

ACTUALIZACIONES

MIASTENIA GRAVIS

CONCEPTOS RECIENTES

F. PRETELT

La miastenia gravis es un desorden de la unión neuromuscular, caracterizada por debilidad que se acentúa con la contracción sostenida de la musculatura esquelética y mejora con el reposo (1,2). El sitio exacto del defecto sólo vino a descubrirse en la última década (1,3) con el uso de ciertas neurotoxinas derivadas del veneno de serpientes y con la utilización de receptores de acetilcolina presentes en el órgano eléctrico de la anguila (4, 5). En los últimos años se ha hecho claro que el defecto es debido a una reducción importante en el número de receptores de acetilcolina en la unión neuromuscular (6), desencadenada por alteraciones inmunológicas (7). La reducción en el número de receptores explica las anomalías fisiológicas (8).

En esta revisión se estudiará la fisiología de la transmisión neuromuscular, la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento de la entidad.

Transmisión neuromuscular. La acetilcolina es el neurotransmisor de la unión neuromuscular y es almacenada en vesículas presentes en el botón terminal del axón, para ser liberadas espontáneamente o con cada impulso nervioso (9). Cada vesícula o cuanto de acetilcolina contiene entre 6.000 y 10.000 moléculas y con cada impulso nervioso se liberan entre 150 y 200 vesículas (10). La activación de la fibra muscular ocurre como resultado de una serie compleja de eventos. Primero, los axones motores son activados por el estímulo y el potencial de acción es conducido a las terminales presinápticas (11). Esto causa un aumento de la permeabilidad al ión calcio en el botón presináptico, que es dependiente del voltaje (12); de esta forma aumenta la concentración del calcio cerca de los sitios donde las vesículas son liberadas (11). Las moléculas de acetilcolina difunden al espacio sináptico, en donde ocurre colisión al azar con los receptores que están dispuestos en la cima de la membrana postsináptica (13). Con la unión de dos moléculas de acetilcolina al receptor se producen cambios de permeabilidad catiónica en la membrana postsináptica

Dr. Felipe F. Pretelt B.: Neurólogo del Instituto Neurológico de Colombia. Postgraduate fellow and Research fellow, The National Hospital for Nervous Diseases, London. Instructor de Neurología, Instituto Neurológico de Colombia y Hospital San Ignacio, Bogotá, D. E.

muscular (14), produciéndose la despolarización eléctrica y la subsecuente contracción muscular. La unión de las moléculas de acetilcolina al receptor son momentáneas y cada molécula de acetilcolina sólo tiene una oportunidad de interactuar con el receptor colinérgico antes de ser hidrolizado por la acetilcolinesterasa (13, 15), que se encuentra presente en abundante cantidad en los pliegues secundarios de la membrana postsináptica, o difundir lateralmente de la placa terminal.

El número de receptores, 30 a 40 millones por unión neuromuscular (6), y su colocación en las crestas de los pliegues sinápticos, a 70-100 nm del sitio de liberación de la acetilcolina (13), asegura la exposición del receptor a una concentración relativamente elevada de acetilcolina, que opaca al menos inicialmente la acción de la acetilcolinesterasa (16).

Normalmente son liberadas en forma espontánea unas pocas vesículas de acetilcolina al espacio sináptico, dando origen a despolarizaciones de la placa terminal, de baja amplitud, y que no alcanzan a desencadenar potenciales postsinápticos excitatorios (17); por esa razón se han denominado potenciales miniatura de la placa terminal o "mepp".

Cada molécula de receptor activado, produce una despolarización de $0,3 \mu V$, con una duración cercana a un milisegundo y un cambio de conductancia de $10^{-10} \Omega^{-1}$ (18).

En condiciones normales, el número de interacciones entre las moléculas de acetilcolina y las del receptor, que ocurren en respuesta a un estímulo nervioso, son más de las necesarias para desencadenar el potencial de acción postsináptico y este exceso es el denominado factor de seguridad de la transmisión neuromuscular (1). Así, cualquier cambio que reduzca la probabilidad de interacción, reduce el factor de seguridad, pudiéndose llegar al bloqueo completo de la transmisión (19).

El receptor de la acetilcolina colocado en las crestas de los pliegues sinápticos tiene un peso molecular de 250.000 y está compuesto de cuatro unidades glicoproteicas denominadas alfa, beta, gama y delta, en relación 2:1:1:1, y con pesos moleculares de 40.000, 50.000, 60.000 y 65.000 respectivamente (20, 21). Los sitios de unión de la molécula de acetilcolina al receptor están localizados en las subunidades alfa (21,22).

Cada una de las subunidades es antigénica y se han encontrado anticuerpos para cada una de las mismas, pero aparentemente la más antigénica es la subunidad alfa (20).

Hay varios tipos de receptores colinérgicos, los llamados "de la unión" que corresponden a las características mencionadas anteriormente y los "fuera de la unión" que aparecen cuando hay denervación muscular y que difieren de los de la unión en cuanto a afinidad por el neurotransmisor, punto isoelectrónico y propiedades inmunoquímicas, pero su estructura no ha sido completamente descubierta (21).

Fisiopatología. Una de las primeras observaciones importantes encontradas en pacientes con miastenia gravis fue hecha por Elmqvist (23) quien comprobó una reducción en la amplitud del potencial miniatura de la placa terminal, que fue interpretada inicialmente como un defecto presináptico en la génesis de la enfermedad. Posteriormente, con el uso del veneno alfa-búngaro toxina marcado con $I^{125}(\alpha - BTXI^{125})$, el cual se une en forma irreversible al receptor de acetilcolina (4), se pudo demostrar que en pacientes con miastenia gravis hay reducción entre un 70 y un 90% en el número de receptores (6, 24). Además, se han demostrado cambios en la membrana postsináptica en estudios patológicos (13, 14), sugiriendo que la placa terminal está sufriendo cambios de degeneración y regeneración en el curso de las cuales las placas quedan remodeladas

con simplificación de la membrana post-sináptica, reducción en el número y profundidad de los pliegues secundarios (13, 25) y en otras áreas con pliegues ensanchados.

Simpson (26) en 1960, sugirió una etiología autoinmune para la miastenia gravis, dada la semejanza en su historia natural al compararla con enfermedades alérgicas y del tejido conectivo, entidades que por esa época empezaron a reconocerse como de naturaleza autoinmune; además, por la frecuente asociación con otros desórdenes como anemia perniciosa, diabetes mellitus, tirotoxicosis, etc. (27).

Con el defecto en el número de receptores y con la ayuda de modelos de miastenia gravis alérgica experimental en animales, se empezó la búsqueda de los mecanismos autoinmunes dirigidos contra el receptor de acetilcolina.

El papel del timo en la función inmune fue reconocido por primera vez en 1960 por Miller (28), el cual relacionó la presencia de centros germinativos y timomas en pacientes con miastenia gravis.

El hecho de que el tejido tímico contenga células mioides, las cuales contienen receptores de acetilcolina a los que se une BTXI¹²⁵ (29), sugieren que el timo sea el sitio de autoinmunización. Estudios de cultivo de tejido tímico de pacientes miasténicos han demostrado altas concentraciones de IgG antirreceptor colinérgico, derivado de los linfocitos tímicos (29, 30). Estos resultados no se encontraron en todos los pacientes miasténicos, lo que implica la existencia de otros sitios de producción de anticuerpos.

Los anticuerpos dirigidos contra el receptor se han identificado con la ayuda de α BTX, en 85-90% de pacientes miasténicos con enfermedad generalizada, en un 60-65% de pacientes con miastenia ocular (31), al igual que en suero de recién

nacidos, hijos de madres miasténicas, por transferencia transplacental de anticuerpos (32).

El anticuerpo antirreceptor nicotínico no bloquea el acceso de la acetilcolina al receptor, pero reduce el número por acelerar su degradación (33), y además producir bloqueo (34). La adición de anticuerpos antirreceptor a células musculares en cultivo produce redistribución de los receptores en la membrana, degradación acelerada y bloqueo de la función del ionóforo (29).

Los cambios morfológicos indican que la IgG y el C3 se unen al receptor en la placa terminal; las reacciones dependientes de anticuerpos que unen complemento, destruyen segmentos de la membrana post-sináptica y representan uno de los mecanismos que producen deficiencia de receptores en miastenia gravis (35, 36).

La población de anticuerpos es heterogénea, quizá debido a diferentes subunidades que conforman el receptor y que se comportan en forma diferente desde el punto de vista inmunológico (3). Además, los determinantes antigénicos son diferentes en los receptores musculares de las extremidades y de los músculos extraoculares, al igual que los receptores de la unión neuromuscular de "la unión" y "fuera de la unión" (21, 25). Esta heterogeneidad puede explicar los diferentes tipos de miastenia, al igual que la falta de correlación entre el estado clínico del paciente y el título de anticuerpos (7, 37, 38).

El papel de los factores celulares no se ha clarificado completamente (1). Se ha demostrado transformación blástica de los linfocitos de los pacientes miasténicos al incubarlos en presencia de receptores colinérgicos de anguila eléctrica (1), lo que indica sensibilización previa. Además, se puede transferir la miastenia experimental a ratas, administrando células de ganglio linfático, y no se desarrolla en animales

timectomizados, lo que sugiere un mecanismo timodependiente (39, 40). La proporción de linfocitos T y B está reducida, con aumento de las células nulas o indefinidas (41). La presencia de linfografía muscular, al igual que la remisión clínica obtenida con el drenaje de linfocitos del conducto torácico (42) sugiere que la reacción inmune celular también contribuye a la patogénesis de la enfermedad (43). Sin embargo, las interrelaciones entre los linfocitos T y B son bastante complejas, estando comprometidos ambos tipos celulares (44).

El mecanismo que rompe la tolerancia al receptor con la producción del anticuerpo es desconocido, pero se sugiere que el mecanismo no sea el mismo en todos los pacientes (7). Se ha demostrado recientemente la asociación entre la miastenia gravis y ciertos antígenos de histocompatibilidad, presentes más frecuentemente que en la población normal; especialmente HLA-B8 y DRW3 (45, 46), encontrándose HLA-B8 entre pacientes mujeres jóvenes y HLA-A3 en pacientes viejos (47).

De acuerdo con este sistema se han caracterizado por lo menos tres grupos de pacientes (7): a) pacientes con timoma, título alto de anticuerpos antirreceptor y antimúsculo estriado, sin asociación específica con el sistema HLA; b) pacientes sin timoma, menores de 40 años, con título intermedio de anticuerpos antirreceptor y baja frecuencia de anticuerpos antimúsculo estriado, asociado con HLA-A1, B8, DRW3, especialmente en mujeres jóvenes; y c) pacientes sin timoma mayores de 40 años y título de anticuerpos muy bajo, asociado con HLA-A3, B7, DRW2 y especialmente hombres.

Aunque los factores genéticos son claramente importantes en la miastenia gravis, la interrelación entre los antígenos de histocompatibilidad y susceptibilidad a la enfermedad es compleja (10). Es posible que el sistema HLA determine la suscep-

tibilidad a ciertos mecanismos que causan ruptura de la tolerancia inmunológica.

Diagnóstico. El diagnóstico de la enfermedad se basa en la historia clínica, pruebas farmacológicas y estudios especiales de laboratorio: estimulación repetitiva; electromiografía de fibra única; títulos de anticuerpos antirreceptor, antimúsculo estriado, antitiroideo, anti-mucosa gástrica; prueba de Tensilon simple o con tonometría ocular, radiografía de tórax y escanografía mediastinal.

La prueba de Tensilon® (cloruro de edrofonio) o [cloruro de dimetil (3 hidroxifenil) amonio] es importante en el diagnóstico de la enfermedad. Reduce la hidrólisis de la acetilcolina por inhibición de la enzima acetilcolinesterasa, aumentando el número de colisiones entre la acetilcolina y el receptor e incrementando la duración de la respuesta de despolarización (13). La evaluación de la respuesta requiere comprobación objetiva de los cambios en uno o más signos clínicos, tales como ptosis, capacidad vital, etc. (1, 48). La dosis debe ser inicialmente 2 mg IV, si no aparecen efectos colaterales se deben inyectar 5-8 mg más.

Pruebas electrodiagnósticas. El dato característico al hacer la estimulación del nervio a una frecuencia de 3 Hz/seg, es la fatiga neuromuscular, caracterizada por una reducción progresiva del potencial de acción evocado. A esta frecuencia ocurre disminución mayor del 10% de la respuesta inicial (9). Los hallazgos electrodiagnósticos típicos en la miastenia gravis incluyen un potencial de acción muscular normal inicialmente con decrecimiento mayor del 10% que ocurre en 95% de los pacientes si se examinan tres o más músculos (49) y restauración del potencial de acción muscular al administrar Tensilon.

La electromiografía de fibra única se basa en la presencia de bloqueo neuromuscular, definido como falla de la trans-

misión en una proporción de placas terminales individuales (50, 51). En la electromiografía de fibra única se registran los potenciales de acción generados por fibras musculares cercanas pertenecientes a la misma unidad motora (52), utilizando un electrodo intramuscular ultradelgado. El intervalo entre los impulsos de las dos fibras musculares durante cada descarga de la unidad motora se puede medir en sucesivas ocasiones. Estos potenciales de acción no son enteramente sincrónicos, siendo este intervalo interpotencial normalmente menor de 50 μ seg (53). En la miastenia gravis este intervalo interpotencial a menudo excede 100 μ seg. Si la severidad del bloqueo neuromuscular aumenta, se incrementa el intervalo interpotencial y se asocia con bloqueo de alguno de los potenciales de acción de la fibra muscular (54).

Este examen permite una buena evaluación especialmente en pacientes que están mínimamente afectados (54).

La determinación del título de anticuerpos antirreceptor es positiva en un 85-90% de los pacientes con miastenia gravis generalizada y en un 75% de pacientes con miastenia ocular (48), aunque el título de anticuerpos no es índice preciso de los síntomas ya que no hay ninguna relación entre las concentraciones de anticuerpos (7, 37, 38). Tampoco hay relación entre la duración de la enfermedad, la edad, el sexo o la terapia con esteroides (37).

La ausencia de anticuerpos en algunos pacientes con miastenia gravis puede deberse a anticuerpos que no pueden detectarse por los métodos actuales de laboratorio, o a la presencia de anticuerpos circulantes que se unen a otros componentes de la unión neuromuscular y causan daño mediado por complemento, produciendo pérdida de la membrana postsináptica con la consecuente reducción en el número de los receptores (10).

Los anticuerpos antimúsculo estriado se detectan en un 90% de los pacientes con

timoma y en un 30% de otros pacientes con miastenia gravis. Así, la ausencia de anticuerpos antimúsculo estriado hace improbable la presencia de timoma (48).

Los pacientes con timoma requieren ser identificados. La radiografía de tórax (PA y lateral) y la tomografía de mediastino anterior a menudo revelan el tumor (55).

La escanografía mediastinal es de ayuda para el diagnóstico, para localizar y determinar el tamaño del timo. La escanografía puede considerarse como una indicación en la evaluación preoperatoria de los pacientes, especialmente si hay riesgo de timoma (56).

Tratamiento. Las drogas anticolinesterásicas, la prednisona, la prednisolona, la timectomía, los inmunosupresores diferentes de la prednisona y el intercambio de plasma representan las formas actuales de tratamiento de los pacientes miasténicos (13). Otra forma de terapia que no ha sido completamente evaluada en la miastenia gravis pero que puede ser de ayuda en el manejo de estos pacientes es la 4-aminopiridina (57).

Las drogas anticolinesterásicas se utilizan como terapia inicial pero sólo dan alivio sintomático y no remueven la causa básica del bloqueo de conducción neuromuscular (13), pero aumentan el número de colisiones entre la acetilcolina liberada y los receptores remanentes. Sin embargo, la respuesta a los anticolinesterásicos casi nunca es completa y casi nunca es suficiente para retornar a un paciente a su estado normal (58, 59). En tal caso, otras medidas terapéuticas están indicadas. De otro lado, la sobreexposición de los receptores remanentes a la acetilcolina puede producir desensibilización, llegando a producir una crisis colinérgica (60). Por el peligro de sus efectos colaterales, los anticolinesterásicos deben utilizarse para aminorar los síntomas, más que para eliminarlos por completo (13); por eso, los pacientes que re-

quieran dosis importantes son candidatos a otras formas de terapia (1). Así, la indicación del anticolinesterásico es para pacientes con enfermedad mínima, controlada con dosis pequeñas o moderadas (61). La dosis usual varía de 30 mg c/6 h a 240 mg c/4 h por vía oral.

Los corticosteroides (prednisona y prednisolona) han sido de considerable valor en el manejo de pacientes con miastenia gravis que no pueden manejarse satisfactoriamente con anticolinesterásicos (13). Se han utilizado varios regímenes incluyendo dosis en días alternos (61, 62, 63). En general se aconseja utilizarlos en días alternos para reducir los efectos colaterales indeseables (13, 48). El tratamiento se debe iniciar con dosis pequeñas para evitar las exacerbaciones de los síntomas que pueden ocurrir cuando la droga se inicia en dosis altas (64, 65), lo cual se explica por la reducción en la amplitud y duración de las corrientes postsinápticas (65).

La mayoría de los pacientes experimentan mejoría en las dos primeras semanas de iniciado el tratamiento, alcanzando máxima mejoría en los tres primeros meses (65). Cuando se ha obtenido mejoría estable, la medicación se reduce lentamente, con miras a definir la dosis mínima efectiva (48).

Los efectos colaterales informados con la medicación esteroidea incluyen: hemorragia digestiva, necrosis de la cabeza femoral, osteoporosis con compresión vertebral, cataratas, infecciones, hipertensión arterial y Cushing iatrogénico (61-63).

Los pacientes con miastenia ocular pueden beneficiarse en forma importante con la medicación interdiaria (66), como única forma de terapia.

El uso de los esteroides depende de las teorías inmunológicas de la enfermedad (67), aunque su mecanismo exacto de acción no está completamente determinado

(1). Los esteroides y la ACTH tienen actividad linfólítica y timolítica (68) y disminuyen la producción de anticuerpos (62) aunque su efecto en la miastenia no necesariamente se debe a su efecto timolítico, ya que su respuesta se encuentra aún en ausencia del timo (62).

La dosis inicial es usualmente 10 mg al día, con incrementos de 10 mg cada semana, hasta obtener el efecto máximo deseado o hasta llegar a una dosis máxima de 120 mg en días alternos (48).

Falta aún por resolver si los esteroides deben utilizarse en todos los pacientes con enfermedad generalizada leve; tampoco está determinado si deben usarse antes o después de la timectomía, al igual que por cuánto tiempo después de haber obtenido el beneficio máximo (67).

La timectomía es ahora el tratamiento estándar para la miastenia gravis (67, 69, 70). Su utilidad fue descubierta accidentalmente al remover un timoma en una paciente que además padecía de miastenia y que después de la cirugía mejoró de su debilidad muscular (71). Posteriormente su utilidad se confirmó con los estudios del Massachusetts General Hospital (MGH) (72), y con los estudios conjuntos del MGH y del Mount Sinai Hospital, New York (73). En el estudio de 225 pacientes que fueron seguidos por lo menos durante un año después de la timectomía, el 41% se encontraban en remisión, 48% tuvieron una mejoría significativa, 10% no tuvieron ningún cambio y sólo el 1% empeoró. En estudios posteriores se han podido evaluar y confirmar estos resultados (74, 75, 76). De acuerdo con estos resultados, el porcentaje de remisiones aumenta con el tiempo, pudiendo ocurrir aún 10 años después de la cirugía (77). Ni la edad, ni la duración del cuadro clínico, ni el sexo son contraindicaciones para la cirugía (70). Dadas las características de la patología tímica (7, 78), se recomienda la timectomía en pacientes menores de 45 años, ya que se

demuestra hiperplasia tímica o timoma en estos grupos de edad (67, 77). En pacientes por encima de los 60 años, el timo se encuentra involucionado y atrófico (7, 67, 69), por lo cual la cirugía sería de poco valor. La timectomía debe practicarse temprano en el curso de la enfermedad (76), en parte por la asociación entre el aumento de los centros germinativos del timo a medida que progresa la enfermedad en el caso de la miastenia no relacionada con timoma y por el retraso en la aparición de la remisión clínica, aunque hay gran debate en relación con la presencia o ausencia de centros germinativos para el pronóstico (76, 79).

El tejido tímico de los pacientes sometidos a timectomía presenta síntesis *in vitro* de anticuerpos antirreceptor (80). Sin embargo, este hallazgo no es constante en todos los pacientes. Esto explicaría el por qué la timectomía no es efectiva en todos los casos e implica la existencia de otros sitios alternos de producción de los anticuerpos (10). A favor de este razonamiento se encuentra el hecho de que el título de los anticuerpos no se reduce después de la cirugía al menos en los primeros meses (81).

La timectomía debe hacerse a través de esternotomía, ya que permite mejor exposición y remoción total de la glándula (1, 67).

La otra técnica es el abordaje tras cervical (70), que tiene baja morbi-mortalidad quirúrgica, lo que ha hecho extender las indicaciones de la timectomía a pacientes viejos (67). Sin embargo, este tipo de abordaje hace imposible la remoción del tejido tímico en más del 60% de los pacientes (82).

En resumen, la timectomía debe practicarse a todo caso de miastenia asociado o no a timoma, en pacientes por debajo de 45 años, a menos que se consideren con alto riesgo quirúrgico. Se excluyen los casos de miastenia ocular. Los pacientes contro-

lados adecuadamente con dosis pequeñas de anticolinesterásicos deben considerarse para cirugía, ya que la enfermedad puede empeorar.

Los pacientes con timoma son quirúrgicos en todos los casos, ya que el tumor es invasivo en gran número de casos. Postoperatoriamente estos pacientes deben recibir radioterapia y otras medidas de acuerdo al caso (13).

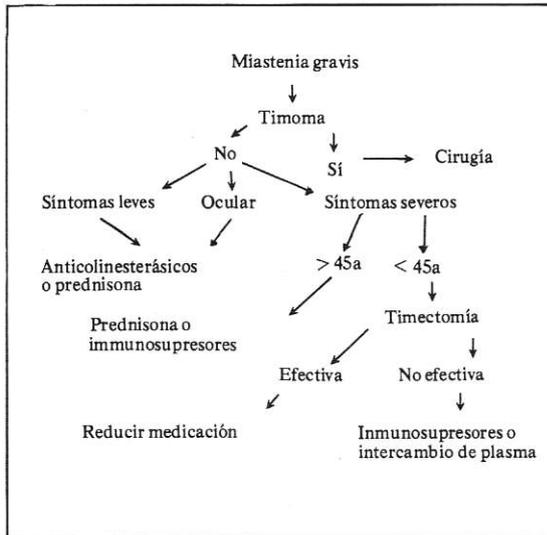
Inmunosupresores diferentes de esferoides. Mertens en 1969 (83) publicó su experiencia utilizando inmunosupresores en pacientes miasténicos que no respondían a los esteroides, con remisión o mejoría importante en 32 de 38 pacientes (84%), no hubo modificación en cuatro pacientes mujeres, y en dos se presentó empeoramiento. El efecto beneficioso es gradual y puede retardarse entre seis y doce meses (48, 84). Este tipo de terapia, especialmente con azatioprina, debe darse en casos resistentes a los esteroides o casos que no hubieran mejorado con timectomía. Newsom-Davis (85) utilizó azatioprina en dosis de 2,5 mg/kg al día en seis pacientes, mostrando mejoría importante y caída en el título de anticuerpos. Los efectos colaterales de este tipo de terapia incluyen depresión medular y aumento en el riesgo de desarrollar neoplasias (86).

Un informe reciente (87) reveló que el uso de ciclofosfamida en pacientes no sometidos a timectomía produjo mejoría en 37 pacientes de 41, con 11 remisiones completas.

El efecto beneficioso de estas terapias es quizá debido a erradicación de las células T de memoria prolongada, que pueden ser las causantes de la perpetuación del proceso (87).

Intercambio de plasma. La presencia de anticuerpos antirreceptor circulantes y la transferencia pasiva de la enfermedad a animales de experimentación, señalan a la

Figura 1. Resumen de las formas de tratamiento.



plasmaféresis como una forma racional de tratamiento (13). El intercambio de plasma se asocia inequívocamente con mejoría de la debilidad muscular y de la fatigabilidad en pacientes con miastenia gravis (88). La ventaja del intercambio de plasma en el tratamiento de la miastenia gravis incluye su rápido efecto y por eso es de ayuda para tratar la enfermedad severa y fulminante al igual que en la preparación de pacientes muy debilitados cuando se van a someter a tímectomía (89, 90). El título de anticuerpos se reduce después del intercambio hasta en 80% del nivel previo (91), aunque esta reducción no se acompaña necesariamente de mejoría en todos los casos (92).

En combinación con esteroides u otros inmunosupresores, el intercambio del plasma tiene efectos beneficiosos a corto plazo, aunque a largo plazo Newsom-Davis (93) no encontró diferencia comparando pacientes sometidos sólo a tratamiento con azatioprina o combinado con intercambio intermitente de plasma.

CONCLUSIONES

Las manifestaciones clínicas de la miastenia gravis se deben a reducción en el número de receptores postsinápticos de la

unión neuromuscular. La reducción de los receptores se debe a alteraciones inmunológicas dirigidas contra el receptor de acetilcolina. La mayoría de los pacientes tienen títulos elevados de anticuerpos anti-receptor detectables en el suero, el que a su vez acelera la degradación del receptor.

En la investigación de los pacientes con miastenia se deben incluir estudios de función endocrina que comúnmente están alterados. El tratamiento actual debe ser más agresivo e incluir tímectomía, esteroides, inmunosupresores e intercambio del plasma.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— DRACHMAN DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1978; 298: 136-142; 186-193.
- 2.— SIMPSON JA. Myasthenia gravis: a clinical approach to pathogenesis. En: LUNT GG, MARCHBANKS RM, eds. *The biochemistry of myasthenia gravis and muscular dystrophy*. London: Academic Press; 1978: 77-88.
- 3.— LEWIN R. Myasthenia gravis under monoclonal scrutiny. *Science* 1981;211:3-6.
- 4.— CHANG CE, LEE CY. Isolation of neurotoxins from the venom of *Bungarus Multicinctus* and their modes of neuromuscular blocking action. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1962; 144:241-257.
- 5.— KARLIN A, WEILL CL, McNAMEE MG et al. Facets of the structures of acetylcholine receptors from electrophorus and torpedo. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol* 1975; 40: 203-210.
- 6.— FAMBROUGH DM, DRACHMAN DB, SATYAMURTY S. Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors. *Science* 1973; 182: 293-295.
- 7.— COMPSTON DAS, VINCENT A, NEWSOM-DAVIS J et al. Clinical, pathological, HLA antigen and immunological evidence for disease heterogeneity in myasthenia gravis. *Brain* 1980; 103:579-601.
- 8.— ITO Y, MILEDI R, VINCENT A et al. Acetylcholine receptors and endplate electrophysiology in myasthenia gravis. *Brain* 1978; 101: 345-368.
- 9.— PICKETT JB. Neuromuscular transmission. En: SUMMER AJ, ed. *The physiology of peripheral nerve disease*. Philadelphia: Saunders; 1980: 238-264.
- 10.— VINCENT A. Immunology of acetylcholine receptors in relation to myasthenia gravis. *Physiol Review* 1980; 60: 756-824.
- 11.— ECCLES JC. Peripheral synaptic transmission. En: ECCLES JC, ed. *The understanding of the brain*. London: McGraw-Hill; 1977:34-43.

- 12.— LLINAS R, STEINBERG IZ, WALTON K. Presynaptic calcium currents and their relations to synaptic transmission. *Proc Natl Acad Sci* 1976; 73: 2118-2120.
- 13.— ENGEL AG. Myasthenia gravis. En: VINKEN PJ, BRUYN GW, eds. *Handbook of clinical neurology*. Amsterdam, New York: North Holland; 1979: 95-137.
- 14.— LINDSTROM J. Pathological mechanisms in myasthenia gravis. En: LUNT GG, MARCHBANKS RM, eds. *The biochemistry of myasthenia gravis and muscular dystrophy*. London: Academic Press; 1978: 135-156.
- 15.— KATZ B, MILEDI R. The binding of acetylcholine to receptors and its removal from the synaptic cleft. *J Physiol (London)* 1973; 231:549-561.
- 16.— WILSON IB. The inhibition and reactivation of acetylcholinesterase. *Ann NY Acad Sci* 1966; 135: 177-190.
- 17.— KATZ B. Electrical exploration of acetylcholine receptors. *Postgrad Med J* 1981; 57 (Suppl. 1): 84-88.
- 18.— KATZ B, MILEDI R. The statistical nature of the acetylcholine potential and its molecular components. *J Physiol (London)* 1972; 224:665-678.
- 19.— THIES RE. Neuromuscular depression and the apparent depletion of transmitter in mammalian muscle. *J Neurophysiol* 1965; 28: 427-442.
- 20.— REYNOLDS JA, KARLIN A. Molecular weight in detergent solution of acetylcholine receptor from *Torpedo Californica*. *Biochem* 1978; 17: 2035-2038.
- 21.— VANDLEN R, WILSON C, EISENACH J et al. Studies of the composition of purified *Torpedo Californica* acetylcholine receptor and its subunits. *Biochem* 1979; 18:1845-1854.
- 22.— KARLIN A. Chemical modifications of the active site of the acetylcholine receptor. *J Gen Physiol* 1969; 54: 245-264.
- 23.— ELMQVIST D, HOFMANN WW, KUGELBERG J, QUASTEL DMJ. An electrophysiological investigation of neuromuscular transmission in myasthenia gravis. *J Physiol* 1964; 174: 417-434.
- 24.— DRACHMAN DB, KAO I, PESTRONK A, TOYKA K. Myasthenia gravis as a receptor disorder. *Ann N Y Acad Sci* 1976; 274: 226-234.
- 25.— HEILBRONN E. Progress in the understanding of myasthenia gravis: pathogenesis. En: BATTISNI L, HASKIM G, LOJTHA A, eds. *Neurochemistry and clinical neurology*. London: Academic Press; 1980:391-405.
- 26.— SIMPSON JA. Myasthenia gravis: a new hypothesis. *Scot Med J* 1960; 5: 419-436.
- 27.— SIMPSON JA. Myasthenia gravis: validation of a hypothesis. *Scot Med J* 1977; 22: 201-210.
- 28.— MILLER JFAP. Immunological function of the thymus. *Lancet* 1961; II: 748-749.
- 29.— VINCENT A, SCADDING GK, THOMAS HC, NEWSOM-DAVIS J. *In vitro* synthesis of anti-acetylcholine-receptor antibody by thymic lymphocytes in myasthenia gravis. *Lancet* 1978; I: 305-307.
- 30.— OHTA M, OHTA K, MATSUBARA F et al. Concentrations of anti-acetylcholine receptor antibodies in thymic extracts from patients with myasthenia gravis. *Immunol Lett* 1980; 1:209-212.
- 31.— PENN AS. Immunological features in myasthenia gravis. *Excerpta Medica* 1979; 455: 123-132.
- 32.— KEESEY J, LINDSTROM J, COKEL H, HERMANN C. Anti-acetylcholine receptor antibody in neonatal myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1977; 296: 55-59.
- 33.— APPEL SH, ANWYL R, McADAMS MW, ELIAS S. Accelerated degradation of acetylcholine receptor from cultured rat myotubes with myasthenia gravis. Sera and globulins. *Proc Natl Acad Sci* 1977; 74: 2130-2134.
- 34.— DRACHMAN DB, ANGUS CW, ADAMS RN, KAO I. Effect of myasthenic patients immunoglobulin on acetylcholine receptor turnover: selectivity of degradation process. *Proc Natl Acad Sci* 1978; 75: 3422-3426.
- 35.— ENGEL AG, SANTA T. Histometric analysis of the ultrastructure of the neuromuscular junction in myasthenia gravis and in the myasthenic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1971; 183:46-63.
- 36.— ENGEL AG, LAMBERT EH, HOWARD FM. Immune complexes at the motor end - plate in myasthenia gravis: ultrastructural and light microscopic localization and electrophysiological correlations. *Mayo Clin Proc* 1977; 52: 267-280.
- 37.— LINDSTROM J, SEYBOLD M, LENNON V et al. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. *Neurology (Minn)* 1976; 26: 1054-1059.
- 38.— SEYBOLD M, BAERGEN RN, NAVE B, LINDSTROM J. Anti-acetylcholine receptor antibody concentrations after thymectomy in patients with myasthenia gravis. *Brit Med J* 1978; II: 1051-1053.
- 39.— NAMBA T, BRUNNER N, GROB D. Myasthenia gravis in patients with thymoma. *Medicine* 1978; 57: 411-433.
- 40.— LENNON VA, LINDSTROM J, SEYBOLD M. Experimental autoimmune myasthenia: a model of myasthenia gravis in rats and guinea pigs. *J Exp Med* 1975; 141: 1365-1375.
- 41.— NAMBA T, NAKOTA Y, GROB D. The role of cellular and humoral immune factors in the neuromuscular block of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1976; 274: 493-515.
- 42.— MATTEL G, BERGSTROM K, FRANKSONN C et al. Toracic-duct drainage in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1976; 274: 659-676.
- 43.— CONTI-TROCONI B, MORGUTTI M, CORNELIO F et al. Cellular immune response to acetylcholine receptors in myasthenia gravis. En: LUNT GG, MARCHBANKS RM, eds. *The biochemistry of myasthenia gravis and muscular dystrophy*. London: Academic Press; 1978:161-166.
- 44.— ANTEL JP, ARNASON BW. Suppressor lymphocyte function during attacks of multiple sclerosis. En: BAUER HJ, POSER S, RITTER G, eds. *Progress in multiple sclerosis research*. Berlin: Springer-Verlag; 1980:289-293.
- 45.— NAEIM F, KEESEY JC, HERMANN C et al. Associations of HLA-B8, DRW3 and antiacetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. *Tissue Antigens* 1978; 12: 381-386.
- 46.— PIRSKANEN R. Genetic associations between myasthenia gravis and the HLA system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976; 39: 23-33.
- 47.— FRITZE D, HERMANN C, NAEIM F et al. HLA antigens in myasthenia gravis. *Lancet* 1974; I:240-243.
- 48.— NEWSOM-DAVIS J. Myasthenia gravis. *Medicine (London)* 1980; 34: 1736-1738.
- 49.— OZDEMIR C, YOUNG RR. Electrical testing in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1971; 183: 287-301.
- 50.— STALBERG E, TRONTEIJ J. *Single fibre electromyography*. Old Woking, Surrey: The Mirvalle Press Ltd; 1979: 1-244.
- 51.— STALBERG E, TRONTEU J, SCHWARTZ MS. Single muscle fibre recording of the jitter phenomenon in patients with myasthenia gravis and in members of their families. *Ann N Y Acad Sci* 1976; 274: 189-262.
- 52.— STALBERG E. Clinical electrophysiology in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980; 43: 662-633.

- 53.— STALBERG E, EKSTEDT J. Single fibre electromyography and microphysiology of the motor unit in normal and diseased human muscle. En: DESMEDT JE, ed. *New developments in electromyography and clinical neurophysiology*. Karger: Basel; 1973:113-129.
- 54.— SCHWARTZ M, STALBERG E. Single fibre electromyographic studies in myasthenia gravis with repetitive nerve stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975; 38: 678-682.
- 55.— KEESEY J, BEIN M, MINK J et al. Detection of thymoma in myasthenia gravis. *Neurology (Minn)* 1980; 30: 233-239.
- 56.— AITA JF, WANAMAKER WM. Body computerized tomography and the thymus. *Arch Neurol (Chic)* 1979; 36: 20-21.
- 57.— MURRAY NM, NEWSOM-DAVIS J. Treatment with oral 4 aminopyridine in disorders of neuromuscular transmission. *Neurology (Minn)* 1981; 31: 265-271.
- 58.— ENGEL AG, LAMBERT EH, SANTA T. Study of long-term anticholinesterase therapy. *Neurology (Minn)* 1973; 23: 1273-1281.
- 59.— ROWLAND LP, KORENGOLD MC, JAFFE IA et al. Proximal muscle weakness in myasthenia gravis patients. *Neurology (Minn)* 1955; 5: 89-99.
- 60.— OSSERMAN KE. *Myasthenia gravis*. New York: Grune and Stratton, 1958: 155-158.
- 61.— ENGEL WK. Myasthenia gravis: corticosteroids, anticholinesterases. *Ann N Y Acad Sci* 1976; 274: 623-630.
- 62.— HOWARD FM, DUANE DD, LAMBERT EH. Alternate-day prednisone; preliminary report of a double-blind controlled study. *Ann N Y Acad Sci* 1976; 274: 596-607.
- 63.— KORNFIELD P, GENKINS G, PAPATESTAS AE, HOROWITZ SH. Steroid therapy in myasthenia gravis associated with thymoma. *Mt Sinai J Med* 1978; 45:106-115.
- 64.— JENKINS RB. Treatment of myasthenia gravis with prednisone. *Lancet* 1972; I: 765-767.
- 65.— DUDEL J, BIRNBERGER KL, TOYKA KV et al. Effects of myasthenic immunoglobulins and of prednisolone on spontaneous miniature end-plate potentials in mouse diaphragm. *Exp Neurol* 1979; 66: 365-380.
- 66.— FISHER KC, SCHWARTZMAN RJ. Oral corticosteroids in the treatment of ocular myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1976; 274: 652-676.
- 67.— ROWLAND LP. Controversies about the treatment of myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980; 43: 644-659.
- 68.— BRUNNER NG, BERGER C, NAMBA T, GROB D. Corticotropin and corticosteroids in generalized myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1976; 274: 577-595.
- 69.— PERLO V. Thymectomy (Pro). *Trans Am Neurol Ass* 1978; 103:282-283.
- 70.— PAPATESTAS A, GENKINS G, HOROWITZ S, KORNFIELD P. Thymectomy in myasthenia gravis: pathological, clinical and electrophysiological correlations. *Ann N Y Acad Sci* 1976; 274: 555-573.
- 71.— BLALOCK A, MASON MF, MORGAN HJ, LIVEN SS. Myasthenia gravis and tumors of the thymic region. Report of a case in which the tumor was removed. *Ann Surg* 1939; 110: 544-561.
- 72.— PERLO V, ARNASON B, POSKANER D et al. The role of thymectomy in the treatment of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1971; 183: 308-315.
- 73.— PERLO V, POSKANER D, SCHWAB RS et al. Myasthenia gravis: evaluation of treatment in 1335 patients. *Neurology (Minn)* 1966; 16: 431-439.
- 74.— SCOPELLA C, TONALLI P, EVOLI A et al. Treatment of myasthenia gravis: report on 139 patients. *Ita J Neurol* 1979; 222: 11-21.
- 75.— Le BRIGAND H, LEVASSEUR P, MIRANDA A et al. Traitement chirurgical de la myasthenie. *Ann Chir* 1980; 34: 169-172.
- 76.— GENKINS G, PAPATESTAS A, HOROWITZ SH, KORNFIELD P. Studies in myasthenia gravis. Early thymectomy. *Am J Med* 1975;58:517-524.
- 77.— PAPATESTAS A, ALPERT L, OSSERMAN K et al. Studies in myasthenia gravis: effects of thymectomy. Results on 185 patients with nonthymomatous and thymomatous myasthenia gravis. *Am J Med* 1971; 50: 465-474.
- 78.— LEVINE GD. Current concepts of thymic pathology in myasthenia gravis and thymoma. *Muscle Nerv* 1978; I: 338-349.
- 79.— SCADDING GK. Role of the thymus in myasthenia gravis. En: ROSE FC ed. *Clinical neuroimmunology*. London: Blackwell Scientific Publications; 1979:137-145.
- 80.— NEWSOM-DAVIS J. Anti-acetylcholine receptor antibody in myasthenia gravis. En: ROSE FC, ed. *Clinical neuroimmunology*. London: Blackwell Scientific Publications; 1979: 128-136.
- 81.— ROSES AD, OLANOW CW, McADAMS MW, LANE RJM. No direct correlation between serum antiacetylcholine receptor antibody levels and clinical state of individual patients with myasthenia gravis. *Neurology (Ny)* 1981; 31: 220-224.
- 82.— CLARK RE, MARBARGER JP, WEST PN, SPRATT JA et al. Thymectomy for myasthenia gravis in the young adult. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 80: 696-701.
- 83.— MERTENS HG, BALSEREIT F, LEIPERT M. The treatment of severe myasthenia gravis with immunosuppressive agents. *Europ Neurol* 1969; 2: 323-339.
- 84.— MATELL G, BERGSTROM K, FRANKSSON C et al. Effects of some immunosuppressive procedures in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1976; 274: 659-676.
- 85.— NEWSOM-DAVIS J, VINCENT A, WILSON SG, WARD CD. Long-term effects of repeated plasma exchange in myasthenia gravis. *Lancet* 1979; I: 464-468.
- 86.— KAPLAN S, CALABRESI P. Immunosuppressive agents. *N Engl J Med*, ed. *Drug Therapy* 1976; 2:111-127.
- 87.— PEREZ MC, BUAT W, MERCADO-DANGUILAN C et al. Stable remissions in myasthenia gravis. *Neurology (Ny)* 1981; 31:32-37.
- 88.— PINCHING A, PETERS DK, NEWSOM-DAVIS J. Remission of myasthenia gravis following plasma-exchange. *Lancet* 1976; 2: 1373-1376.
- 89.— DAU PC, LINDSTROM J, CASSEL CK et al. Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1977; 297:1134-1140.
- 90.— BEHAN PO, SHAKIR RA, SIMPSON JA et al. Plasma exchange combined with immunosuppressive therapy in myasthenia gravis. *Lancet* 1979; 2: 438-440.
- 91.— PINCHING AJ, NEWSOM-DAVIS J, VINCENT A. Plasma exchange in myasthenia gravis. En: LUNT GG, MARCH-BANKS RM, eds. *The biochemistry of myasthenia gravis and muscular dystrophy*. London: Academic Press; 1978: 217-222.
- 92.— LISAK RP, ABRAMSKY O, SCHATLAND DL. Plasma exchange in myasthenia gravis: Preliminary studies in 21 patients. *Muscle Nerv* 1978; I: 341-344.
- 93.— NEWSOM-DAVIS J, WARD CD, WILSON SG et al. Plasmapheresis: short and long-term benefits. En: DAU PC, ed. *Plasmapheresis and the immunobiology of myasthenia gravis*. Boston: Houghton Mifflin; 1979: 199-208.