

重症肌无力的治疗

吴哲韬, 吴 鹏*

重庆医科大学附属儿童医院神经内科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童神经发育与认知障碍重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2024年1月29日; 录用日期: 2024年2月23日; 发布日期: 2024年2月29日

摘 要

重症肌无力(Myasthenia gravis)是一种由自身抗体介导的自身免疫性疾病, 在本病中, 以机体产生的拮抗神经肌肉接头处的各类抗体为特征性生物标志物。对于加用糖皮质激素或二线免疫抑制剂的时机选择以及二线免疫抑制剂的种类选择方面仍然存在争议。本文就重症肌无力的目前治疗方式以及可能即将推出的新药进行综述如下。

关键词

重症肌无力, 治疗方式, 治疗进展

The Treatment of Myasthenia Gravis

Zhetao Wu, Peng Wu*

Department of Neurology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Child Neurodevelopment and Cognitive Disorders, Chongqing

Received: Jan. 29th, 2024; accepted: Feb. 23rd, 2024; published: Feb. 29th, 2024

Abstract

Myasthenia gravis is an autoimmune disease mediated by autoantibodies. In this disease, various antibodies produced by the body that antagonize neuromuscular junctions are characteristic biomarkers. There is still controversy over the timing of adding glucocorticoids or second-line immunosuppressants, as well as the selection of types of second-line immunosuppressants. This article provides a review of the current treatment methods for myasthenia gravis and potential upcoming new drugs.

*通讯作者。

文章引用: 吴哲韬, 吴鹏. 重症肌无力的治疗[J]. 临床医学进展, 2024, 14(2): 4252-4259.
DOI: 10.12677/acm.2024.142589

Keywords

Myasthenia Gravis, Treatment Methods, Treatment Progress

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

重症肌无力(Myasthenia gravis)是一种由自身抗体介导的自身免疫性疾病,在本病中,机体产生的乙酰胆碱受体抗体(Acetylcholine receptor antibody, AChR-Ab)、骨骼肌特异性酪氨酸激酶抗体(Muscle-specific kinase antibody, Musk-Ab)、低密度脂蛋白受体相关蛋白-4 抗体(Lipoprotein receptor-related protein 4 antibody, LRP4-Ab)和兰尼碱受体抗体(RyR-Ab)与神经肌接头突触后膜上的相应的受体结合,导致骨骼肌波动性无力和易疲劳性等一系列临床综合征[1] [2]。国际重症肌无力管理指南认为,溴吡斯的明应当是重症肌无力患者对症治疗中初始治疗的一部分,免疫抑制治疗则包括糖皮质激素和非糖皮质激素类免疫抑制剂[4]。而非糖皮质激素类免疫抑制剂也不能完全取代糖皮质激素的长期应用,并且长期使用免疫抑制剂还会出现其他诸如肝肾功损害等副作用[3]。因此本文对自身免疫性重症肌无力的药物治疗,以及可能即将推出的用于治疗重症肌无力患者的新药进行如下综述,以期进一步了解重症肌无力的治疗方式,探究合理的治疗方案。

2. 对症治疗

乙酰胆碱酯酶抑制剂(Acetylcholinesteras inhibitors),目前常用的溴吡斯的明,是大多数重症肌无力患者的初始治疗药物,对于仅有眼部或伴有轻微全身症状的患者,该治疗方案足以缓解患者的症状[4]。一项随机对照双盲交叉研究(NCT03510546)旨在评估溴吡斯的明在未接受治疗的新诊重症肌无力患者和稳定用药方案的重症肌无力患者中的疗效,这项试验正在进行的双盲交叉的第四阶段,结果尚未发布。

β_2 -肾上腺素能受体激动剂沙丁胺醇正在进行一项试验,研究其作为对于还留有症状的稳定用药方案的全身型重症肌无力患者的辅助治疗的有效性和耐受性(欧盟临床试验登记编号 2019-000895-40)。而麻黄碱作为另一种可替代的 β_1 -肾上腺素能受体激动剂,在对 AChR-Ab 阳性的重症肌无力患者进行的一小系列随机对照试验中表明,麻黄碱对于重症肌无力患者的症状改善在统计学上和临床上有显著意义,尽管观察到的疗效低于预定的最低疗效[5]。

3. 免疫球蛋白

对于肌无力危象的患者,静脉注射免疫球蛋白是有效的[6],一项3期、多中心、前瞻性对照研究表明,静脉注射免疫球蛋白在重症肌无力急性加重期患者中第14天的有效率经定量重症肌无力评分、复合重症肌无力量表和重症肌无力日常生活量表评估后可达到77.6%、86%、88% [6]。还可用于症状控制不理想患者的术前准备[7],和阻止疾病的恶化[8] [9]。静脉注射免疫球蛋白(IVIG)的内容丰富,有研究显示其疗效通常在治疗开始后的几天内显现,而且这种效果可持续数周至数月。对于大多数患者而言,症状改善通常在接受治疗后的第一个星期内就能观察到。对于需要长期 IVIG 治疗的 MG 患者,监测疗效和副作用是非常关键的。所以要定期评估患者对 IVIG 治疗的反应,这包括症状的改善、生活质量的提高以及潜在副作用的监测[10]。这种持续的评估有助于及时调整治疗计划,以确保最优的疗效。IVIG 的应用

需根据患者的个体差异、经济考量以及与其他治疗方法的结合情况来综合考虑。随着持续的研究和临床实践, 这种治疗方法的应用和优化将会进一步发展。

皮下免疫球蛋白注射(SCIg)同样也有助于减少重症肌无力症状、改善肌无力状态、减少糖皮质激素等免疫抑制剂的剂量以及减少乙酰胆碱酯酶抑制剂的剂量[11]。SCIg 通过提供正常人的免疫球蛋白, 帮助调节患者的免疫系统。这些免疫球蛋白可以与自身抗体竞争, 并可能干扰病理性抗体的生产, 在 MG 中, 病理性抗体(如针对乙酰胆碱受体的抗体)是导致肌肉无力的主要原因。SCIg 治疗有助于减少这些病理性抗体的水平[12]。一项回顾性研究表明, 皮下注射免疫球蛋白能够有效缓解重症肌无力症状, 且患者耐受性好, 常见不良反应为头痛和注射部位的不适, 发生严重不良反应几率小, 这说明长期使用静脉免疫球蛋白或皮下注射免疫球蛋白能够用于治疗重症肌无力患者, 但仍需要前瞻性的双盲临床研究比较二者的疗效差异[13]。目前, 对 SCIg 治疗的理解主要基于成人患者的数据, 对儿童患者的效果和安全性了解相对较少。因此, 对 SCIg 治疗的评估仍存在争议, 尤其是在儿童患者中。

在治疗重症肌无力(MG)方面, 静脉注射免疫球蛋白(IVIG)和皮下免疫球蛋白注射(SCIg)都是有效的治疗方法, 但它们在应用方式、疗效持续时间、剂量调整及患者反应方面存在显著差异。IVIG 通过静脉给药, 其疗效通常在治疗后的几天内显现, 可持续数周至数月。相比之下, SCIg 通过皮下注射提供免疫球蛋白, 帮助调节免疫系统, 并减少病理性抗体水平, 通常耐受性好, 但其在儿童患者中的效果和安全性数据较少。因此, 在选择治疗方案时, 需综合考虑这些因素, 包括治疗方法的不同、患者的个体差异以及经济因素。

4. 血浆置换

血浆净化治疗包括血浆置换、双重血浆置换和免疫吸附。由于双重血浆置换或丢失更多白蛋白, 因此双重血浆置换的使用并不频繁。置换的次数和置换所需的血浆用量并无统一标准。因此国际共识指南建议将血浆置换作为危及生命的患者和术前患者的短期治疗, 以及当其他治疗无效时, 可考虑血浆置换来治疗难治性重症肌无力[4]。德国的指南建议免疫吸附来治疗肌无力危象, 并作为难治性重症肌无力患者的长期维持治疗[14]。在日本, 静脉免疫球蛋白和血浆置换均用于治疗重症肌无力患者的恶化、肌无力危象、缓解和维持治疗。不同国家的医疗体系和治疗传统可能影响对某些治疗方法的偏好。在德国, 一项研究显示免疫吸附治疗能显著降低免疫球蛋白水平, 治疗前后平均 IgG 减少率分别为 $69.9\% \pm 11.5\%$ 和 $74.1\% \pm 5.0\%$ 。治疗结束后, 63.0% 的患者症状有所改善, 29.6% 的患者症状稳定, 仅 4.9% 的患者症状恶化。在日本, 血浆置换(PP)和静脉免疫球蛋白(IVIG)被广泛用于治疗 MG 的危机和急性加重。一个针对少年 MG 患者的研究发现, 接受 PP 治疗的 7 名患者中有 7 人反应良好, 而接受 IVIG 治疗的 10 名患者中有 5 人反应良好, 同时接受两种治疗的 10 名患者中有 9 人反应良好。这表明血浆置换在少年 MG 中可能比 IVIG 有更一致的反应率[10] [12] [15]。这些数据反映了不同国家选择治疗方法时的侧重点和偏好, 这些选择通常基于当地的临床经验和研究支持。

5. 免疫治疗

使用溴吡斯的明后的数小时内即可见到疗效, 但溴吡斯的明并不针对抗体本身治疗。一些研究认为, 过晚的开始免疫抑制治疗会导致顽固性的肌无力, 特别是对眼外肌的影响, 甚至会增加眼肌型患者向全身型转化的风险[16]。但是向全身型转化的危险因素和免疫抑制剂的保护作用之间是否有关是有争议的。2020 年的一项对 62 名重症肌无力患者的回顾性研究显示, 在病情进展的前 2 年, 眼肌型向全身型的转化率很高, 并且转化率与女性和乙酰胆碱受体抗体的存在有很强的关联性[14]。

糖皮质激素仍然是首选的免疫抑制治疗, 日本的研究认为, 早期加用低剂量糖皮质激素就足以使患

者的症状缓解,但是较大剂量的糖皮质激素更容易使患者达到完全缓解,并且很少导致加重或者恶化[17]。不过由于此研究为非随机观察研究,并不能完全解决数据偏倚情况,因此研究可能存在种族差异,导致此研究无法适用所有人群。

如果出现糖皮质激素的禁忌症或副作用,使得无法使用糖皮质激素或者糖皮质激素使用无效和糖皮质激素减量失败时,此时则需要进行其他免疫抑制剂的辅助治疗[4]。但是由于缺乏各类药物的相互比较研究,在免疫抑制剂的选择上不同医生存在非常大的差异。不过硫唑嘌呤似乎是最为常用的免疫抑制剂,可能由于硫唑嘌呤对于备孕的女性来说是相对安全的。国际共识指南也支持对于 AChR-Ab 阳性患者使用吗替麦考酚酯、甲氨蝶呤、环孢素 A 和他克莫司等。免疫抑制剂的口服治疗方案并不会因为抗体的类比不同而有所不同,但是 Musk-Ab 阳性的患者可能需要更大剂量、更长时间的糖皮质激素治疗,同时应当在早期考虑利妥昔单抗的治疗[4] [18]。

一项关于硫唑嘌呤和甲氨蝶呤对重症肌无力患者疗效的单盲研究表明,在后续随访的 10~12 个月中,两者对于糖皮质激素的减量效果类似[19]。但是另一项关于甲氨蝶呤治疗全身性重症肌无力的随机对照试验显示,在后续随访的 12 个月中,甲氨蝶呤并未显现出有助于糖皮质激素的减量的效果[20]。或许应当延长随访的时间。

或许我们应当根据患者的年龄调整治疗的积极程度。迟发型的重症肌无力患者发展为难治性的可能性较小,对于多种免疫抑制剂的需求也小,因此比起小于 50 岁的重症肌无力患者,更有可能达到缓解状态[21] [22]。相比之下,在儿童中特别是那些眼肌型和乙酰胆碱受体抗体阳性的儿童中,完全缓解比成人更加常见[23]。在考虑儿童患者的重症肌无力(MG)治疗策略时,需特别关注儿童的生理特征和药物反应。儿童,特别是婴幼儿和青春期前儿童,的免疫系统发育尚未成熟,这可能影响他们对免疫治疗的响应。例如,SCIg 治疗在成人中的安全性和有效性已得到证实,但儿童患者由于免疫系统的差异,其反应可能不同。因此,在使用 SCIg 等治疗方法时,医生需考虑儿童特有的免疫状态[23]。

此外,儿童对药物的代谢和副作用反应也与成人有所不同。例如,儿童肝脏和肾脏的代谢能力较成人弱,可能需要调整药物剂量。同时,由于儿童正处于生长发育阶段,某些药物可能对他们的生长发育产生长期影响[24]。儿童 MG 的治疗需要个体化方案,以及密切监测治疗过程中的任何不良反应或变化。

6. 治疗进展

6.1. 抗 CD20 单克隆抗体

利妥昔单抗是一种针对细胞表面信号分子 CD20 的单克隆抗体,CD20 主要在 B 细胞膜表面表达,但前体 B 细胞和浆细胞并未表达。一篇关于 AChR-Ab 阳性和 Musk-Ab 阳性的重症肌无力患者的 meta 分析表明,如果以达到微小状态或重症肌无力定量评分改善为标准评估的话,利妥昔单抗的治疗是有效的[25]。一项比较 Musk-Ab 阳性的重症肌无力患者是否使用利妥昔单抗治疗疗效的前瞻性研究表明,利妥昔单抗的治疗是有意义的[26]。然而 B 细胞靶向治疗重症肌无力的 2 期试验(NCT02110706)表明,利妥昔单抗没有降低糖皮质激素剂量的作用。现有数据表明,利妥昔单抗对于 Musk-Ab 阳性的患者治疗效果比 AChR-Ab 阳性的患者更好。而其他的 CD20 单克隆抗体药物正在研发中,虽然已有用于治疗自身免疫性疾病,但尚未应用于重症肌无力。奥法妥木单抗和奥瑞利珠单抗已用于治疗多发性硬化患者[27] [28]。

6.2. CTLA-4 免疫检查点抑制剂

阿巴西普是一种由 CTLA-4 和 Ig G 组成的融合蛋白。T 细胞的活化可通过阻断 CD80 途径或 CD86 和 CD28 共同刺激途径来调节。阿巴西普被批准用于治疗类风湿性关节炎。一些重症肌无力患者存在 CTLA4 基因的多态性[29]。这些观察表明,阿巴西普可能能用于治疗重症肌无力。一项关于阿巴西普治

疗重症肌无力的试验性研究(NCT03059888)还未发表结论。

6.3. B 淋巴细胞活化因子单抗

贝利尤单抗是一种人来源的 IgG1 单抗, 它靶向针对 B 淋巴细胞活化因子。这种药物已经被批准用于治疗系统性红斑狼疮。一项 2 期随机双盲试验, 在对 39 名重症肌无力患者(37 名 AChR-Ab 阳性, 2 名 Musk-Ab 阳性)比较贝利姆单抗和安慰剂的疗效时, 结果显示使用贝利姆单抗的重症肌无力患者重症肌无力定量评分与使用安慰剂的患者有差异, 但在治疗达到 24 周时, 两者对比并无统计学上的显著差异[30]。

6.4. 蛋白酶体抑制剂

高选择性抑制产生相关抗体的浆细胞有可能是治疗重症肌无力的有效方法。浆细胞的免疫球蛋白生成率非常高, 因此它的蛋白质周转非常快。泛素 - 蛋白酶体途径在清除细胞内蛋白方面有着重要作用, 抑制蛋白酶体已被证明是治疗多发性骨髓瘤的有效方法[31]。一项测试硼替佐米用于治疗包括重症肌无力在内的多种难治性自身免疫性疾病的试验也许能解答这个问题, 但是这项实验因为招募患者的问题而不得不提前终止[32]。不过蛋白酶体抑制剂治疗理论上是有希望的, 但仍需要多项研究试验来证实。然而蛋白酶体抑制剂中的常见副作用, 感觉神经病变, 成为了限制这方面研究的重要影响因素[33]。

6.5. 白介素-6 (IL-6)单抗

IL-6 是一种参与自身抗体产生的细胞因子。托珠单抗和萨特利珠单抗是人来源的 IL-6 受体单抗, 可以抑制 IL-6 的炎症促进作用。托珠单抗已经被批准用于治疗类风湿性关节炎, 而萨特利珠单抗已经被批准用于治疗视神经脊髓炎[34]。两例女性 AChR-Ab 阳性的重症肌无力患者的个案报道显示, 托珠单抗对于这两名患者的治疗效果非常显著[35]。

6.6. 补体抑制剂

补体在乙酰胆碱受体抗体阳性重症肌无力的发病机制中起关键作用[36]。在重症肌无力患者的神经肌肉连接处检测到补体的末端成分[37]。已经有几种补体抑制剂被批准用于重症肌无力。靶向针对 C5 的抑制剂保留了近端级联效应, 包括 C3b 介导的调理作用、C3a 的炎症反应和免疫复合体清除作用。

6.7. Fc 受体(FcRn)阻滞剂

新生儿 Fc 受体(FcRn)在新生儿肠黏膜上皮细胞上被首次发现, 负责将母体免疫球蛋白传输到胎儿血液中, 同时维持血清免疫球蛋白水平。近年来, FcRn 成为治疗多种自身免疫性疾病的新疗法的关键靶点。FcRn 阻滞剂能抑制免疫球蛋白 IgG 与 FcRn 的结合, 导致免疫球蛋白 IgG 分解增加从而降低血清免疫球蛋白 IgG [38] [39]。效果类似于血浆置换, 可有效降低包括致病性抗体在内的 IgG 水平[25]。同样, FcRn 的饱和可能是静脉注射免疫球蛋白治疗自身免疫性疾病的主要机制[31]。一项对大鼠的研究表明, 地塞米松降低了 FcRn α 亚基的表达, 因此皮质类固醇的治疗机制也可能与 FcRn 的调节有关[40]。

7. 总结

重症肌无力的死亡率已从 1930 年左右的 70% 下降到 2000 年的 2% [41] [42]。鉴于过去二、三十年重症肌无力的患病率的增加, 大部分患者都需要更有效的治疗。三类新药, 包括补体抑制剂、FcRn 阻滞剂和抗 CD20 的单抗, 可能已经用于治疗自身免疫性重症肌无力, 并且有可能改变目前的治疗方式。对新疗法的主要担忧还是成本过高, 以及补体抑制剂或 FcRn 阻滞剂的长期使用的安全性问题。已经有关于使用常用免疫抑制剂的机会性病毒、细菌或真菌感染的病例报告[43] [44]。

这些新药也许能显著提高生活质量, 减少长期使用糖皮质激素带来的副作用或当前免疫抑制药物的骨髓抑制作用, 但在一些国家, 其高昂的成本还是令人望而却步。加拿大 2020 年一份关于依库珠单抗的药物经济学报告表明, 如果不大幅度降低药物价格, 那么依库珠单抗就会被认为是高投入低回报的[45]。而且这些新药都不是专门为重症肌无力设计的, 也不能选择性地抑制 AChR、Musk 的自身抗体反应。总而言之, 应当结合可选择的治疗方案和患者的生活质量来综合考量风险与安全之间的平衡。为了限制成本和避免长期使用药物的副作用, 这些新药可以暂时仅用于难治性重症肌无力的患者。也可以暂时用于防止病情恶化, 为改用传统免疫抑制方案做准备。鉴于已报道的病例达到临床改善的时间相对较快, 在疾病早期抑制补体或 FcRn 应当是可行的。早期治疗也许能减少甚至避免使用糖皮质激素以及使用后的副作用, 并且能根据患者的年龄、相关抗体(AChR-Ab、Musk-Ab 等)或合并症提供个性化药物治疗的可能。总体而言, 新的和更有针对性的免疫疗法使患者能有更多的治疗选择, 并且起效快, 避免了大剂量的糖皮质激素使用, 减少了药物相关副作用, 并能改善患者的生活质量。

参考文献

- [1] Iorio, R. (2024) Myasthenia Gravis: The Changing Treatment Landscape in the Era of Molecular Therapies. *Nature Reviews Neurology*, **20**, 84-98. <https://doi.org/10.1038/s41582-023-00916-w>
- [2] Payet, C.A., You, A., Fayet, O.M., Hemery, E., Truffault, F., Bondet, V., Duffy, D., Michel, F., Fadel, E., Guihaire, J., Demeret, S., Berrih-Aknin, S. and Le Panse, R. (2023) Central Role of Macrophages and Nucleic Acid Release in Myasthenia Gravis Thymus. *Annals of Neurology*, **93**, 643-654. <https://doi.org/10.1002/ana.26590>
- [3] Verschuuren, J.J., Palace, J., Murai, H., Tannemaat, M.R., Kaminski, H.J. and Bril, V. (2022) Advances and Ongoing Research in the Treatment of Autoimmune Neuromuscular Junction Disorders. *The Lancet Neurology*, **21**, 189-202. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00463-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00463-4)
- [4] Sanders, D.B., Wolfe, G.I., Benatar, M., Evoli, A., Gilhus, N.E., Illa, I., Kuntz, N., Massey, J.M., Melms, A., Murai, H., Nicolle, M., Palace, J., Richman, D.P., Verschuuren, J. and Narayanaswami, P. (2016) International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: Executive Summary. *Neurology*, **87**, 419-425. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002790>
- [5] Lipka, A.F., Vrinten, C., Van Zwet, E.W., Schimmel, K.J., Cornel, M.C., Kuijpers, M.R., Hekster, Y.A., Weinreich, S.S. and Verschuuren, J.J. (2017) Ephedrine Treatment for Autoimmune Myasthenia Gravis. *Neuromuscular Disorders*, **27**, 259-265. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2016.11.009>
- [6] Karelis, G., Balasa, R., De Bleeker, J.L., Stuchevskaya, T., Villa, A., Van Damme, P., Lagrange, E., Heckmann, J.M., Nicolle, M., Vilciu, C., Bril, V., Mondou, E., Griffin, R., Chen, J., Henriquez, W., Garcia, B., Camprubi, S. and Ayguasanosa, J. (2019) A Phase 3 Multicenter, Prospective, Open-Label Efficacy and Safety Study of Immune Globulin (Human) 10% Caprylate/Chromatography Purified in Patients with Myasthenia Gravis Exacerbations. *European Neurology*, **81**, 223-230. <https://doi.org/10.1159/000502818>
- [7] Jensen, P. and Bril, V. (2008) A Comparison of the Effectiveness of Intravenous Immunoglobulin and Plasma Exchange as Preoperative Therapy of Myasthenia Gravis. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*, **9**, 352-355. <https://doi.org/10.1097/CND.0b013e3181660807>
- [8] Zinman, L., Ng, E. and Bril, V. (2007) IV Immunoglobulin in Patients with Myasthenia Gravis: A Randomized Controlled Trial. *Neurology*, **68**, 837-841. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000256698.69121.45>
- [9] Ortiz-Salas, P., Velez-Van-Meerbeke, A., Galvis-Gomez, C.A. and Rodriguez, Q.J.H. (2016) Human Immunoglobulin versus Plasmapheresis in Guillain-Barre Syndrome and Myasthenia Gravis: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*, **18**, 1-11. <https://doi.org/10.1097/CND.0000000000000119>
- [10] Murai, H. (2023) [Transition of Japanese Clinical Guidelines for Myasthenia Gravis]. *Rinsho Shinkeigaku*, **63**, 345-349. (In Japanese) <https://doi.org/10.5692/clinicalneuroi.cn-001853>
- [11] Barnay, M., Duval, F., Solé, G., Carla, L., Mathis, S. and Le Masson, G. (2022) Usefulness of Subcutaneous Immunoglobulin Therapy in the Management of Myasthenia Gravis: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Neurology*, **269**, 6572-6581. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11345-y>
- [12] Melzer, N., Ruck, T., Fuhr, P., Gold, R., Hohlfeld, R., Marx, A., Melms, A., Tackenberg, B., Schalke, B., Schneider-Gold, C., Zimprich, F., Meuth, S.G. and Wiendl, H. (2016) Clinical Features, Pathogenesis, and Treatment of Myasthenia Gravis: A Supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *Journal of Neurology*, **263**, 1473-1494. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8045-z>

- [13] Gardulf, A., Nicolay, U., Asensio, O., Bernatowska, E., Böck, A., Costa-Carvalho, B.T., Granert, C., Haag, S., Hernández, D., Kiessling, P., Kus, J., Matamoros, N., Niehues, T., Schmidt, S., Schulze, I. and Borte, M. (2004) Children and Adults with Primary Antibody Deficiencies Gain Quality of Life By Subcutaneous IgG Self-Infusions at Home. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **114**, 936-942. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.06.053>
- [14] Díaz-Maroto, I., García-García, J., Sánchez-Ayaso, P.A., Alcahut-Rodríguez, C., González-Villar, E., Pardal-Fernández, J.M. and Segura, T. (2023) Ocular Myasthenia Gravis and Risk Factors for Developing a Secondary Generalisation: Description of A Spanish Series. *Neurologia*, **38**, 229-235. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2020.09.004>
- [15] Utsugisawa, K., Nagane, Y., Akaishi, T., Suzuki, Y., Imai, T., Tsuda, E., Minami, N., Uzawa, A., Kawaguchi, N., Masuda, M., Konno, S., Suzuki, H., Murai, H. and Aoki, M. (2017) Early Fast-Acting Treatment Strategy Against Generalized Myasthenia Gravis. *Muscle & Nerve*, **55**, 794-801. <https://doi.org/10.1002/mus.25397>
- [16] Li, F., Hotter, B., Swierzy, M., Ismail, M., Meisel, A. and Rückert, J.C. (2018) Generalization after Ocular Onset in Myasthenia Gravis: A Case Series in Germany. *Journal of Neurology*, **265**, 2773-2782. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9056-8>
- [17] Imai, T., Suzuki, S., Nagane, Y., Uzawa, A., Murai, H. and Utsugisawa, K. (2020) Reappraisal of Oral Steroid Therapy for Myasthenia Gravis. *Frontiers in Neurology*, **11**, Article 868. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00868>
- [18] Narayanaswami, P., Sanders, D.B., Wolfe, G., Benatar, M., Cea, G., Evoli, A., Gilhus, N.E., Illa, I., Kuntz, N.L., Massey, J., Melms, A., Murai, H., Nicolle, M., Palace, J., Richman, D. and Verschuuren, J. (2021) International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology*, **96**, 114-122. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001124>
- [19] Heckmann, J.M., Rawoot, A., Bateman, K., Renison, R. and Badri, M. (2011) A Single-Blinded Trial of Methotrexate Versus Azathioprine as Steroid-Sparing Agents in Generalized Myasthenia Gravis. *BMC Neurology*, **11**, Article No. 97. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-97>
- [20] Pasnoor, M., He, J., Herbelin, L., Burns, T.M., Nations, S., Bril, V., Wang, A.K., Elsheikh, B.H., Kissel, J.T., Sapersstein, D., Shaibani, J.A., Jackson, C., Swenson, A., Howard Jr., J.F., Goyal, N., David, W., Wicklund, M., Pulley, M., Becker, M., Mozaffar, T., Benatar, M., Pazcuzzi, R., Simpson, E., Rosenfeld, J., Dimachkie, M.M., Statland, J.M. and Barohn, R.J. (2016) Methotrexate in MG Investigators of the Muscle Study Group. A Randomized Controlled Trial of Methotrexate for Patients with Generalized Myasthenia Gravis. *Neurology*, **87**, 57-64. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002795>
- [21] Barnett, C., Tabasinejad, R. and Bril, V. (2019) Current Pharmacotherapeutic Options for Myasthenia Gravis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **20**, 2295-2303. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1682548>
- [22] Barnett, C. and Bril, V. (2020) New Insights into Very-Late-Onset Myasthenia Gravis. *Nature Reviews Neurology*, **16**, 299-300. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0345-3>
- [23] Vecchio, D., Ramdas, S., Munot, P., Pitt, M., Beeson, D., Knight, R., Rodríguez Cruz, P., Vincent, A., Jayawant, S., DeVile, C., Buckley, C., Hilton-Jones, D., Robb, S. and Palace, J. (2020) Paediatric Myasthenia Gravis: Prognostic Factors for Drug Free Remission. *Neuromuscular Disorders*, **30**, 120-127. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.11.008>
- [24] Karali, Y., Kilic, S.S., Cicek, F., et al. (2019) P375 Quality of Life Assessment in Patients Who Receives SCIG and IVIG. *Archives of Disease in Childhood*, **104**, A306.
- [25] Zhao, C., Pu, M., Chen, D., Shi, J., Li, Z., Guo, J. and Zhang, G. (2021) Effectiveness and Safety of Rituximab for Refractory Myasthenia Gravis: A Systematic Review and Single-Arm Meta-Analysis. *Frontiers in Neurology*, **12**, Article 736190. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.736190>
- [26] Hehir, M.K., Hobson-Webb, L.D., Benatar, M., Barnett, C., Silvestri, N.J., Howard Jr., J.F., Howard, D., Visser, A., Crum, B.A., Nowak, R., Beekman, R., Kumar, A., Ruzhansky, K., Chen, I.A., Pulley, M.T., LaBoy, S.M., Fellman, M.A., Greene, S.M., Pasnoor, M. and Burns, T.M. (2017) Rituximab as Treatment for Anti-MuSK Myasthenia Gravis: Multicenter Blinded Prospective Review. *Neurology*, **89**, 1069-1077. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004341>
- [27] Hauser, S.L., Belachew, S. and Kappos, L. (2017) Ocrelizumab in Primary Progressive and Relapsing Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, **376**, 1692-1694. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1702076>
- [28] Sorensen, P.S., Lisby, S., Grove, R., Derosier, F., Shackelford, S., Havrdova, E., Drulovic, J. and Filippi, M. (2014) Safety and Efficacy of Ofatumumab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Phase 2 Study. *Neurology*, **82**, 573-581. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000125>
- [29] Hossen, M.M., Ma, Y., Yin, Z., Xia, Y., Du, J., Huang, J.Y., Huang, J.J., Zou, L., Ye, Z. and Huang, Z. (2023) Current Understanding of CTLA-4: From Mechanism to Autoimmune Diseases. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1198365. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1198365>
- [30] Hewett, K., Sanders, D.B., Grove, R.A., Broderick, C.L., Rudo, T.J., Bassiri, A., Zvartau-Hind, M., Bril, V. and BEL115123 Study Group (2018) Randomized Study of Adjunctive Belimumab in Participants with Generalized Myasthenia Gravis. *Neurology*, **90**, e1425-e1434. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005323>

- [31] Sesarman, A., Vidarsson, G. and Sitaru, C. (2010) The Neonatal Fc Receptor as Therapeutic Target in IgG-Mediated Autoimmune Diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **67**, 2533-2550. <https://doi.org/10.1007/s00018-010-0318-6>
- [32] Kohler, S., Märsch, S., Grittner, U., Alexander, T., Hiepe, F. and Meisel, A. (2019) Bortezomib in Antibody-Mediated Autoimmune Diseases (TAVAB): Study Protocol for a Unicentric, Non-Randomised, Non-Placebo Controlled Trial. *BMJ Open*, **9**, e024523. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024523>
- [33] Yamamoto, S. and Egashira, N. (2021) Pathological Mechanisms of Bortezomib-Induced Peripheral Neuropathy. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 888. <https://doi.org/10.3390/ijms22020888>
- [34] Yamamura, T., Kleiter, I., Fujihara, K., Palace, J., Greenberg, B., Zakrzewska-Pniewska, B., Patti, F., Tsai, C.P., Saiz, A., Yamazaki, H., Kawata, Y., Wright, P. and De Seze, J. (2019) Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *The New England Journal of Medicine*, **381**, 2114-2124. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901747>
- [35] Jonsson, D.I., Pirskanen, R. and Piehl, F. (2017) Beneficial Effect of Tocilizumab in Myasthenia Gravis Refractory to Rituximab. *Neuromuscular Disorders*, **27**, 565-568. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.03.007>
- [36] Howard Jr., J.F. (2018) Myasthenia Gravis: The Role of Complement at the Neuromuscular Junction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1412**, 113-128. <https://doi.org/10.1111/nyas.13522>
- [37] Tsujihata, M., Yoshimura, T., Satoh, A., Kinoshita, I., Matsuo, H., Mori, M. and Nagataki, S. (1989) Diagnostic Significance of IgG, C3, and C9 at the Limb Muscle Motor End-Plate in Minimal Myasthenia Gravis. *Neurology*, **39**, 1359-1363. <https://doi.org/10.1212/WNL.39.10.1359>
- [38] Zuercher, A.W., Spirig, R., Baz Morelli, A., Rowe, T. and Käsermann, F. (2019) Next-Generation Fc Receptor-Targeting Biologics for Autoimmune Diseases. *Autoimmunity Reviews*, **18**, Article ID: 102366. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102366>
- [39] Patel, D.D. and Bussel, J.B. (2020) Neonatal Fc Receptor in Human Immunity: Function and Role in Therapeutic Intervention. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **146**, 467-478. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.07.015>
- [40] Howard Jr., J.F., Bril, V., Burns, T.M., Mantegazza, R., Bilinska, M., Szczudlik, A., Beydoun, S., Garrido, F.J.R.R., Piehl, F., Rottoli, M., Van Damme, P., Vu, T., Evoli, A., Freimer, M., Mozaffar, T., Ward, E.S., Dreier, T., Ulrichs, P., Verschueren, K., Guglietta, A., De Haard, H., Leupin, N., Verschueren, J.J.G.M. and Efgartigimod MG Study Group (2019) Randomized Phase 2 Study of FcRn Antagonist Efgartigimod in Generalized Myasthenia Gravis. *Neurology*, **92**, e2661-e2673. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007600>
- [41] Mantegazza, R. and Antozzi, C. (2018) When Myasthenia Gravis Is Deemed Refractory: Clinical Signposts and Treatment Strategies. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, **11**. <https://doi.org/10.1177/1756285617749134>
- [42] Grob, D., Brunner, N., Namba, T. and Pagala, M. (2008) Lifetime Course of Myasthenia Gravis. *Muscle & Nerve*, **37**, 141-149. <https://doi.org/10.1002/mus.20950>
- [43] Wang, S., Jiang, B., Li, Y., Shang, Y., Liu, Z. and Zhang, Y. (2019) A Case Report of Disseminated Nocardiosis with Ocular Involvement in a Myasthenia Gravis Patient and Literature Review. *BMC Neurology*, **19**, Article No. 243. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1482-4>
- [44] Huong, N.T.C., Altibi, A.M.A., Hoa, N.M., Tuan, L.A., Salman, S., Morsy, S., Lien, N.T.B., Truong, N.T., Mai, N.T.H., Hoa, P.T.L., Thang, N.B. and Trung, V.T. (2017) Progressive Cutaneous Cryptococcosis Complicated with Meningitis in a Myasthenia Gravis Patient on Long-Term Immunosuppressive Therapy—A Case Report. *BMC Infectious Diseases*, **17**, Article No. 311. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2415-8>
- [45] (2020) Pharmacoeconomic Report: Eculizumab (Soliris): Alexion Pharma Canada Corporation: Indication: Adult Patients with Generalized Myasthenia Gravis. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa.