

MIASTENIA GRAVE

AVALIAÇÃO CLÍNICA DE 153 PACIENTES

FRANCISCO MARCOS B. CUNHA*, ROSANA HERMÍNIA SCOLA**, LINEU CÉSAR WERNECK***

RESUMO - São analisados, retrospectivamente, os prontuários dos doentes miastênicos diagnosticados e seguidos no período de fevereiro de 1973 a março de 1995. Os principais achados clínicos foram ptose palpebral, diplopia, disfagia, disfonia ou disartria, dificuldade de mastigação, dispnéia, astenia, parestesia da musculatura cervical e das extremidades. A partir das informações coletadas, os pacientes foram classificados clinicamente pela escala de Osserman-Genkins modificada, mas considerando o aspecto não dinâmico dessa escala, adotou-se a escala funcional de Niakan modificada, na qual os doentes são colocados nas seguintes condições: remissão, controlado, compensado, controle parcial, controle precário, sem resposta. Na casuística foram estudados 153 pacientes: 104 (68,0%) do sexo feminino e 49 (32,0%) do sexo masculino, numa proporção de 2,1:1. O tempo de doença variou de sete dias a 27 anos, com média de 6,26 anos ($\pm 5,44$). A idade dos primeiros sintomas variou entre 24 horas a 80 anos, com média de idade de 32,13 anos ($\pm 19,48$). Até os 15 anos foram observados 30 doentes; entre 15 e 50 anos, 91 doentes; com idade acima de 50 anos, 32 doentes; após os 60 anos, a doença tem nítido predomínio entre os homens (1,5:1). Na amostra estudada, a forma auto-imunoadquirida foi a mais frequente, com comprometimento muscular generalizado, porém o envolvimento da musculatura ocular com ptose e diplopia se constituiu nas manifestações clínicas mais frequentes.

PALAVRAS CHAVE: miastenia grave, avaliação clínica.

Myasthenia gravis: clinical evaluation of 153 patients

ABSTRACT – We have retrospectively analysed the records of patients diagnosed as having myasthenia gravis and followed up in our department from February 1973 to March 1995. The main clinical findings were ptosis, diplopia, dysphagia, disphonia or dysarthria, mastigatory impairment, dyspnea, asthenia, weakness of the cervical muscles and of the extremities, as well as findings of the physical and neurological examination. Based on the information collected, the patients were classified clinically according to the modified Osserman-Gerkins scale, but considering the non-dynamic aspects of that scale, we used the modified functional scale of Niakan and classified the patients clinically as follows: remission, controled, stable, partially controled, poorly controled, no response. We collected 153 patients, 104 (68.0%) females and 49 (32.0%) males producing a female/male ratio of 2.2:1. The duration of the disease varied from seven days to 27 years, mean 6.26 years (± 5.44). Age at the first symptoms varied between 24 hours to 80 years, mean of 32.13 years (± 19.48). We had 30 patients ranging from 0 to 15 years of age, 91 patients were observed between 15 and 50 years and 32 patients after the age of 50 years. Above the age of 60 years, the disease afflicts males more than females with a ratio of 1.5:1. The acquired auto-immune form with generalized weakness was the most frequent presentation. However, ocular muscle weakness with ptosis and diplopia were the most common clinical presentation in our series.

KEY WORDS: myasthenia gravis, clinical evaluation.

A miastenia grave é doença da junção neuromuscular com sintomas de fraqueza e fadigabilidade fácil da musculatura ocular isolada ou associada com outros músculos de forma generalizada. Piora

Serviço de Doenças Neuromusculares da Especialidade de Neurologia do Departamento de Clínica Médica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, Brasil. *Neurologista; ** Professora Assistente; *** Professor Titular. Aceite: 4-março-1999.

Dr. Francisco Marcos B. Cunha - Rua Carlos Vasconcelos 1259/602 - 60115-170 Fortaleza CE - Brasil.
E-mail: baia@roadnet.com.br

com esforço, melhora com repouso e drogas anticolinesterásicas¹⁻¹². Apresenta-se sob as formas congênita familiar ou esporádica, neonatal e congênita e auto-imune adquirida. A etiopatogênese é diferente nas formas neonatal e congênita. As adquiridas têm caráter auto-imune, com produção de auto-anticorpos anti-receptores de acetilcolina (AChR) que bloqueiam os receptores de acetilcolina (AChR) na placa motora pós-sináptica, comprometendo sua função.^{2,3,7,8,13-20} Com base etiopatogênica classifica-se a doença em dois grupos: miastenia grave não timomatososa e timomatososa. Na primeira situação há três tipos básicos: neonatal, congênita e auto-imune adquirida¹. A prevalência da miastenia grave é mostrada na literatura com diferentes taxas que variam de 0,5 a 14,2:100.000 habitantes. A incidência varia de 2,0 a 10,4:1.000.000 habitantes^{3,9,21-26}. A doença pode ocorrer em qualquer faixa de idade, do nascimento aos 80 anos, tendo maior comprometimento aos 26 anos nas mulheres e 31 anos nos homens. Nos vários estudos, as mulheres são mais acometidas do que os homens até quarta década, variando de 2 a 4:1^{1,6,7,9,10,12,13,18,20,27}.

No fim do século passado, os sintomas da miastenia grave foram atribuídos à transmissão neuromuscular anormal. Logo após esse período, achados anátomo-patológicos de hiperplasia tímica foram encontrados em 70% de pacientes miastênicos, levantando-se a suspeita que esse órgão do sistema imune estava envolvido^{2,3,6,8,10,20,23,29-33}. Em 1960, Simpson, com bases clínicas, apresentou uma teoria auto-imune e de agressão da placa motora para a miastenia grave²⁰. Essa hipótese foi fortalecida por estudos laboratoriais que identificaram os anticorpos contra músculo estriado^{34,35}. Tais anticorpos assumiram importante papel no diagnóstico de timomas, considerando sua alta prevalência nesses casos^{6,17,20,29-33,36-38}. A partir daí, iniciou-se a tentativa para identificar um possível antígeno para a doença ou produzir um modelo experimental em cobaias. Em 1973, com a tentativa de purificar o AChR ocorreu a identificação de um antígeno, assim como a idealização de um modelo experimental^{2,3,31,37,39-41}.

Com o objetivo de avaliar sintomas e sinais clínicos mais frequentes na miastenia gravis, analisamos os dados sobre 153 pacientes.

MÉTODO

São analisados, retrospectivamente, os prontuários dos doentes diagnosticados e seguidos no período de fevereiro de 1973 a março de 1995. Foram analisados a idade no início da doença e na consulta inicial, o tempo de doença, seguimento e adesão ao seguimento, considerando três situações: satisfatória, não satisfatória e sem informações.

Os sinais e os sintomas foram considerados iniciais com uma apresentação de até seis meses de início da doença e evolutivos quando a duração foi superior a esse. Os principais achados clínicos foram ptose palpebral, diplopia, disfagia, disfonia ou paresia muscular cervical e das extremidades, bem como dados dos exames físico e neurológico. A partir dessas informações, os doentes foram classificados clinicamente pela Escala de Osserman-Genkins modificada⁹:

– Grupo 0, normal; – Grupo 1, miastenia ocular, limitada à musculatura ocular (ptose palpebral e diplopia); – Grupo 2A, miastenia generalizada leve, envolve músculos cranianos, tronco e extremidades, poupando musculatura respiratória; – Grupo 2B, miastenia generalizada moderadamente severa, maior disfunção dos nervos cranianos, fraqueza de extremidades e intolerância aos exercícios; – Grupo 3, miastenia grave fulminante, início súbito, fraqueza severa dos músculos cranianos, tronco e extremidades, envolvendo função respiratória, progredindo em seis meses; – Grupo 4, miastenia grave generalizada severa tardia, a doença agrava-se até sua forma mais severa no período de dois anos ou mais.

A seguir, considerando o aspecto não dinâmico dessa escala, adotou-se a Escala Funcional de Niakan modificada^{42,43}, na qual os doentes são colocados nas seguintes condições: – Remissão, assintomáticos, sem medicação. – Controlado, assintomáticos, com medicação. – Compensado, sintomas leves, sem medicação. – Controle parcial, melhora objetiva, sintomas menores, leve fraqueza ao exame, sem limitação funcional. – Controle precário, melhora objetiva, fraqueza muscular com limitação funcional. – Sem resposta, ausência de resposta objetiva. – Óbito, considerado como consequência direta da doença.

Os dados coletados foram armazenados em variáveis de um banco de dados com auxílio de um computador, e, a seguir, analisados por um programa de estatística. Com esse programa foram feitos cálculos de frequência,

distribuição, estatística descritiva, teste "t" de Student e análise estatística utilizando os testes Qui-quadrado e teste exato de Fisher na verificação de eventuais relações entre variáveis como sinais, sintomas e distribuição de casos.

RESULTADOS

Na casuística foram estudados 153 pacientes, 104 (68,0%) do sexo feminino e 49 (32%) masculino, numa proporção de 2,1:1. De acordo com as formas clínicas, os doentes foram distribuídos em: neonatal 1 (0,7%), congênita familiar 3 (2,0%) e congênita esporádica 5 (3,3%), predominantemente ocular 19 (12,4%), juvenil/adulto 98 (64,1%), com idade acima dos 50 anos 23 (15,0%) e com timoma 4 (2,6%). O tempo de doença variou de 7 dias a 27 anos, com média de 6,26 anos ($\pm 5,44$). A idade da primeira consulta variou do nascimento a 80 anos, estando, por ocasião dos primeiros sintomas, entre 24 horas e 80 anos e média de idade de 32,13 anos ($\pm 19,48$). Até os 15 anos foram observados 30 pacientes; entre 15 a 50 anos, 91 doentes e com idade acima de 50 anos, 32 doentes. Após os 60 anos, a doença teve nítido predomínio entre os homens (1,5:1).

Na amostra estudada, a ptose e a diplopia constituíram-se nas manifestações clínicas iniciais mais frequentes. O comprometimento generalizado da musculatura das extremidades foi expressivo para os membros superiores e inferiores proximal e distal, sendo igualmente atingidos. A presença de fraqueza em músculos bulbares com disfagia, disfonia e dificuldades na mastigação foram queixas iniciais expressivas. A paresia dos músculos cervicais e a dispnéia não puderam ser desprezadas. Todavia, chama a atenção na série estudada a frequência de um sintoma subjetivo, a astenia, numa frequência que o coloca ao lado da ptose e diplopia.

Os casos de miastenia grave predominantemente ocular não apresentaram queixas de envolvimento generalizado. Também, os doentes com timoma não registraram queixas de déficit motor na musculatura cervical e extremidades distais (Tabela 1).

Tabela 1. Sinais e sintomas iniciais.

Sinais e Sintomas	Presença	Neonatal	Congênita		Ocular	Juvenil/ Adulto	>50 anos	Timoma
			Familiar	Esporádica				
Ptose	103	1	2	5	15	61	16	3
Diplopia	87	-	1	1	14	59	10	2
Disfagia	56	1	1	2	-	41	10	1
Disfonia	65	1	-	3	-	47	12	2
Astenia	97	-	1	4	-	69	19	2
Paresia MMSS cervicais	39	-	-	2	-	31	6	-
Paresia MMSS proximal	77	1	1	4	-	57	13	-
Paresia MMSS distal	76	1	1	4	-	58	12	-
Paresia MMII proximal	77	1	1	4	-	58	13	-
Paresia MMII distal	74	1	1	4	-	56	12	-
Dificuldade mastigação	52	-	-	2	-	42	6	2
Dispnéia	16	1	1	1		11	1	1
Mialgia	24	-	1	-	-	20	3	-
Número de casos		1	3	5	19	99	23	3

Os achados do exame neurológico dos pacientes com miastenia grave na primeira consulta destacam a avaliação dos músculos oculares, faciais, bulbares e extremidades. As alterações encontradas são limitadas ao sistema motor, com menor comprometimento dos reflexos, trofismo e tônus.

Têm frequências altas ptose palpebral, paresia da musculatura ocular e fácies miastênica. Os músculos dos membros superiores e inferiores proximal e distal têm déficit importante, mas sem diferenças entre si. A musculatura cervical e a bulbar, inclusive facial, expressas em diparesia facial, estão comprometidas com índices elevados. Atrofia muscular, hipotonia, reflexos diminuídos ou ausentes foram encontrados, em pelo menos, 1/5 dos pacientes. A língua trissulcada foi vista em pequenos percentuais.

Os dados relacionam maior envolvimento na musculatura da faringe e cervical nas mulheres além dos músculos das extremidades. A forma ocular não apresentou sinais e sintomas decorrentes do envolvimento muscular generalizado. Fasciculações foram encontradas em pacientes de formas juvenil/adulto e com idade acima de 50 anos.

A distribuição dos achados do exame neurológico na consulta inicial por formas clínicas não traz outras informações, além do encontrado nos sinais e sintomas evolutivos (Tabela 2).

Os 153 pacientes ficaram distribuídos, segundo a Escala de Osseman modificada, nas formas clínicas com grau menos severo, na avaliação da primeira consulta (generalizado leve e moderado), variando entre 100% na neonatal e congênita a 82,7% na juvenil/adulto. Nas formas com timoma generalizado moderado a agudo fulminante, com 100%. Por ocasião da última avaliação, o grupo progrediu para a normalidade, sintomas oculares apenas ou generalizado leve, em 92,8%, sendo 41,8% normais; 13,1 sinais e sintomas oculares e generalizado (37,9%). Nos pacientes com idade

Tabela 2. Exame neurológico na consulta inicial.

Sinais e sintomas	Presença	Neonatal	Congênita		Ocular	Juvenil/ Adulto	>50 anos	Timoma
			Familiar	Esporádica				
Ptose	125	1	3	4	15	78	21	3
Paresia musculatura ocular	101	-	3	3	15	66	12	2
Paresia musculos bulbares	38	-	-	-	-	32	4	2
Paresia musculos cervicais	66	-	1	1	-	52	11	1
Paresia MMSS proximal	106	1	3	5	-	78	17	2
Paresia MMSS distal	95	1	3	5	-	68	16	2
Paresia MMII proximal	101	1	2	5	-	73	18	2
Paresia MMII distal	89	1	2	5	-	64	15	2
Atrofia muscular	23	-	3	2	-	14	4	-
Fasciculações	3	-	-	-	-	1	2	-
Arreflexia	6	-	1	1	-	3	1	-
Hiporreflexia	22	1	-	1	-	15	5	-
Língua trissulcada	5	-	-	-	-	5	-	-
Hipotonia	33	1	2	3	-	23	4	-
Facies miastênica	93	-	3	4	7	64	12	3
Diparesia facial	18	-	-	-	-	12	6	-

Tabela 3. Distribuição dos pacientes segundo a escala de Osserman.

Grau	Casos	Neonatal	Congênita		Ocular	Juvenil/ Adulto	<50 anos	Timoma	
			Familiar	Esporádica					
O	A/F	5/64	0/1	-	0/1	2/132	3/37	0/12	-
I	A/F	25/20	-	0/2	-	17/6	7/9	1/2	0/1
IIA	A/F	62/58	-	2/1	3/4	-	45/47	12/6	-
IIB	A/F	52/5	1/0	1/0	2/0	-	37/5	9/0	2/1
III	A/F	6/2	-	-	-	-	5/0	0/1	2/1
IV	A/F	3/4	-	-	-	-	2/2	1/2	0/1
Total		153	1	3	5	19	98	23	4

A, primeira avaliação; F, avaliação final.

acima de 50 anos houve 86,7% nas condições citadas anteriormente, com 52,1% assintomáticos, sendo generalizado 26,0%. Apenas 12,9% evoluíram para formas agudas fulminantes e severa tardia. Os miastênicos portadores de timoma evoluíram 33,3% com comprometimento final ocular e 33,3% para tardia severa. Os pacientes de formas congênitas apresentaram grau generalizado leve a moderado (100%) na primeira avaliação e 100% com sintomas apenas oculares e generalizados leve, no caso do subgrupo familiar, e 80% esporádico. Nestes, 20% estavam sem sintomas (Tabela 3).

Quando avaliado pela Escala de Niakan modificada, o grupo total na observação da primeira consulta pode ser classificado como controlado, compensados e controle parcial na sua maior parte (90,8%), variando de 86,7% na forma juvenil/adulto, 100% nas formas neonatal e congênitas. Um doente de forma ocular quando examinado já se encontrava em remissão. Os mais comprometidos foram aqueles com timoma em controle parcial e precário (100%). Na avaliação final apresentaram remissão, controlado e compensado 50,3% dos atingidos: doentes com formas ocular 78,9%; juvenil/adulto 42,4%; idade acima de 50 anos 60,8%; e timoma 33,3%. Quando somados àqueles com controle parcial, ocorreram na forma ocular 100% dos doentes, juvenil/adulto 98,9%, acima de 50 anos 82,6% e somente 33,3% no grupo com timoma. Doentes em controle precário e óbitos atingiram 17,3% para aqueles com mais de 50 anos e 66,6% com timoma. A miastenia grave congênita familiar e a esporádica tiveram avaliação inicial de 100% compensado ou controle parcial. Na avaliação final foram observados 100% compensado e controle parcial para os casos familiar e 60% para os esporádicos, com um doente assintomático, sem medicação, e um óbito (Tabela 4).

DISCUSSÃO

Na série estudada, a idade dos sintomas iniciais variou da primeira à oitava década, com média de 29,5 anos, sendo o pico de ocorrência para o sexo masculino entre os 20 e 35 anos (44,8%) e feminino entre os 15 e 30 anos (45,2 anos). No total, as mulheres foram mais comprometidas do que os homens, numa proporção de 2.1:1.

A maioria dos autores relata que a doença pode ter início em qualquer idade, desde recém-nascidos até indivíduos com mais de 70 anos^{2-4,6,8,10,12-15,20,23,24,26,27,43}. Assis estudou 372 pacientes com média de idade de 23 anos para sexo feminino e 30 anos para o masculino¹. Para Osserman e Genkins, as mulheres têm pico de ocorrência na terceira década e os homens na sexta ou sétima décadas de vida⁹. Grob e seus colaboradores encontraram média de idade de início da doença aos 28 anos para o sexo feminino, predominando na infância e adultos jovens, e para o sexo masculino aos 42 anos, com predomínio de idade acima de 50 anos⁴⁴. No estudo de Simpson, a média de idade no início da doença foi 26 anos para as mulheres e 31 para os homens²⁰.

Tabela 4. Distribuição dos pacientes segundo a escala de niakan modificada.

Classificação	Total	Neonatal	Congênita		Ocular	Juvenil/ Adulto	> 50 anos	Timoma
			Familiar	Esporádica				
Remissão	A/F 01/39	0/1	-	0/1	1/11	0/20	0/6	-
Controlado	A/F 12/33	-	0/1	-	4/4	7/20	1/7	0/1
Compensado	A/F 46/05	-	1/0	3/2	9/0	26/2	6/1	1/0
Controle Parcial	A/F 81/68	1/0	2/2	2/1	5/4	53/55	16/5	2/0
Controle Precário	A/F 13/2	-	-	-	-	12/0	0/1	1/1
Óbito	6	-	-	1	-	1	3	1
Casos	153	1	3	5	19	98	23	4

A, primeira avaliação; F, avaliação final.

Os dados do presente estudo coincidem com os dos autores mencionados com relação à média geral de idade, o que não ocorre com a média de idade entre os homens, havendo nítido predomínio a partir da quarta e quinta décadas. Acredita-se que esse fato seja próprio dessas amostras.

O aspecto característico da miastenia grave é a variabilidade no déficit motor em um ou mais músculos, mas do que uma paresia universal e simétrica. Tal fato tem mudanças a cada dia e flutuação no curso diário, melhorando com repouso e com anticolinesterásicos^{1-10,12,16,20}.

Na amostra estudada, os principais sinais e sintomas foram ptose palpebral, diplopia, comprometimento da musculatura bulbar, paresia dos músculos cervicais e extremidades. O comprometimento dos músculos mastigatórios também foi expressivo. Uma queixa subjetiva importante foi a astenia, definida como sensação de fadiga ou cansaço generalizado e inexplicável. Os percentuais de pacientes comprometidos estão ao lado do déficit da musculatura ocular e acima daqueles do déficit de força objetivo. Atrofia muscular, alterações de reflexos, principalmente hiporeflexia, hipotonia e paralisia de cordas vocais ocorreram em menos de 20%. O fácies miastênico, encontrado na maioria dos doentes, é causado pela fraqueza dos músculos faciais. A língua trissulcada descrita por Wilson em 1955 tem baixos índices³. A monografia clássica de Osseman estudou 325 pacientes, mostrando como achados iniciais, paresia da musculatura ocular (com diplopia e ptose), bulbar e de extremidades, apresentando percentuais um pouco acima ou abaixo de 50%^{1,9}. Na revisão de Osseman e Genkins, totalizando acima de 1200 pacientes, a diplopia e a ptose uni ou bilateral destacaram-se como queixas inicial e evolutiva mais frequentes. Os músculos bulbares, mastigatórios e a musculatura cervical tiveram frequência menor⁹. Tem sido descrito que o envolvimento da musculatura extra-ocular, destacando diplopia e/ou ptose, é mais frequente e pode ser observado na metade dos casos durante a apresentação e na sua maior parte durante a evolução da doença^{2,4,5,8,16}. Assis estudou 372 pacientes, sendo a diplopia isolada, acompanhada ou seguida de ptose unilateral, a manifestação clínica inicial mais frequente, vindo após ptose uni ou bilateral. Quando somados a outros músculos, tem-se 86,8% de envolvimento. A musculatura ocular isolada representou baixos percentuais nesse grupo¹. Werneck e Teive encontraram na sua casuística valores que variaram no início doença e por ocasião do primeiro exame neurológico. Ptose palpebral, diplopia, disfagia, paresia nos membros superiores e inferiores e astenia generalizada estavam presentes em mais 60% dos pacientes¹².

Os primeiros sinais e sintomas e os achados de exame neurológico encontrados neste estudo estão próximos aos relatados na literatura pesquisada, com exceção daqueles do estudo inicial de Osseman que descreveu valores baixos quando considerou a musculatura extra-ocular. Esse autor

não esclareceu sobre o tempo de duração da doença quando seus doentes foram examinados. Em relação à queixa subjetiva de astenia ou fadiga concorda-se com Lisak quando afirma se tratar de queixa raramente isolada ou como sintoma maior¹⁶. A presença de fasciculações em alguns miastênicos foi interpretada como decorrente do uso de anticolinesterásicos.

Na classificação proposta por Osserman em 1958 e modificada por Osserman e Genkins em 1971⁹, os nossos pacientes foram situados na sua maior parte nos Grupos IIA e IIB, ou seja, leve e moderadamente severo. O Grupo I, miastenia ocular, compreendeu menos de 20%. Nos Grupos III e IV, aguda fulminante e generalizada severa tardia, encontrou-se a menor parte dos doentes. Por fim, no Grupo 0, ou seja, assintomáticos, isto é, pacientes que apresentavam queixas sugestivas da doença, mas na avaliação apresentavam-se sem sintomas.

O estudo de Osserman e Genkins⁹, uma extensa revisão de 20 anos, compreendendo 1230 pacientes, apresentou nos Grupos I, IIA e IIB dois terços dos pacientes e o restante nos grupos III e IV e juvenil. Nessa época, esses autores consideravam as crianças e os adolescentes num grupo a parte. No estudo de Assis¹, foram estudados 374 casos, sendo a metade nos grupos I, IA e IIB. Destacou-se percentual muito pequeno no Grupo I. Em Werneck e Teive¹², tem-se apenas pequena parte de casos nos grupos III e IV.

Este estudo, quando comparado aos dos autores citados, apresenta diferenças nos percentuais, mas não na seqüência de comprometimento. Em relação aos grupos I e IIA houve coincidência com Assis, mas diferiu nos grupos I, III e IV, nos quais os percentuais da forma ocular predominantemente são menores e das formas mais severas aguda e crônica mais elevados¹. Acredita-se que essas diferenças se devam ao tempo no qual os pacientes foram avaliados, bem como critérios mais rígidos para classificar a forma ocular.

Em conclusão, na amostra estudada, a ocorrência da miastenia grave teve predomínio do sexo feminino (68,0%) com idade média de 29,5 anos, sendo a forma auto-imne adquirida a mais frequente, com comprometimento muscular generalizado, porém o envolvimento da musculatura ocular com ptose e diplopia foram os mais constantes sinais e sintomas.

REFERÊNCIAS

1. Assis JL. Aspectos clínicos. In Assis JL (ed) Miastenia grave. São Paulo: Sarvier; 1990:7-36.
2. Drachman DB. Myasthenia gravis. N Engl J Med 1994;330:1797-1810.
3. Engel AG. Acquired autoimmune myasthenia gravis. In Engel AG, Franzini-Armstrong C (ed) Myology: basic and clinical. New York: McGraw Hill, 1994:1769-1797.
4. Hopkins LC. Clinical features of myasthenia gravis. Neurol Clin 1994;12:243-261.
5. Kaminski HJ, Maa E, Spiegel P, Ruff RL. Why are eye muscles frequently involved in myasthenia gravis? Neurology 1990;40:1663-1669.
6. Linton DM, Philcox D. Myasthenia gravis. Dis Mon 1990;11:597-637.
7. Lisak RP, Barchi RL. Myasthenia gravis. Philadelphia: Saunders; 1982:5-36.
8. Oosterhuis HJGV. Myasthenia gravis. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1984:21-50.
9. Osserman KR, Genkins G. Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1200 patients. Mt Sinai J Med 1971;38:497-537.
10. Rowland LP. Myasthenia gravis. In Goldensohn ES, Appel SH (eds). Scientific approaches to clinical neurology. Philadelphia: Lea & Febiger; 1977:1518-1554.
11. Simpson JA. Myasthenia gravis. Practitioner 1982;226:1045-1050.
12. Werneck LC, Teive HAG. Miastenia grave: avaliação clínica e terapêutica de 55 casos. Arq Neuropsiquiatr 1987;45:379-390.
13. Andrews PI, Massey JM, Howard JR, JF, Sanders DB. Race, sex, and puberty influence onset, severity, and outcome in juvenile myasthenia gravis. Neurology 1994;44:1208-1214.
14. Barlow JL. Neonatal myasthenia gravis. Am J Dis Child 1981; 135:209-216.
15. Engel AG. Congenital Myasthenic Syndrome. Neurol Clin 1994;12:401-437.
16. Lisak RP. The clinical limits of myasthenia gravis and differential diagnosis. Neurology 1997; 48 Suppl 5:S36-S39
17. Marchiori PE. Identificação e significado de elementos imunológicos e morfológicos na miastenia grave: valor diagnóstico para o timoma Tese.. Faculdade de Medicina-Universidade de São Paulo, São Paulo 1987.
18. Namba T, Brunner NG, Brown SB, Murguruma M, Grob D. Familial myasthenia gravis: report of 27 patients in 12 families and review of 164 patients in 73 families. Arch Neurol 1971;25:49-60
19. Seybold ME, Lindstrom JM. Myasthenia gravis in infancy. Neurology 1981;31:476-480.
20. Simpson JA. Myasthenia gravis: a new hypothesis. Scott Med J 1960;5:419-436.

21. Christenswn JL, Jensen TS, Tsiropoulos I, Sorensen T, Kjaer M, Hojer-Pedersen E, et al. Incidence and prevalence of myasthenia gravis in Western Denmark: 1975 to 1989. *Neurology* 1993;43:1779-1783.
22. D'Alessandro R, Granieri E, Benassi G, Tola MR, Casmiro M, Mazzanti B, et al. Comparative study on the prevalence of myasthenia gravis in the provinces of Bologna and Ferrara, Italy. *Acta Neurol Scand* 1991;83:83-88.
23. Gigheddu M, Puggioni G, Sanna G, Tamburini G, Marrosu F, Rachele ME, et al. Epidemiological study of myasthenia gravis in Sardinia, Italy (1958-1986). *Acta Neurol Scand* 1989;79:326-333.
24. Phillips LH II, Torner JC, Anderson MS, et al. The epidemiology of myasthenia gravis in central and western Virginia. *Neurology* 1992;42:1888-1893.
25. Phillips LH II. The epidemiology of myasthenia gravis. *Neurol Clin* 1994;12:263-271.
26. Somnier FE, Keiding N, Paulson OB. Epidemiology of myasthenia gravis in Denmark: a longitudinal and comprehensive population survey. *Arch Neurol* 1991;48:733-739.
27. Donaldson DH, Asher M, Horan S, Rutherford RB, Ringel SP. The relationship of age to outcome in myasthenia gravis. *Neurology* 1990;40:786-790.
28. Kaminski HJ, Fenstermaker RA, Abdul-Karrim FW, Clayman J, Ruff RL. Acetylcholine receptor subunit gene expression in thymic tissue. *Muscle Nerve* 1993;16:1332-1337.
29. Lindstrom J, Shelton D, Fujii I. Myasthenia gravis. *Adv Immunol* 1988;42:233-284.
30. Maselli RA, Richman DP, Wollmann RL. Inflammation at the neuromuscular junction in myasthenia gravis. *Neurology* 1991;41:1497-1504.
31. Newson-Davis J, Vincent AC, Wilcox HNA. Autoimmune disorders of the myoneuromuscular junction. In Lachmann PJ, Peters K, Rosen FS, Walport MJ (eds). *Clinical aspects of immunology*. Boston: Blackwell, 1993:2091-2111
32. Patrick J, Lindstrom JM. Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science* 1973;180:871-882.
33. Richman DP, Agius MA. Acquired myasthenia gravis: Immunopathology. *Neurol Clin* 1994; 12:273-284.
34. Nastuk NL, Plescia O, Osserman KE. Changes in serum complement activity in patients with myasthenia gravis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1960;105:177-184.
35. Strauss AJL, Seegal BC, Hsu KC, Burkhol-Der PM, Nastyk, WC, Osserman KE. Immunofluorescence demonstration of a muscle binding complement serum globulin fraction in myasthenia gravis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1960;105:184-191.
36. Limburg PC, The TH, Hummel-Tappel E, Oosterhuis HJGH. Anti-acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis: I. Relation to clinical parameters in 250 patients. *J Neurol Sci* 1983;58:357-370.
37. Lopate G, Pestronk A. Autoimmune myasthenia gravis. *Hosp Pract* 1992;15:109-131.
38. Somnier FE. Clinical implementation of anti-acetylcholine receptor antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:496-504.
39. Kennel PF, Poindron P, Warter JM, Forteneau P. Alpha-bungarotoxin sensitization in experimental autoimmune myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1993;16:461-465.
40. Mozes E, Brocke S, Fricke H, Dayan M, Shoenfeld Y, Mendlovic S. New experimental autoimmune models. *Ir J Med Sci* 1989;25:692-695.
41. Tuma MFF. Miastenia grave induzida em animais por gamaglobulina de pacientes miastênicos: estudo clínico e eletrofisiologia em preparação neuromuscular Tese: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, 1990.
42. Niakan E, Haratti Y, Rolak LA. Immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 1986;43:155-156.
43. Werneck LC, Moreira PM. Miastenia grave: tratamento clínico x cirúrgico. *Arq Neuropsiquiatr* 1991;49:409-417.
44. Grob D, Brunner NG, Namba T. The natural course of myasthenia gravis and effect of therapeutic measures. *Ann N Y Acad Sci* 1981;377:652-669.