose severa, três com timoma e um caso durante a timectomia).

SUMMARY

Myasthenia gravis: clinical and therapeutic evaluation of 55 cases.

It is reported the study of 55 myasthenia gravis cases, with a review of the symptoms and signals, comparing initial symptoms and those found at the time of the first evaluation. The mean age of the patients was 31.05 ± 18.46 and the mean time of follow-up 5.88 ± 5.47 years. Also the results of the diagnostic tests is reported, as well as the results of the treatment. The patients were treated with anticholinesterasics, corticosteroids, azathioprine, plasma-exchange and thymectomy. A statistical analysis with the chi-square test was unable to show a difference between the above procedures, regarding the definitive resolution of the disease. From the 55 cases, 9 (16.6%) had total remission, 41 (74.5%) remained with symptoms and need some kind of treatment, and 5 (9.09%) died (three patients with thymoma, one patient with congenital myasthenia gravis, severe cyphoscoliosis and pulmonary restriction, and one patient during the thymectomy procedure). It was found a relation between the signs of respiratory insufficiency, myasthenic crisis and thymoma only in the group of patients who died. A review about the diagnostic methods and treatment in the current days is made.

REFERÊNCIAS

1. ADAMS, S.L.; MATHEWS, J. & GRAMMER, L.C. — Drugs that may exacerbate myasthenia gravis. *Ann. Emerg. Med.* 13:532, 1984.
2. APPEL, S.H.; ALMON, R.R. & LEVY, N. — Acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. *N. Engl. J. Med.* 293:760, 1975.
3. ARSURA, E.; BRUNNER, N.G.; NAMBA, T. & GROB, D. — High-dose intravenous methylprednisone in myasthenia gravis. *Arch. Neurol.* 42:1149, 1985.

4. ARSURA, E.L.; BICK, A.; BRUNNER, N.G.; NAMBA, T. & GROB, D. — High-dose intravenous immunoglobulin in the management of myasthenia gravis. *Arch. int. Med.* 146:1365, 1986.
5. ASSIS, J.L. — Tratamento das formas severas de miastenia pelo ACTH por via intravenosa. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 18:359, 1960.
6. ASSIS, J.L. — Corticosteróides no tratamento da miastenia grave. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 33:33, 1975.
7. ASSIS, J.L. — Miastenia grave: evolução das pesquisas na Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 44:406, 1986.
8. ASSIS, J.L. & CURTI, N. — Timectomia na miastenia gravis: avaliação dos resultados em 73 pacientes. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 36:16, 1978.
9. ASSIS, J.L.; MARCHIORI, P.E.; SCAFF, M. & ZAMBOM, A.A. — Tratamento da miastenia grave mediante imunossupressão medicamentosa não esteróide. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 44:109, 1986.
10. ASSIS, J.L.; MARCHIORI, P.E.; ZAMBOM, A.A.; CURY, N.; FILOMENO, L.T.B. & SCAFF, M. — Immunossuppression with corticosteroids and thymectomy in myasthenia gravis and evaluation of immediate and short term results in 20 patients. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 43:17, 1985.
11. ASSIS, J.L.; MARCHIORI, P.E.; ZAMBOM, A.A. & SCAFF, M. — Doenças associadas a miastenia grave em um grupo de 304 pacientes. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 42:221, 1984.
12. ASSIS, J.L.; SCAFF, M.; ZAMBOM, A.A. & MARCHIORI, P.E. — Doenças da tireóide e miastenia grave. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 42:226, 1984.
13. BEHAN, P.O. — Combined plasma exchange and immunossuppression in myasthenia gravis. *Lancet* 2:741, 1969.
14. BEHAN, P.O.; SHAKIR, R.A.; SIMPSON, J.A.; BURNETT, A.K.; ALLAN, T.L. & HAASE, G. — Plasma-exchange combined with immunosuppressive therapy in myasthenia gravis. *Lancet* 1:438, 1979.
15. BLALOCK, A.; MASON, M.F.; MORGAN, H.J. & RIVEN, S.S. — Myasthenia gravis and tumors of the thymic region: report of a case in which the tumor was removed. *Ann. Surg.* 110:544, 1939.
16. BOWEN, M. & PABST, H.F. — Immunologic response in vitro after thymectomy in patients with myasthenia gravis. *C.M.A. Journal* 115:619, 1976.
17. BRADLEY, R.J. — Myasthenia gravis and anti-idiotypic theory of autoimmunity. *Lancet* 1:396, 1984.
18. BRUNNER, N.G.; NAMBA, T. & GROB, D. — Corticosteroids in management of severe, generalized myasthenia gravis: effectiveness and comparison with corticotropin therapy. *Neurology* 22:603, 1972.
19. BUCKINGHAM, J.N.; HOWARD, F.M.; BERNATZ, P.E.; PAYNE, W.S.; HARRISON E.G.; O BRIEN, P.C. & WEILAND, L.H. — The value of thymectomy in myasthenia gravis: a computer assisted matched study. *Ann. Surg.* 184:453, 1976.
20. CURRIER, R.D.; ROUTH, A.; HICKNAB, B. & DOUGLAS, M.A. — Thymus irradiation for myasthenia gravis. *Radiology* 146:199, 1983.
21. DAU, P.C.; LINDSTROM, J.M.; CASSEL, C.K.; DENYS, E.H.; SHEV, E.E. & SPITLER, L.E. — Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. *N. Engl. J. Med.* 297:1134, 1977.
22. DRACHMANN, D.B. — Myasthenia gravis and thyroid gland. *N. Engl. J. Med.* 266:330, 1962.
23. DRACHMANN, D.B. — Myasthenia gravis. *N. Engl. J. Med.* 298:136, 1978.
24. DRACHMANN, D.B. — Myasthenia gravis. *N. Engl. J. Med.* 298:186, 1978.
25. DRACHMANN, D.B.; ANGUS, C.W.; ADAMS, R.N., MICHELSON, J.D. & HOFFMAN, G.J. — Myasthenic antibodies cross-link acetylcholine receptors to accelerate degradation. *N. Engl. J. Med.* 298:1116, 1978.
26. DURELLI, L.; COCITO, D. & BERGAMINI, L. — Rapid improvement of myasthenia gravis after plasma exchange. *Ann. Neurol.* 13:220, 1983.
27. ENGEL, A.G. — Acquired autoimmune myasthenia gravis. In A.G. Engel & B.R. Banker: *Myology, Basic and Clinical.* McGraw-Hill, New York, 1986.
28. ENGEL, A.G. — Myasthenia gravis and myasthenic syndromes. *Ann. Neurol.* 16:519, 1984.

29. ENGEL, A.G.; LAMBERT, E.H. & HOWARD, F.M. — Immune complexes (IgG and C3) at the motor end-plate in myasthenia gravis. *Mayo Clin. Proceed.* 52:267, 1977.
30. ENGEL, W.K.; FESTOFF, B.W.; PATTEN, B.M.; SWERDLOW, M.L.; NEWBALL, H.H. & THOMPSON, M.D. — Myasthenia gravis. *Ann. int. Med.* 81:225, 1974.
31. Early thymectomy for myasthenia gravis. (Editorial) *Brit. med. J.* 2:262, 1975.
32. FATEH-MOGHADAM, A.; BESINGER, U. & GEURSEN, R.G. — High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis. *Lancet* 1:848, 1984.
33. GAJDOS, P.H.; OUTIN, H.; ELKHARRAT, D.; BRUNEL, D.; ROHAN-CHABOT, P.; RAPHAEL, J.C.; GOULON, M.; GOULON-GOEAU, C. & MOREL, E. — High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis. *Lancet* 1:406, 1984.
34. GELD, H. & OOSTERHUIS, H.J.G.H. — Autoantibodies and myasthenia gravis: epithelial cell of the thymus. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 135:631, 1966.
35. GENKINS, G.; PAPATESTAS, A.E.; HOROWITZ, S.H. & KORNFIELD, P. — Studies in myasthenia gravis: early thymectomy. *Electrophysiologic and pathologic correlations.* *Amer. J. Med.* 58:517, 1975.
36. GOLDMAN, A.J.; HERRMANN, C.; KEESEY, J.C.; MULDER, D.G. & BROWN, W.J. — Myasthenia gravis and invasive thymoma: a 20-year experience. *Neurology* 25:1021, 1975.
37. GROB, D.; BRUNNER, N.G. & NAMBA, T. — The natural course of myasthenia gravis and effect of therapeutic measures. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 377:652, 1981.
38. GROB, D. & NAMBA, T. — Corticotropin in generalized myasthenia gravis. *J. Amer. med. Assoc.* 198:127, 1966.
39. HERMANN, J.R.; LINDSTRON, J.M.; KEESEY, J.C. & MULDER, D.G. — Myasthenia gravis: current concepts. *Westn. J. Med.* 142:797, 1985.
40. HOHFELD, R.; KALIES, I.; KOHLEISEN, B.; HEININGER, K.; CONTI-TRONCONI, B. & TOYKA, K.V. — Myasthenia gravis: stimulation of antireceptor autoantibodies by autoreactive T cell lines *Neurology* 36:618, 1986.
41. JOHNS, T.R.; CROWLEY, W.J.; MILLER, J.Q. & CAMPA, F. — The syndrome of myasthenia and polymyositis with comments on therapy. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 183:64, 1971.
42. JOHNS II, T.R. — Managing patients who have myasthenia gravis. *Westn. J. Med.* 142:810, 1985.
43. KAO, I. & DRACHMAN, D.B. — Thymic muscle cells bear acetylcholine receptors: possible relation to myasthenia gravis. *Science* 196:74, 1977.
44. KAO, I. & DRACHMAN, D.B. — Myasthenic immunoglobulin accelerates acetylcholine receptor degradation. *Science* 196:527, 1977.
45. KELLY, J.J.; DAUBE, J.B.; LENNON, V.A.; HOWARD, F.M. & YOUNGE, R. — The laboratory diagnosis of mild myasthenia gravis. *Ann. Neurol.* 23:238, 1982.
46. KIMURA, J. — *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: Principles and Practice.* F.A. Davis, Philadelphia, 1983.
47. KORNFIELD, P.; AMBINDER, E.P.; PAPATESTAS, A.E.; BENDER, A.N. & GENKINS, G. — Plasmapheresis in myasthenia gravis: controled study. *Lancet* 2:629, 1979.
48. LEE, K.O.; GUAN, R.; EE, B. & CHEAH, J.S. — Thyrotoxicosis, myasthenia gravis and periodic paralysis in a Chinese man. *Postgrad. Med. J.* 61:49, 1985.
49. LISAK, R.P. — Myasthenia gravis: mechanisms and management. *Hosp. Practice* 18:101, 1983.
50. LISAK, R.P.; LATAMORE, C.; LEVINSON, A.I.; ZWEIMAN, B. & MOSKOVITZ, A.R. — Suppressor T Cells in myasthenia gravis and antibodies to acetylcholine receptor. *Ann. Neurol.* 19:87, 1986.
51. LUNDH, H.; NILSSON, O. & ROSEN, I. — Effects of 4-aminopyridine in myasthenia gravis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 42:171, 1979.
52. MANN, J.D.; JOHNS, T.R. & CAMPA, J.F. — Long-term administration of corticosteroids in myasthenia gravis. *Neurology* 26:729, 1976.
53. MARCHIORI, P.E.; SCAFF, W.; COSSERMELLI, W. & ASSIS, J.L. — Miastenia grave induzida por d-penicilamina em paciente com esclerose sistêmica progressiva. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 42:380, 1984.
54. MATTILA, S.; PIRSKANEN, R. & HEINONEM, J. — Thymectomy for myasthenia gravis. *Scand. J. thor. cardiovasc. Surg.* 10:183, 1976.
55. McQUILLEN, M.P. — Prednisone schedule for myasthenia gravis. *N. Engl. J. Med.* 290:631, 1974.

56. McQUILLEN, M.P. & LEONE, M.G. — A treatment carol: thymectomy revisited. *Neurology* 27:1103, 1977.
57. MILLER, R.G. — Plasmapheresis in myasthenia gravis. *Ann. Neurol.* 9:396, 1981.
58. MULDER, D.H.; HERRMANN, C. & BUCKBERG, G.D. — Effect of thymectomy in patients with myasthenia gravis: a sixteen year experience. *Amer. J. Surg.* 128:202, 1974.
59. NAKAN, E.; HARATI, Y. & ROLAK, L.A. — Immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. *Arch. Neurol.* 43:155, 1986.
60. NAMBA, T.; BRUNNER, N. & GROB, D. — Myasthenia gravis in patients with thymoma, with particular reference to onset after thymectomy. *Medicine* 57:411, 1978.
61. NEWSON-DAVIS, J.; PINCHING, A.J.; VINCENT, A. & WILSON, S.G. — Function of circulating antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: investigation by plasma exchange. *Neurology* 28:266, 1978.
62. NEWSON-DAVIS, J.; WILSON, S.G.; VINCENT, A. & WARD, C. — Long-term effects of repeated plasma exchange in myasthenia gravis. *Lancet* 1:464, 1979.
63. OOSTERHUIS, H.J.G.H. & HAAS, W.H.D. — Rheumatic diseases in patients with myasthenia gravis. *Acta neurol. scand.* 44:219, 1968.
64. OSSERMAN, K.E. & GENKINS, G. — Critical reappraisal of the use of edrophonium chloride tests in myasthenia gravis and significance of clinical classification. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 135:312, 1966.
65. OSSERMAN, K.E. & GENKINS, G. — Studies in myasthenia gravis. *J. amer. med. Assoc.* 198:123, 1966.
66. OSSERMAN, K.E. & KAPLAN, L.I. — Rapid diagnostic test for myasthenia gravis: increased muscle strenght, without fasciculations, after intravenous administration of edrophonium chloride. *J. Amer. med. Assoc.* 150:265, 1952.
67. OSSERMAN, K.E. & TENG, P. — Studies in myasthenia gravis: a rapid diagnostic test. Further progress with edrophonium chloride. *J. Amer. med. Assoc.* 160:153, 1956.
68. OZDEMIR, C. & YOUNG, R.R. — Electrical testing in myasthenia gravis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 183:287, 1971.
69. PAPATESTAS, A.E.; ALPERT, L.I.; OSSERMAN, K.E.; OSSERMAN, R.S. & KARK, A.E. — Studies in myasthenia gravis: effects of thymectomy. Results on 185 patients with nonthymomatous and thymomatous myasthenia gravis, 1941-1969. *Amer. J. Med.* 50:465, 1971.
70. PASCUZZI, R.M.; COSLETT, H.B. & JOHNS, T.R. — Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. *Ann. Neurol.* 15:291, 1984.
71. PERLO, V.P.; ARNASON, B.; POSKANZER, D.; CASTLEMAN, B.; SCHWAB, R.S.; OSSERMAN, K.E.; PAPATESTIS, A.; ALPERT, L. & KARK, A. — The role of thymectomy in the treatment of myasthenia gravis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 183:308, 1971.
72. PINCHING, A.J.; PETERS, D.K. & NEWSON-DAVIS, J. — Remission of myasthenia gravis following plasma-exchange. *Lancet* 2:1373, 1976.
73. REIS, G.; LILJESTRAND, A. & MATELL, G. — Treatment of severe myasthenia gravis with large doses of ACTH. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 135:409, 1966.
74. ROWLAND, L.P. — Immunosuppressive drugs in treatment of myasthenia gravis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 183:350, 1971.
75. ROWLAND, L.P. — Contr versies about the treatment of myasthenia gravis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 43:644, 1980.
76. SCADDING, G.K. & HAVARD, C.W. — Pathogenesis and treatment of myasthenia gravis. *Brit. med. J.* 283:1008, 1981.
77. SEYBOLD, M.E. — Myasthenia gravis: a clinical and basic review. *J. Amer. med. Assoc.* 250:2516, 1983.
78. SEYBOLD, M.E. & DRACHMAN, D.B. — Gradually increasing doses of prednisone in myasthenia gravis. *N. Engl. J. Med.* 290:81, 1974.
79. SGHIRLANZONI, A.; PELUCHETTI, D.; MANTEGAZZA, R.; FIACCHINO, F. & CORNELIO, F. — Myasthenia gravis: prolonged treatment with steroids. *Neurology* 34:170, 1984.
80. SIMPSON, J.A. — Myasthenia gravis and myasthenic syndromes. In J. Walton: *Disorders of Voluntary Muscle.* Churchill & Livingstone, Edinburg, 1981.
81. SOPPI, E.; ESKOLA, J.; ROYTTA, M.; VEROMAA, T.; PANELIUS, M. & LEHTONEN, A. — Thymoma with immunodeficiency (Good's syndrome) associated

- with myasthenia gravis and benign IgG gammopathy. Arch. int. Med. 145:1704, 1985.
82. SOUROUJON, M.C.; PACHNER, A.R. & FUCHS, S. — The treatment of passively transferred experimental myasthenia with anti-idiotypic antibodies. Neurology 36:622, 1986.
 83. STALBERG, E. — Clinical electrophysiology in myasthenia gravis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 43:622, 1980.
 84. SWIFT, T.R. — Disorders of neuromuscular transmission other than myasthenia gravis. Muscle & Nerve 4:334, 1981.
 85. TAKAMORI, M.; OKUMURA, S. & YASUDA, A. — Presynaptic modification of neuromuscular transmission by antiacetylcholine receptor antibody: myasthenic serum and monoclonal antibody produced by transformed lymphocytes. Neurology 36:942, 1986.
 86. TOYKA, K.V.; DRACHMAN, D.B.; GRIFFIN, D.E.; PESTRONK, A.; WINKELSTEIN, J.A.; FISCHBECK, K.H. & KAO, I. — Myasthenia gravis: study of humoral immune mechanisms by passive transfer to mice. N. Engl. J. Med. 296:125, 1977.
 87. VALBONESI, M.; GARELLI, S.; ZERBI, D.; FORLANI, G.; CORNELIO, F. & PELUCHETTI, D. — Plasma exchange combined with cytotoxic drugs and lymphocytapheresis for myasthenia gravis. Vox Sang. 43:142, 1982.
 88. VELDE, R.L. & FRIEDMAN, N.B. — Thymic myoid cells and myasthenia gravis. Amer. J. Path. 59:347, 1970.
 89. VETTERS, J.M.; SAIKIA, N.K.; WOOD, J. & SIMPSON, J.A. — Pemphigus vulgaris and myasthenia gravis. Brit. J. Derm. 88:437, 1973.
 90. VETTERS, J.M. & SIMPSON, J.A. — Comparison of thymic histology with response to thymectomy in myasthenia gravis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 37:1139, 1974.
 91. VINCENT, A. & NEWSON-DAVIS, J. — Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis: results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 48:1246, 1985.
 92. WARMOLTS, J.R. & ENGEL, W.K. — Benefit from alternate-day prednisone in myasthenia gravis. N. Engl. J. Med. 286:17, 1972.
 93. WARMOLTS, J.R.; ENGEL, W.K. & WHITAKER, J.N. — Alternate-day prednisone in a patient with myasthenia gravis. Lancet 2:1198, 1970.
 94. WERNECK, L.C. — A lesão muscular na miastenia grave: estudo de 17 casos com histoquímica muscular. Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo) 40:67, 1982.
 95. WHITING, P.J.; VINCENTE, A. & NEWSON-DAVIS, J. — Myasthenia gravis: monoclonal antihuman acetylcholine receptor antibodies used to analyze antibody specificities and responses to treatment. Neurology 36:612, 1986.
 96. WITTE, A.S.; CORNBLATH, D.R.; PARRY, G.J.; LISAK, R.P. & SCHATZ, N.J. — Azathioprine in the treatment of myasthenia gravis. Ann. Neurol. 15:602, 1984.
 97. WOLF, S.M. & BARROWS, S. — Myasthenia gravis and systemic lupus erythematosus. Arch. Neurol. 14:254, 1966.