

MIASTENIA GRAVIS LA TINERI – PREZENTARE DE CAZ –

Nicoleta Tohănean^{1,2}, *Diaconu A*¹, *Lăcrămioara Perju-Dumbravă*^{1,2}

¹UMF „Iuliu Hațieganu“, Cluj-Napoca

²Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj, Clinica Neurologie I

Rezumat

Miastenia gravis reprezintă o boală autoimună în care există secreție de anticorpi în principal la nivelul timusului, care acționează la nivelul plăcii neuromusculare perturbând transmisia la acest nivel.

Înainte de dezvoltarea terapiei intensive și de introducerea medicației cu imunoglobuline sau plasmafereză, criza miastenică era o condiție amenințătoare de viață. Timectomia, cu cât este efectuată mai precoce și-a dovedit eficiența în diminuarea simptomatologiei miastenice și controlul procesului imun aberant, existând cazuri cu remiterea completa a acu-

zelor clinice după intervenția chirurgicală. În ultimul deceniu s-au dezvoltat tehnici chirurgicale noi de timectomie prin abord laparoscopic, mai puțin invazive comparativ cu intervenția clasică.

Prezentăm cazul unei paciente tinere ce s-a prezentat cu tablou clinic caracteristic de sindrom miastenic cu predominanța simptomelor bulbare. Intervenția chirurgicală prin timectomie toracoscopică efectuată în primele 6 luni de la diagnosticare a dus la remisia simptomatologiei, pacienta fiind asimptomatică al 2 ani de la operație fără nici un tratament.

Cuvinte cheie: **miastenie, timom, anticorpi**

Myasthenia gravis in young people – case presentation

Abstract

Myasthenia gravis is an autoimmune disease, where there is antibody secretion mainly in the thymus, which acts on the neuromuscular plaque disrupting transmission at this level.

Before to the development of intensive care and the introduction of immunoglobulin or plasmapheresis medication, the myasthenic crisis was a life-threatening condition. Thymectomy, as performed earlier, has proven effective in diminishing myasthenic symptoms and controlling the aberrant immune process, with cases of complete remittance

of clinical complaints after surgery. In the last decade, new surgical techniques of thymectomy with laparoscopic approach have been developed, less invasive than classical intervention.

We present the case of a young patient who presented with a characteristic clinical picture of myasthenic syndrome with predominance of bulbar symptoms. Surgery by thoracoscopic thymectomy carried out within the first 6 months of diagnosis resulted in remission of symptoms, the patient being asymptomatic 2 years after surgery without any therapy.

Keywords: **myasthenia, thymom, antibody**

* **Autor corespondent:** Nicoleta Tohănean, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu“, Cluj-Napoca, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj, Clinica Neurologie I, email: nicoleta_alexu@yahoo.com

Articol primit în 17.10.2017, acceptat: 21.10.2017, publicat: 31.10.2017

Citare: Tohanean N, Diaconu A, Perju-Dumbrava L. Myasthenia gravis in young people – case presentation. Journal of School and University Medicine 2017;4(4):47-52

Introducere

Miastenia gravis (MG) reprezintă o boală autoimună, relativ rară, în care se formează anticorpi îndreptați împotriva receptorilor pentru acetilcolină de la nivelul membranei postsinaptice a joncțiunii neuromusculare [1].

Reducerea numărului de receptori pentru acetilcolină funcționali va conduce în plan clinic la apariția oboselii musculare cu pattern tipic: scăderea progresivă a forței musculare, la efort minim, urmată de ameliorare, după o perioadă de repaus. Mușchii oculari și cei bulbari sunt cei mai frecvent afectați, atât ca severitate, cât și ca frecvență, dar majoritatea pacienților dezvoltă un anumit grad de slăbiciune musculară generalizată [1,2].

Rapel anatomic

Joncțiunea neuromusculară este compusă din: membrana presinaptică (terminația nervoasă), fanta sinaptică și membrana postsinaptică (fibra musculară) [3]. Butonul terminal al terminației presinaptice stochează veziculele cu acetilcolină (Ach) care sunt eliberate în fanta sinaptică atunci când potențialul de acțiune străbate nervul și ulterior Ach se leagă de receptorii pentru Ach, localizați pe vârful pliurilor postsinaptice [4]. Se va produce depolarizarea în regiunea terminală a fibrei musculare, cu declanșarea potențialului de acțiune, care este propagat de-a lungul fibrei musculare, determinând contracția musculară. Acest proces se finalizează prin hidroliza Ach de către enzima denumită acetilcolinesterază, prezentă în fantele sinaptice [5].

Fiziopatologie

MG este una dintre cele mai studiate afecțiuni autoimune cu manifestări neurologice, fapt ce a dus la o bună înțelegere a mecanismelor patogenetice care stau la baza bolii [6].

Reducerea numărului de receptori pentru Ach (prin blocarea acestora de către anticorpi) și aplatizarea pliurilor de la nivelul membranei postsinaptice sunt principalele modificări patologice întâlnite în MG [7]. Cu fiecare impuls nervos, cantitatea de Ach eliberată din vezicule se va reduce, ca urmare a depleției temporare de mediator chimic, fenomen denumit epuizare

presinaptică. Aceasta conduce la apariția senzației de fatigabilitate la efort minim, resimțită de pacienți [8].

Anticorpii împotriva receptorilor pentru acetilcolină sunt prezenți în serul a 80-85% din pacienții miastenici [8]. Anticorpii sunt produși la nivelul organelor limfoide periferice, măduva osoasă și timus.

Proteina MuSK este localizată pe suprafața internă a membranei musculare. Aproximativ 10% din pacienții miastenici și 50% din pacienții fără anticorpi împotriva receptorilor pentru acetilcolină, prezintă receptori anti-MuSK. În cazul pacienților cu acest tip de anticorpi atrofia musculară este marcată [9].

Etiologie

Modul de declanșare al procesului autoimun este încă necunoscut.

Hiperplazia de timus este frecvent întâlnită și la aproximativ 15% din pacienți apare timomul, o tumoră benignă, solidă, încapsulată [9].

În mod normal timusul este responsabil pentru maturarea limfocitelor T, care au rol în protecția imunitară, fără a promova răspunsul autoimun. Anticorpii anti-receptor pentru acetilcolină sunt sintetizați de limfocitele B, în regiunile hiperplastice ale timusului [10]. Limfocitele T sunt responsabile pentru inițierea și menținerea răspunsului autoimun, iar timusul joacă un rol central în acest proces.

Aproximativ 70% din pacienții cu MG prezintă timus subinvoluat, care cântărește mai mult decât normal, cu zone de hiperplazie limfoidă, în contrast cu populația sănătoasă, la care majoritatea centrilor germinativi limfatici sunt în nodulii limfoizi și splină. Timoamele benigne pot înlocui glanda aproape în totalitate, țesut glandular normal rămânând doar la periferie. Pot invada pericardul, vasele sau se pot extinde spre organe toracice mai îndepărtate inclusiv diafragm.

Epidemiologie

Rata incidenței anuale variază între 0,25 și 20 per 1.000.000 de locuitori [11].

MG poate debuta la orice vârstă, însă a fost observată o incidență crescută a bolii în decada 3 la femei și decada 6 la bărbați [12]. Studii recente au schimbat optica sub care privim raportul de afectare femei-bărbați. Până în prezent se considera că miastenia afectează mai frecvent femeile, cu o distribuție pe sexe de

3 la 2, dar odată cu creșterea speranței de viață, s-a observat că bărbații sunt afectați în mod egal [12].

Tabloul clinic

În faza de debut a bolii simptomele sunt tranzitorii, pacienții putând fi asimptomatici pentru ore, zile sau chiar săptămâni, dar în majoritatea cazurilor manifestările clinice vor evolua spre agravare, ajungând la o fază de platou în câțiva ani [13].

MG este o boală cu tablou clinic variabil; perioadele de remisie alternează cu cele de exacerbare.

Manifestările clinice cardinale în MG

- **Slăbiciunea musculară fluctuantă** (afectează membrele superioare și inferioare proximal, afectează membrele superioare și inferioare distal, afectează musculatura axială)
- **Diplopia** (slăbiciunea mușchilor extraoculari, poate semăna cu oftalmoplegia intranucleară)
- **Ptoza palpebrală** (frecvent asimetrică)
- **Dizartria**
- **Disfagia**
- **Insuficiență respiratorie**(dispnee)

Simptomele din MG au două caracteristici principale:

– *Slăbiciunea musculară cu caracter fluctuant* este specifică miasteniei și permite diferențierea de alte boli precum miopia. Aceasta variază în cursul zilei și de obicei este mai severă seara, sau după activități care solicită musculatura. În fazele incipiente ale bolii simptomatologia poate lipsi la trezire, urmând să apară mai târziu în cursul zilei.

– *Distribuția slăbiciunii musculare cu afectarea predominantă a musculaturii oculare, afectarea deglutiției și a fonației.* Mușchii extraoculari sunt afectați chiar de la debut în 40% din cazuri, și în 85% din cazuri vor avea de suferit pe parcursul bolii, urmarea fiind ptoza palpebrală și diplopia. Dizartria, disfagia și mimica redusă pot fi de asemenea întâlnite în tabloul clinic al pacienților, ca urmare a implicării mușchilor faringieni și ai mimicii. Afectarea musculaturii membrilor cât și a trunchiului este frecvent întâlnită [14].

Insuficiența respiratorie este complicația amenințătoare de viață care apare în urma fatigabilității și epuizării mușchilor respiratori. Poate să apară spon-

tan, în faza activă a bolii, sau în urma acțiunii unor factori precipitanți precum infecțiile, anumite medicamente sau intervenții chirurgicale.

Asocierea cu alte patologii autoimune precum hipertiroidismul, artrita reumatoidă, sclerodermia și lupusul este întâlnită în MG [1,13,14].

Examenul obiectiv neurologic

Orice grupă musculară poate prezenta fatigabilitate, dar anumite localizări sunt caracteristice. Majoritatea pacienților vor prezenta simptome oculare, ptoză și/sau diplopie, iar un sfert din cei cu manifestări oculare la debut, vor evolua spre forma generalizată în următorii doi ani [13].

Ptoza și diplopia sunt manifestări oculare care apar precoce în evoluția bolii. Afectarea mușchilor ridicători ai sprâncenei se va manifesta prin ptoză unilaterală sau bilaterală, cu grade variabile de severitate.

Timpul de ptoză se verifică prin solicitarea pacientului să privească în sus până la apariția ptozei. În mod normal este peste 3 minute și remite în 95% din cazuri, după aplicarea unei pungi cu gheață.

Semnul cortinei apare când examinatorul susține pleoapa unui ochi și pleoapa de partea opusă cade [13,14].

Afectarea mușchilor extraoculari se poate manifesta în fazele incipiente ale bolii doar ca scurte perioade de vedere încetoșată, urmând ca diplopia să devină manifestă ulterior în evoluția bolii. Poate fi orizontală sau verticală și dispare când pacientul fixează obiecte cu un singur ochi. La examinare mișcările globilor oculari sunt slabe și nu respectă un pattern de afectare a unui nerv sau mușchi.

Pupilele sunt întotdeauna cruțate în miastenie, ceea ce constituie un element important pentru diagnosticul diferențial [13,14].

Afectarea mușchilor mimicii face ca pacienții să pară lipsiți de expresie. Afectarea orbicularului buzelor este motivul pentru care încercarea pacienților să zâmbească se transformă în rânet miastenic, când doar porțiunea mijlocie a buzei se ridică și comisurile bucale rămân pe loc [14].

Dizartria și disfagia sunt semne care indică afectarea mușchilor orofaringieni. Vocea este nazală și adesea limbajul devine greoi pe parcursul conversațiilor prelungite. Disfagia este cauza pentru care

pacienții înghit cu dificultate medicația orală. Mușchii gâtului, extensorii și flexori sunt de asemenea afectați, ceea ce face ca de multe ori capul pacienților să „pice” ca urmare a greutății capului, care depășește capacitatea de susținere a mușchilor extensori [14].

Miastenia afectează mai frecvent membrele superioare, slăbiciunea musculară fiind resimțită cel mai intens în porțiunea proximală. Pentru a putea cuantifica gradul de afectare a brațelor se folosește *timpul de abducție*. Pacientul este rugat să își mențină brațele la orizontală pentru cel puțin 3 minute [13].

Clasificarea miasteniei [15]

| MG | Caracteristici |
|------------|---|
| Clasa I | Orice formă de slăbiciune musculară oculară, ptoză, fără implicarea altor mușchi |
| Clasa II | Slăbiciune musculară ocular, indiferent de severitate, slăbiciune musculară ușoară a altor mușchi |
| Clasa IIa | Slăbiciune muscular care afectează predominant membrele sau mușchii axiali, musculatura bulbară mai puțin afectată |
| Clasa IIb | Slăbiciune muscular predominant bulbară și/sau a mușchilor respiratori, musculatura membrelor și/sau axială la fel, sau mai puțin afectată |
| Clasa III | Slăbiciune musculară oculară de orice grad, slăbiciune musculară moderată a altor grupe muscular |
| Clasa IIIa | Slăbiciune musculară care afectează predominant mușchii membrelor și/sau axiali, mușchii bulbari probabil mai puțin afectați |
| Clasa IIIb | Slăbiciune musculară predominant bulbară și/sau a mușchilor respiratori, mușchii membrelor și/sau axiali probabil mai puțin afectați |
| Clasa IV | Orice grad de slăbiciune musculară oculară, slăbiciune musculară severă a altor grupe muscular |
| Clasa IVa | Predomină slăbiciunea musculară axială și/sau a membrelor, implicarea mușchilor bulbari probabil mai redusă |
| Clasa IVb | Afectare predominantă a mușchilor bulbari și/sau respiratori, implicarea mușchilor membrelor și/sau axiali în mod egal sau mai redusă |
| Clasa V | Pacient intubat cu sau fără ventilație mecanică (cu excepția cazurilor post operatorii) Folosire sondei nazogastrice pentru alimentație fără ventilație face parte din clasa IVb |

Preluat după Societatea Americană pentru MG, clasificarea clinică a Miasteniei Gravis

Diagnostic paraclinic

1. Teste serologice

Anticorpul împotriva receptorilor pentru Ach sunt prezenți în serul a 80-85% din pacienții miastenici [16]. Anticorpul împotriva proteinelor miofibrilare (tinină, miozină, actină, actomiozină) sunt prezenți la 85% din pacienții cu timom, în unele cazuri putând fi cei care indică o patologie de timus. Mai mult de jumătate din pacienții cu serologie negativă pentru anticorpi de receptor pentru Ach prezintă anticorpi anti MuSK [17].

2. Teste electrodiagnostice

Electroneurografia relevă defecte ale conducerii neuromusculare și în practică se efectuează următoarele două:

- Stimularea repetată a unui mușchi cu frecvențe de 2-3 Hz, poartă denumirea de stimulare nervosă repetitivă (SNR) [18]
- Electromiografia unei fibre musculare folosită pentru a evalua blocul miastenic, ca răspuns la stimulare [18]

3. Explorări imagistice

Examinarea radiografică a toracelui poate identifica o masă mediastinală, dar absența modificărilor radiologice nu exclude existența patologiei de timus [19].

Examinarea CT a toracelui trebuie efectuată tuturor pacienților nou diagnosticați pentru a detecta timomul, care apare la 15% din pacienți, sau hiperplazia de timus întâlnită la 75% din pacienți. IRM de rutină este costisitoare și nu oferă nici un beneficiu adițional [19].

Tratament

Abordarea terapeutică se bazează pe câteva principii generale care trebuie adaptate fiecărui pacient. Factorii care trebuie luați în considerare anterior instituirii tratamentului sunt vârsta pacientului, severitatea bolii dată în special de afectarea mușchilor bulbari și respiratori și modul de progresie.

Tratamentul miasteniei se bazează pe 4 strategii terapeutice [20]:

- Tratament simptomatic (inhibitorii de acetilcolinesterază)
- Tratament imunomodulator cronic (glucocorticoizi și alți agenți imunosupresori)
- Tratament imunomodulator de urgență, în criza miastenică (plasmaferza, imunoglobuline IV)
- Tratament chirurgical (timectomia)

Timectomia a fost inițial rezervată pacienților cu dizabilitate marcată, dar s-a dovedit benefică și în cazul pacienților fără modificări de timus dar care prezintă forma generalizată de miastenie cu anticorpi antireceptor pentru acetilcolină. Ameliorarea clinică post timectomie durează de obicei câteva luni, uneori chiar ani [20]. Timectomia efectuată în primii 3 ani de la stabilirea diagnosticului a fost asociată cu un răspuns mai bun. Timectomia clasică prin sternotomie este rezervată pacienților cu tumori mari sau recidivelor tumorale, în ultimii ani impunându-se tot mai mult tehnicile de abord chirurgical laparoscopic minim invazive, prin toracoscopie bilaterală și timp cervical.

Caz clinic

Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 22 de ani, fără antecedente personale patologice, care

se prezintă pentru evaluare pentru un tablou clinic debutat în mod insidios în urmă cu câteva luni prin tulburări de vorbire cu alternanța vocii – disfonie – care se manifesta intermitent, cu instalarea ulterioară a unor tulburări de deglutiție pentru solide și lichide, ptoză palpebrală incompletă bilaterală, fatigabilitate cu scăderea duranței la efort fizic moderat. Anterior internării, la recomandarea medicului, suspectându-se o cauză centrală pentru tulburările amintite, pacienta efectuează examinare angio-IRM cerebrală fără modificări patologice,

Examenul obiectiv neurologic: pacientă conștientă, orientată temporospațial, fără semne de iritație meningeală sau hipertensiune intracraniană, ptoză palpebrală incompletă bilaterală, oculomotricitate păstrată, reflex fotomotor păstrat, voce nazonată, reflexe faringian și velopalatin mult diminuate bilateral, probe de paraliză negative dar cu forță musculară segmentară 4+/5 la nivelul membrelor proximal, prezentând oboșală la efectuarea acestora, reflexe osteotendinoase prezente, simetric, fără semne piramidale, fără tulburări de coordonare, fără tulburări de sensibilitate proprio sau exteroceptivă obiectivă și subiectivă, sfinctere continente. Scor motor la internare: 71/100.

Examenul obiectiv general: afebrilă, fără adenopatii superficiale, tegumente și mucoase normale colorate, stabilă hemodinamic, fără modificări în sfera aparatului digestiv și reno-urinar.

Analizele de laborator relevă VSH accelerat, hipocalcemie; în rest, parametri hematologici în limite normale. Probele imunologice (Ac.anti-RNP/Sm, Ac.anti Sclero-70,CIC, Factor reumatoid) în limite normale.

Dozarea anticorpilor anti-receptor Ach a arătat valori peste limita maximă admisă.

Examinarea electroneurografică pune în evidență prezența unui decrement miastenic la nivelul mușchiului abductor mic al degetului stâng de 23% care se corectează puțin după contracția izometrică, în dreapta 9%, și la nivelul mușchiului nasalis stâng de 25% și orbicular de 29%, care se corectează parțial la contracție.

În urma radiografiei toracice nu se vizualizează eficient loja timică.

Examenul CT torace nativ și cu contrast iv pune în evidență la nivelul mediastinului anterior, placat pe trunchiul brahiocefalic stâng, retrosternal, o masă cu

densități tisulare, iodofilă, cu dimensiuni aproximative de 11/15/20 mm, cu aspect de țesut timic restant. Nu se evidențiază leziuni vizibile la nivelul parenchimului pulmonar, fără colecții pleurale sau pericardice, fără adenopatii mediastino-hilare.

Consultul endocrinologic opiniază pentru determinarea markerilor tiroidieni, ecografia tiroidiană fiind în limite normale.

Se inițiază tratament cu anticolinesterazice – Neostigmina 60mg 3x1/2 drj/zi, în doze progresiv crescute în funcție de toleranță și ameliorare clinică, cu răspuns clinic favorabil.

În urma anamnezei și a examenului obiectiv neurologic, s-a stabilit diagnosticul de AFECTARE MULTIPLĂ DE NERVI CRANIENI ÎN CONTEX-TUL SINDROMULUI MIASTENIC predominant bulbar (III, VII BILATERAL, IX, X)

MIASTENIA GRAVIS SEROPOZITIVĂ STADIUL II B MGFA. HIPERPLAZIE TIMICĂ

Având în vedere prezența modificărilor la nivelul timusului decelate la examenul CT de mediastin s-a indicat intervenție chirurgicală de timectomie. La 2 luni după externarea din serviciul nostru s-a practicat intervenție chirurgicală laparoscopică de timectomie extinsă prin abord toracosopic bilateral și timp cervical VATET cu evoluție postoperatorie bună. Pacienta a continuat terapia cu medicație anticolinesterazică în doze mici pentru 3 luni, cu reducerea lentă a dozelor până la sistarea medicației datorită faptului că evoluția a fost foarte bună cu remisia simdromului miastenic. La vizita de control de la 2 ani de la diagnosticare și tratamentul chirurgical, pacienta este în continuare asimptomatică fără nici o medicație de fond, iar valorile anticorpilor antireceptor anti Ach au fost în limite normale.

Miastenia gravis reprezintă o entitate clinică cu evoluție variabilă, ce are la bază un răspuns imun aberant al organismului. Simptomatologia neurologică fluctuantă cu accentuarea simptomelor la efortul minim este caracteristică bolii iar diagnosticarea cât mai precoce reprezintă baza unei terapii corecte și a unui management modern și multidirecțional ce stău la baza unei evoluții cât mai favorabile pentru pacient.

Bibliografie

1. Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol*. 2014;175(3):408–418

2. Hughes BW, Kusner LL, Kaminski HJ. Molecular architecture of the neuromuscular junction. *Muscle Nerve*. 2006;33:445-461

3. Farrugia ME, Vincent A. Autoimmune mediated neuromuscular junction defects. *Curr Opin Neurol* 2010; 23:489

4. Wood SJ, Slater CR. The contribution of postsynaptic folds to the safety factor for neuromuscular transmission in rat fast- and slow-twitch muscles. *J. Physiol*. 1997;500:165-176

5. Ruff RL. Single-channel basis of slow inactivation of Na⁺ channels in rat skeletal muscle. *Am. J. Physiol*. 1996;271:C971-C981

6. Grob D, Brunner N, Namba T, et al. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008;37:141-9

7. Brenner T, et al. The role of readthrough acetylcholinesterase in the pathophysiology of myasthenia gravis. *FASEB J*. 2003;17:214-222

8. Howaerd FM Jr, Lennon VA, Finley J, et al. Clinical correlations of antibodies that bind, block, or modulate human acetylcholine receptors in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 1978;505:526-538

9. Psaridi-Linardaki L, Trakas N, Mamalaki A, Tzartos SJ. Specific immunoadsorption of the autoantibodies from myasthenic patients using the extracellular domain of the human muscle acetylcholine receptor alpha-subunit. Development of an antigen-specific therapeutic strategy. *J. Neuroimmunol*. 2005;159:183-191

10. Evoli A, Tonali PA, Padua L, et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain*. 2003;126:2304-2311

11. Shi FD, et al. Natural killer cells determine the outcome of B cell-mediated autoimmunity. *Nat. Immunol*. 2000;1:245-251

12. Sun Y, et al. Increase of circulating CD4+CD25+ T cells in myasthenia gravis patients with stability and thymectomy. *Clin. Immunol*. 2004;112:284-289

13. McGrogan A, Sneddon S, de Vries CS. The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review. *Neuroepidemiology* 2010;34:171-83

14. Phillips LH 2nd, Torner JC. Epidemiologic evidence for a changing natural history of myasthenia gravis. *Neurology*. 1996;47:1233-8

15. Keeseey JC. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2004;29:484-505

16. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol*. 2015 Oct. 14 (10):1023-36

17. Romi F, Skeie GO, Gilhus NE. Striational antibodies in myasthenia gravis: reactivity and possible clinical significance. *Arch Neurol*. 2005 Mar. 62(3):442-6

18. Katirji B, Kaminski HJ. Electrodiagnostic approach to the patient with suspected neuromuscular junction disorder. *Neurol. Clin*. 2002;20:557-586

19. Phillips LH 2nd, Melnick PA. Diagnosis of myasthenia gravis in the 1990s. *Semin Neurol*. 1990; 10(1):62-9

20. Gold R, Schneider-Gold C. Current and future standards in treatment of myasthenia gravis. *Neurotherapeutics*. 2008;5(4):535-41