

Miastenia gravis e síndromes miasténicas

Myasthenia gravis and myasthenic syndromes

Rute Relvas*, Manuel Gonçalves**, J. Pinto Viana***

Resumo

Os autores abordam a anatomia e neuroquímica da placa neuromuscular, a classificação das diferentes entidades, bem como as patologias mais frequentemente encontradas na clínica de adultos. São revistos a fisiopatologia, quadro clínico, diagnóstico diferencial e abordagem terapêutica da miastenia gravis, considerada o paradigma das doenças de envolvimento da placa neuromuscular, da síndrome miasténica de Eaton-Lambert e do botulismo.

Palavras chave: placa neuromuscular, miastenia gravis, síndrome miasténica de Eaton-Lambert, botulismo

Abstract

The authors describe the anatomy, the neurochemistry of the neuromuscular junction, the classification of the different clinical entities, as well as the most frequently encountered diseases found in adults. The pathophysiology, clinical picture, differential diagnosis and therapeutic management of myasthenia gravis, the most commonly occurring acquired auto-immune disorder of neuromuscular transmission is reviewed, the Eaton-Lambert syndrome and botulism.

Key words: neuromuscular junction, myasthenia gravis, Eaton-Lambert syndrome, botulism

Anatomia e neuroquímica da placa neuromuscular

A placa neuromuscular constitui a sinapse química entre o neurónio motor (estrutura pré-sináptica) e a fibra

muscular (estrutura pós-sináptica). A sua diferenciação ultra-estrutural anatómica e funcional permite colocar em comunicação a unidade motora básica do sistema nervoso somático.

A sua constituição é a seguinte:

a) membrana de Schwann envolvente do terminal axonal não incluído na própria placa¹;

b) terminal axonal, contendo numerosas mitocôndrias e um grande número de pequenos corpos globulares, designados por vesículas sinápticas, que se encontram muitas vezes agregados entre si e junto a espessamentos da membrana axonal (zonas activas); estas vesículas contêm entre 5000 a 20000 moléculas de acetilcolina (ACh - neurotransmissor utilizado a nível da placa neuromuscular), quantidade designada por 1 quantum, e em cada terminação nervosa há cerca de 300000 quanta; os neurónios colinérgicos têm ainda um enzima, a colina acetiltransferase, que catalisa a acetilação da colina em acetilcolina; a este nível situam-se ainda os canais de cálcio "voltagem-dependentes", cuja abertura pelo potencial de acção precipita a libertação dos quanta de ACh na fenda sináptica^{1,3};

c) fenda sináptica, incluindo as fendas sinápticas primárias e secundárias, determinadas pela existência de reentrâncias a nível da membrana da célula muscular; a este nível encontra-se um enzima, a acetilcolinesterase, capaz de proceder à degradação da acetilcolina, que é posteriormente recaptada pelo axoplasma¹;

d) membrana pós-sináptica contendo os receptores da ACh (AChR), estruturas glicoproteicas que se projectam através da membrana e que apresentam uma capacidade de renovação muito acentuada; a nível do músculo estriado os receptores colinérgicos são do tipo nicotínico¹;

e) retículo sarcoplasmático que fornece o suporte metabólico e estrutural à região pós-sináptica¹.

A transmissão de um potencial de acção ao longo da membrana axonal vai determinar a libertação para a fenda sináptica de moléculas de ACh, previamente armazenadas nas vesículas sinápticas, através de um processo de exocitose. Duas moléculas de ACh ligam-se a um receptor proteico existente a nível pós-sináptico, levando a alterações da sua conformação; estas alterações determinam um aumento da permeabilidade membranária ao sódio, potássio e outros iões, o que conduz à sua despolarização, com consequente geração de um potencial de acção membranário^{1,3}.

É este potencial de acção, transmitido ao longo da fibra muscular, que vai estar na génese do processo de contracção muscular, devido à libertação de iões cálcio do retículo sarcoplasmático que vão gerar forças atractivas entre as miofibrilhas^{1,4}.

A ACh ligada aos receptores é posteriormente inactivada pela acção da acetilcolinesterase, permitindo a sua recaptção e regeneração pela extremidade pré-sináptica^{1,4}.

Mesmo na ausência de impulsos nervosos a placa neu

* Interna do Internato Complementar de Neurologia

** Assistente Hospitalar de Neurologia

*** Assistente Graduado de Neurologia

Serviço de Neurologia, Hospital de Santo António dos Capuchos, Lisboa

Recebido para publicação a 06.05.97

romuscular não está em repouso, havendo libertação periódica de um *quantum* da ACh, que dá origem a um potencial de placa mínimo^{1,4}.

Classificação etiológica das doenças da transmissão neuromuscular

1. Auto-ímmunes
 - 1.a. Miastenia gravis
 - 1.b. Síndrome miasténico de Eaton-Lambert
2. Tóxicas
 - 2.a. Botulismo
 - 2.b. Fármacos (aminoglicosídeos)
 - 2.c. Pesticidas
3. Congénitas
 - 3.a. Defeitos pré-sinápticos: miastenia infantil familiar
 - 3.b. Defeitos pós-sinápticos: deficiência em acetilcolinesterase
 - 3.c. Defeito nos receptores de acetilcolina
 - 3.c.1. Síndrome do canal lento
 - 3.c.2. Deficiência dos receptores de acetilcolina

Miastenia gravis

Definição

A Miastenia Gravis (MG) define-se clinicamente como um quadro de fadiga muscular flutuante, afectando os músculos da motricidade voluntária, em particular os que estão dependentes dos núcleos dos pares cranianos motores (oculomotricidade, mastigação, mímica facial, deglutição e motilidade lingual)^{4,5}. Surge na sequência de actividade muscular continuada, com recuperação da força após repouso ou administração de fármacos anticolinesterásicos⁴.

Pode surgir em qualquer idade, mas é rara na primeira década, estando o pico de incidência nas mulheres entre os 20 e 30 anos e nos homens na 6^a ou 7^a décadas. Antes dos 40 anos o sexo feminino apresenta uma incidência 2 a 3 vezes superior ao sexo masculino, enquanto que em idades avançadas a incidência é mais elevada nos homens. A prevalência de timoma é maior na faixa etária entre os 50 e os 60 anos e nos doentes do sexo masculino^{4,5}.

Manifestações clínicas

Habitualmente o início é insidioso; no entanto, o estabelecimento do quadro pode ser desencadeado por uma infecção (respiratória), durante a gravidez ou puerpério e após utilização de fármacos tais como agentes anestésicos.

Os músculos mais frequentemente afectados são os dos olhos (diplopia, estrabismo e ptose), nunca afectando a musculatura intrínseca, podendo igualmente haver alterações na musculatura da mandíbula (fadiga na mastigação), da face (o sorriso torna-se num “esgar” e o riso pode apresentar características de choro), da orofaringe (disfagia

com regurgitação nasal dos líquidos), da laringe (disfonia) e do pescoço (incapacidade em sustentar a cabeça). Raramente, os primeiros sintomas são referidos aos membros e tronco (incluindo o diafragma, nos casos mais graves). O quadro clínico é invariavelmente mais proeminente ao fim do dia e bilateral mas assimétrico^{4,5}.

Os doentes moderadamente afectados podem apresentar sintomatologia apenas após um esforço prolongado, como, por exemplo, disartria depois de vários minutos de discurso ininterrupto, incapacidade na mastigação no final de uma refeição e diplopia no decurso de condução automóvel prolongada⁵.

A progressão é rápida e a sintomatologia torna-se generalizada (*miastenia generalizada*) em sensivelmente 85-90% dos casos, ficando a sintomatologia nos restantes 10-15% confinada à musculatura ocular (*miastenia ocular*). Em 60-70% dos casos a doença atinge a sua gravidade máxima ao fim de 1 ano e em 70-90% ao fim de 3 a 5 anos⁴. Um agravamento súbito do quadro clínico, com falência respiratória, denomina-se *crise miasténica* e é uma emergência médica, sendo necessária a ventilação mecânica⁵. Segundo alguns autores⁴ o risco de morte é maior no primeiro ano após o diagnóstico, existindo um segundo período de risco entre o quarto e o sétimo anos de doença, nos casos progressivos.

As queixas são agravadas por refeições quentes, período pré-menstrual, gravidez, emoções, infecções (por aumento da temperatura corporal), hipo e hipertiroidismo e utilização de vários fármacos, tais como antibióticos (aminoglicosídeos e tetraciclina), quinino e derivados (cloroquina, procainamida, quinidina e lidocaína), psicotrópicos (clorpromazina, diazepam, sais de lítio), beta-bloqueantes, anticonvulsivantes (fenitoína, diazepam e trimetadiona) e d-penicilamina^{4,5}.

Ao exame neurológico a força deve ser avaliada em condições específicas, de modo repetitivo e durante o máximo esforço; as amiotrofias são raras, os reflexos osteotendinosos mantêm características normais e os reflexos pupilares de acomodação e fotomotores estão presentes e simétricos. Este último dado, na presença de parésia dos músculos extra-oculares e orbicularis oculi é virtualmente diagnóstico de MG, especialmente se há recuperação da força com o repouso^{4,6}.

Para facilitar o estadiamento e prognóstico, múltiplos centros utilizam a classificação de Osserman (Quadro 1).

Fisiopatologia

A MG constitui o paradigma da doença neurológica de causa auto-ímmune, sendo a única na qual os mecanismos fisiopatológicos estão relativamente bem esclarecidos. Na MG a lesão auto-ímmune é dirigida contra o AChR na membrana pós-sináptica da placa neuromuscular^{7,8}. Dá-se assim uma diminuição do número de receptores disponíveis, pelo que a mesma quantidade de ACh não é tão eficaz na

geração dos potenciais de acção muscular, o que se traduz pelo aparecimento da característica fadiga miasténica. Com a manutenção repetida da estimulação há ainda uma diminuição progressiva da quantidade de ACh libertada, sendo este o mecanismo implicado na típica resposta decremental encontrada na estimulação nervosa repetitiva efectuada durante a realização dos estudos electrofisiológicos.

associados a timoma haja uma reacção cruzada entre os antigénios partilhados pelo tumor e pelas estruturas periféricas, enquanto que nos outros uma alteração primária da reactividade imunológica possa ser a causa (também em indivíduos sem MG foram identificados linfócitos T reactivos ao AChR).

Os anticorpos anti-AChR podem ser encontrados no soro de 80-90% dos doentes com MG^{7,10} (em apenas 50% nas

Quadro 1

I	Miastenia ocular
II	A - Miastenia generalizada ligeira; progressão lenta, inexistência de crises, boa resposta a fármacos
	B - Miastenia generalizada moderada; envolvimento bulbar e esquelético grave mas inexistência de crises; resposta a fármacos insatisfatória
III	Miastenia fulminante de instalação súbita; progressão rápida dos sintomas com insuficiência respiratória e má resposta à terapêutica; alta incidência de timomas; alta mortalidade
IV	Miastenia grave tardia, tudo idêntico a III mas com progressão em sensivelmente 2 anos da classe I para a II

Classificação de Osserman. (Adaptado de Adams, 5ª edição)

O grau de redução do número de receptores pode ser bem correlacionado com a gravidade clínica da situação.

As alterações neuromusculares na MG são devidas a resposta auto-imune, mediada pelos anticorpos anti-AChR. Estes auto-anticorpos diminuem o número de receptores disponíveis na placa neuromuscular, através de 3 mecanismos^{7,9}:

- aumento da velocidade de degradação dos AChR (por endocitose);
- bloqueio no local de ligação da ACh;
- lesão directa da membrana pós-sináptica pelo anticorpo, activando o complemento.

O factor responsável pelo aparecimento e manutenção da resposta auto-imune não está ainda completamente identificado. No entanto, o timo parece ter um papel importante neste processo, visto estar alterado em cerca de 75% dos doentes com MG^{7,9}. Em 65% apresenta uma hiperplasia, com centros germinativos em actividade no seu interior, e em 10% identifica-se a existência de uma neoplasia do timo (timoma), que predomina no sexo masculino nas idades mais avançadas.

Uma hipótese referenciada por alguns autores⁷ é a de que um grupo celular específico, as células mióides, intratímicas, com características semelhantes às das células musculares e apresentando AChR na sua superfície, possam constituir a fonte de auto-antigénio, e desencadear a reacção auto-imune a nível da glândula tímica. Outros autores⁸, no entanto, apontam para que apenas nos casos

formas miasténicas oculares). A positividade destes anticorpos é praticamente diagnóstica de MG, mas a sua ausência não permite excluir o diagnóstico. Os seus níveis não podem ser relacionados com o grau de actividade da doença, mas a sua diminuição ou desaparecimento num doente após a terapêutica correlaciona-se geralmente com a melhoria clínica da situação.

Nestes doentes foi ainda demonstrada a existência de outros auto-anticorpos, embora com menor especificidade que os anti-AChR; trata-se dos anticorpos antimúsculo esquelético^{8,11-13}, fortemente relacionados com a ocorrência dos primeiros, mas aparentemente não dependentes, e cuja importância no mecanismo patogénico não é ainda bem conhecida. Mais recentemente foram também descritos anticorpos anti-retículo sarcoplásmico⁸, que poderão por si interferir com a função muscular.

Diagnóstico clínico.

A anamnese reveste-se de importância fundamental no diagnóstico desta patologia, assim como a demonstração de parésia com o uso continuado de determinados grupos musculares e a recuperação após o repouso são fortes indicadores diagnósticos^{4,5}.

O diagnóstico diferencial tem de ser feito com o botulismo (quadro infeccioso que se pode manifestar por síndrome miasténica), pois a toxina botulínica inibe a libertação da ACh da terminação nervosa motora.

Testes farmacológicos.

A injeção intravenosa de 10 mg de cloreto de edrophonium (Tensilon) é um importante teste diagnóstico, ocorrendo a resposta em sensivelmente 45 segundos após a administração. Tem efeitos secundários de bradicardia e paragem cardíaca em doentes com patologia cardíaca e de broncospasma em casos de doença pulmonar crónica obstrutiva. Este teste é muito importante no diagnóstico diferencial entre a crise miasténica e a crise colinérgica (*overdose* de neostigmina), uma vez que no segundo caso a fadiga muscular aumenta^{4,5}.

Alguns doentes que não respondem ao cloreto de edrophonium IV, poderão no entanto responder à neostigmina IM, em virtude da sua maior duração de acção. A injeção intramuscular de 1,5 mg de neostigmina leva, nos casos positivos, a uma melhoria dos sinais em 10 a 15 minutos, atingindo o máximo ao fim de 30 minutos e durando o seu efeito entre 2 a 3 horas. Deve ter-se disponível sulfato de atropina, para reverter possíveis efeitos secundários como fibrilhação ventricular e paragem cardíaca (principalmente nos casos de administração intravenosa)^{4,5}.

Testes imunológicos.

A presença de anticorpos anti-AChR, é diagnóstica de MG, só aparecendo numa percentagem muito reduzida de doentes com lúpus eritematoso disseminado, neuropatias inflamatórias, doença do neurónio motor e artrite reumatóide medicados com D-penicilamina. Quando o resultado é negativo não exclui, no entanto, o diagnóstico^{4,6}.

Electromiografia.

Nos estudos de estimulação repetitiva do nervo a uma frequência de 1 a 10 estímulos por segundo, existe uma resposta decremental nas primeiras 4 respostas, que nunca atinge o zero, seguida de um ligeiro incremento. Este padrão pode ser encontrado em algumas polimiosites e pelo efeito do curare⁴.

O EMG de fibra isolada pode demonstrar alterações da transmissão neuromuscular e um aumento do *jitter* (medição relacionada com a transmissão sináptica) em doentes com miastenia gravis.

Terapêutica.

Não existem critérios internacionalmente reconhecidos para o tratamento da MG (com excepção da timentomia nos casos de timoma), tanto no que diz respeito ao início, sequência e combinação da timentomia, corticóides e agentes imunossuppressores. Existe, no entanto, consenso em quatro princípios aplicáveis à terapêutica⁵: os agentes anticolinesterásicos são úteis em todas as formas da doença; estes fármacos são a terapêutica de eleição na MG ocular; a plasmaferese e/ou a IgG IV só têm efeitos transitórios, não conferindo maior protecção do que os agentes imunossuppressores em monoterapia, pelo que só devem

ser aplicadas em doentes com MG severa e intratável; a presença de timoma é indicação absoluta para a realização de timentomia¹⁴.

Fármacos anticolinesterásicos. Os dois fármacos mais habitualmente utilizados são a neostigmina (Prostigmina® - 15 a 90 mg cada 6 h) e a piridostigmina (Mestinon® - 7,5 a 45 mg cada 2 até 6 h).

Se a resposta ao fármaco é pobre e são utilizadas doses muito elevadas, existe sempre o risco de crise colinérgica, que se caracteriza por efeitos muscarínicos (náusea, vômito, sudação, salivação, cólicas abdominais, diarreia, miose e bradicardia) associados a agravamento da fraqueza muscular. A diferenciação clínica entre a crise miasténica e a crise colinérgica pode ser feita através do teste do Tensilon: a fadiga da crise miasténica melhora com a administração do fármaco, a da crise colinérgica agrava^{4,5}.

Timentomia. Esta intervenção cirúrgica parece ser mais eficaz em mulheres novas sem timoma, não reduzindo de forma significativa a mortalidade e morbidade em doentes com o referido tumor. Não é recomendada em doentes com sintomatologia há mais de 10 anos e a sua utilidade é incerta em indivíduos do sexo masculino¹⁴.

Existem, no entanto, estudos que apoiam a teoria de que a timentomia é benéfica independentemente do sexo, idade da doença ou presença de hiperplasia tímica. Esta operação não é normalmente efectuada em casos de MG ocular, mas parece reduzir de forma significativa a progressão para a forma generalizada¹⁴.

Corticóides. A terapêutica com prednisona em dias alternados e em baixas doses é actualmente considerada de confiança. As indicações para o uso deste fármaco são a tentativa de melhorar as condições pré-operatórias em doentes com formas graves e submetidos a timentomia e ainda como tratamento a longo prazo após a cirurgia nos casos de timoma invasivo¹⁴.

Segundo o estudo efectuado por Kupersmith e col. (1996)¹⁵, pequenas doses de corticosteróides em dias alternados estão associadas a uma redução da progressão da MG ocular para generalizada, de 40% para 9,4%, ao fim de 2 anos de terapêutica. Estes resultados são comparáveis aos obtidos com doses muito superiores e soluções com a timentomia, ambas não são aconselháveis em casos de MG ocular.

Plasmaferese e imunossupressão. Quando não há melhoria do quadro clínico com fármacos anticolinesterásicos, timentomia e corticoterapia, outras medidas têm de ser utilizadas, quer seja a plasmaferese quer seja o recurso a agentes imunossuppressores como azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato e a ciclosporina. A plasmaferese pode ser um recurso terapêutico em casos de risco de vida e para preparação de doentes para cirurgia^{4,5,14}.

Imunoglobulina IV. Dois esquemas IV têm vindo a ser propostos: 400mg/Kg em 5 dias ou 1 g/Kg em 2 dias consecutivos¹⁴.

Síndromes miasténicas

Síndrome miasténica de Eaton-Lambert

A síndrome miasténica de Eaton-Lambert (SMEL) manifesta-se geralmente por uma tríada: diminuição proximal da força muscular, hiporreflexia osteotendinosa e sintomatologia disautonômica (sensação de boca seca, obstipação, retenção urinária e impotência sexual). Ao contrário da MG, os músculos das cinturas escapular e pélvica e os dos membros inferiores são os primeiros a ser atingidos (o doente queixa-se frequentemente de dificuldade em levantar-se de uma cadeira, em subir escadas e em caminhar), enquanto que a diplopia, disartria e disfagia só muito raramente são os sintomas de apresentação^{4,16}.

O SMEL é síndrome paraneoplásica na maioria dos casos e em cerca de 60% relacionado com carcinoma de pequenas células do pulmão^{6,16}, embora outras neoplasias possam estar implicadas, tais como a da mama, próstata, estômago e linfomas. No grupo de indivíduos em que a lesão tumoral não está presente é frequente a associação de doenças auto-imunes, tais como tiroidite, vitiligo, anemia perniciosa, síndrome de Sjögren, psoríase, esclerodermia e esclerose múltipla.

É mais frequente no sexo masculino (5:1), tendo um início subagudo e uma progressão variável; pode manifestar-se meses ou anos antes do diagnóstico do tumor subjacente.

Fisiopatologicamente, deve-se a um bloqueio adquirido da transmissão neuromuscular, caracterizado por uma redução da libertação da acetilcolina das zonas activas da membrana pré-sináptica, causada por auto-anticorpos IgG dirigidos contra os canais de cálcio "voltagem-dependentes"^{6,16,17}.

O diagnóstico é apoiado pela inexistência de resposta a fármacos como a neostigmina e a piridostigmina. O electromiograma revela que, durante o fenómeno de facilitação pós-tetânica (estimulação repetitiva do nervo a uma frequência superior a 50 por segundo), os potenciais de acção do músculo, praticamente ausentes no 1º estímulo, aumentam em voltagem a cada estímulo sucessivo até atingirem uma amplitude próxima do normal (resposta incremental). O *jitter* e os bloqueios de condução decrescem com a estimulação repetitiva a altas frequências (o que

também pode ocorrer na MG). Alterações electromiográficas semelhantes podem ser produzidas por toxinas como a do botulismo, pela neomicina e por outros antibióticos⁴.

A primeira droga utilizada por Lambert e Rooke (1965) foi o cloridrato de guanidina, que aumenta a quantidade de ACh libertada pela membrana pré-sináptica, mas cuja utilização é limitada pela grande toxicidade renal, hepática, gastroenterológica e hematológica. Entre os derivados das aminopiridinas, a 3,4-diaminopiridina é o fármaco de escolha, na dose de 5 a 15 mg, 3 a 4 vezes por dia e por via oral, não exercendo efeitos secundários significativos. Na ausência de resposta a esta terapêutica, a administração de corticosteróides e azatioprina, como monoterapia ou em associação, têm vindo a ser testadas, assim como a plasmáfereze¹⁶. A IgG IV tem eficácia compatível à da plasmáfereze.

O prognóstico está muitas vezes dependente da neoplasia de base, sendo normalmente reservado.

Botulismo

O botulismo corresponde à patologia infecciosa mais frequente que se manifesta por alterações da transmissão neuromuscular (por defeito na libertação da ACh), sendo causado por uma neurotoxina produzida pelo *Clostridium botulinum*.

Esta situação caracteriza-se por uma parésia muscular descendente, com envolvimento inicial dos nervos cranianos, que se manifesta inicialmente por diplopia, disartria e/ou disfagia; a doença progride por vezes rapidamente, atingindo o pescoço, membros superiores, tronco e os membros inferiores. Vertigem, visão e sensação de boca seca, são também sintomas comuns desta patologia. Ao exame neurológico pode encontrar-se ptose palpebral, reflexos pupilares alterados, por vezes pupilas fixas e reflexo vélopalatino ausente; os reflexos osteotendinosos apresentam vivacidade normal ou diminuída¹⁸.

Faz-se o diagnóstico diferencial com a MG, sendo por vezes necessária para a distinção entre estas duas patologias, a realização de electromiograma (que muitas vezes apresenta alterações semelhantes às encontradas na síndrome miasténica de Eaton-Lambert) e doseamento de anticorpos específicos⁴.

Bibliografia

- Engel GA. The Neuromuscular Junction in Engel GA, Franzini-Armstrong C (eds) Myology, McGraw-Hill, New York 1994; 1: 261-287.
- Kuppler SW, Yoshikami D. The number of transmitter molecules in the quantun: An estimate from iontophoretic application of acetylcholine at the neuromuscular junction. J Physiol 1975; 251: 465-482.
- Mielei R, Molenaar PC, Polar RL. Electrophysiological and chemical determination of acetylcholine release at the frog neuromuscular junction. J Physiol 1983; 334: 245-254.
- Myasthenia Gravis and Episodic forms of Muscular Weakness in Adams RD; Victor M (eds), Principles of Neurology, 5th edition, McGraw-Hill, New York 1993:1252-1270.
- Oosterhuis HJ. Myasthenia gravis and other myasthenic syndromes in Swash M; Oxbury (eds), Clinical Neurology, Churchill Livingstone, New York 1991;2: 1368-1394.
- Hopkins L. Autoimmune Myasthenia and Myasthenic Syndrome in AAN Annual Courses and Workshops, San Francisco, 1996.
- Drachman D. Myasthenia Gravis in Isselbacher, Braunwald, Wilson, Martin, Fauci, Kasper (eds), Harrison's Principles of Internal Medicine, 13th edition, McGraw-Hill 1994; 2393-2396.
- Oosterhuis H, Kuks J. Myasthenia Gravis and Myasthenic Syndromes. Curr Opin Neurol Neurosurg 1992; 5: 638-644.
- Eymard B, Berrih-Aknin S. Rôle du Timus dans la Physiopathologie de la Myasthenie. Rev Neurol 1995; 151: 6-15.

10. Steck A. Antibodies in the Neurology Clinic. *Neurology* 1990; 40: 1489-1492.
11. Kuks J, Limburg P, Horst G, et al. Antibodies to Skeletal Muscle in Myasthenia Gravis. Part 1. Diagnostic Value for the Detection of Thymoma. *J Neurol Sci* 1993; 119: 183-188.
12. Kuks J, Limburg P, Horst G, Oosterhuis H. Antibodies to Skeletal Muscle in Myasthenia Gravis. Part 2. Prevalence in non-Thymoma Patients. *J Neurol Sci* 1993; 120: 78-81.
13. Kuks J, Limburg P, Horst G, Oosterhuis H. Antibodies to Skeletal Muscle in Myasthenia Gravis. Part.3. Relation With Clinical Course and Therapy. *J Neurol Sci* 1993; 120: 168-173.
14. Engel A. Acquired Autoimmune Myasthenia Gravis: Disturbances of Neuromuscular Transmission in Engel GA, Franzini-Armstrong C (eds) *Myology*, vol 2, McGraw-Hill, New York 1994: 1769-1797.
15. Kupersmith M, Moster M, Bhuiyan S, Warren F, Weinberg H. Beneficial effects of Corticosteroids on Ocular Myasthenia Gravis. *Arch Neurol* 1996; 53: 802-804.
16. Kuntzer T, Steck AJ, Fiorini E, Mirimanoff RO, Regli F. Syndrome Myasthénique de Lambert-Eaton: Aspects physiopathologiques et modalités thérapeutiques. *Rev Neurol (Paris)* 1991; 147: 819-824.
17. O'Neill J, Murray NM, Newsom-Davis J. The Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome: Review of 50 cases. *Brain* 1988; 111: 577-596.
18. Abrutyn E. Botulism in Isselbacher, Braunwald, Wilson, Martin, Fauci, Kasper (eds), *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 13th edition, McGraw-Hill 1994: 635-636.