

# Müasteenia

Liis Sabre<sup>1</sup>, Maarika Liik<sup>2</sup>

Eesti Arst 2020;  
99(6):368–373

Saabunud toimetusse:  
23.09.2019  
Avaldamiseks vastu võetud:  
11.03.2020  
Avaldatud internetis:  
25.06.2020

<sup>1</sup> Tartu Ülikooli närvikliinik,  
<sup>2</sup> Uppsala Ülikooli  
neuroteaduste osakond

Kirjavahetajaautor:  
Liis Sabre  
liis.sabre@ut.ee

Võtmesõnad:  
müasteenia, atsetüülkoliini  
retseptorid, autoimmuun-  
sus, antikehad (AChR, MuSK,  
LRP4)

Neuromuskulaarsetest ülekandehäiretest rääkides kasutame sageli üldist terminit müasteenia. Haigus, mida enamasti silmas peetakse, on autoimmuunne *myasthenia gravis* (MG), aga neuromuskulaarsete ülekandehäirete hulka kuuluvad ka autoimmuunse geneesiga Lamberti-Eatoni müasteeniline sündroom, kaasasündinud müasteenilised sündroomid ning toksilisel põhjusel tekkinud neuromuskulaarse ülekande häired. MG on omandatud haigus, mida põhjustavad neuromuskulaarse ühenduse vastased autoantikehad. MG korral häirub närvisignaali ülekanne närvilt lihasele ja haigus avaldub muutliku lihasnõrkuse ning lihasväsimusena. Diagnoosimisel on tähtis kliiniline pilt, mida peaksid kinnitama elektrofüsioloogilised uuringud ning antikehade esinemine veres. Sõltuvalt haigust põhjustavatest antikehadest, patsiendi vanusest või kliinilisest pildist jaotatakse haigus alaklassidesse. Ravi on kergema MG avalduse korral sümptomaatiline, kuid enamasti on vajalik ka immuunmoduleeriv ravi.

Kõige sagedasemaks neuromuskulaarset ülekandehäiret põhjustavaks haiguseks on müasteenia ehk *myasthenia gravis* (MG), kuigi teiste haigustega koos liigitub see harva esinevaks autoimmuunseks haiguseks. Neuromuskulaarsete ülekandehäirete hulka kuuluvad veel samuti autoimmuunse geneesiga Lamberti-Eatoni müasteeniline sündroom, kaasasündinud müasteenilised sündroomid ning toksilisel põhjusel tekkinud neuromuskulaarse ülekande häired (1). Nimetus *myasthenia gravis* (MG) tuleb kreeka ja ladina keelest, kus *myasthenia* (kr) tähendab lihasnõrkust ning *gravis* (ld) märgib rasket kulgu. Viimane lisati haiguse nimetusse seetõttu, et selle diagnoosiga patsientide suremus oli varem väga suur. Diagnoosile lisatud „*gravis*“ on praegusel ajal eksitav, sest õige raviga on võimalik patsientide elukvaliteeti säilitada ning immuunteraapia on viinud suremuse minimaalseks.

1895. aastal nime saanud haigust on kirjeldanud juba Thomas Willis 17. sajandi teises pooles ning enne MG nimetust teati sarnase sümptomaatikaga haigust ka kui Erbi-Goldflami sümptomite kogumit (2). Kuigi Friedrich Jolly andis haigusele tänapäevani kasutusel oleva nime ja kirjeldas selle haigusega patsientide lihaste vastust elektrilisele stimulatsioonile, algas tegelik patsientide ravi Mary Walkeri määratud füsostigmiiniga alles 40 aastat hiljem, 1930ndatel (3). Walker leidis, et MG-patsientide kaebused sarnanesid kuraaremürgistu-

sega ning manustas oma patsiendile koliinesterasaasi inhibiitorit füsostigmiini, misjärel patsiendi kaebused leevenesid. Tuumuse rolli üle MG patogeneesis on samuti kaua arutletud ning arvamused olid vastuolulised kuni 2016. aastani (4). MG ravisoovitustesse lisati 1970ndatel prednisoloon ja asatiopriin, kui Patrik ja Lindstrom olid välja selgitanud haiguse autoimmuunse olemuse (5).

## ETIOLOOGIA JA PATOGENEES

MG on omandatud haigus, mis häirib neuromuskulaarse sünapsi tööd (vt joonis 1). MG korral esinevad 85%-l juhtudest atsetüülkoliini retseptori (*acetylcholine receptor*, AChR) vastased antikehad. Need antikehad on oluliselt harvem leitavad MG silmavormi korral (kuni 50%) (6) (7). AChR-vastased antikehad takistavad närvisignaali ülekannet lihasele, sest seostuvad lihasmembraani postsünaptilise AChR-iga. Vallandub kaskaad, kus aktiveerub komplemendi süsteem, AChR-i hulk väheneb, osa AChR-ide atsetüülkoliini siduv piirkond membraanil blokeeritakse ja postsünaptiline membraan kaotab oma voldilisuse ning lameneb. Nende protsesside tulemusena häirub signaali ülekanne närvilt lihasele.

Antikehadest on tähtsad ja kliiniliselt määratavad ka lihasespetsiifilise türoosiinkinaasi (*muscle-specific kinase*, MuSK) retseptori vastased antikehad, mida leidub 5–8%-l kõigist MG-patsientidest (8). MuSK-vastaste antikehadega patsiente esineb enam Lõuna-Euroopa riikides ning ka haiguse

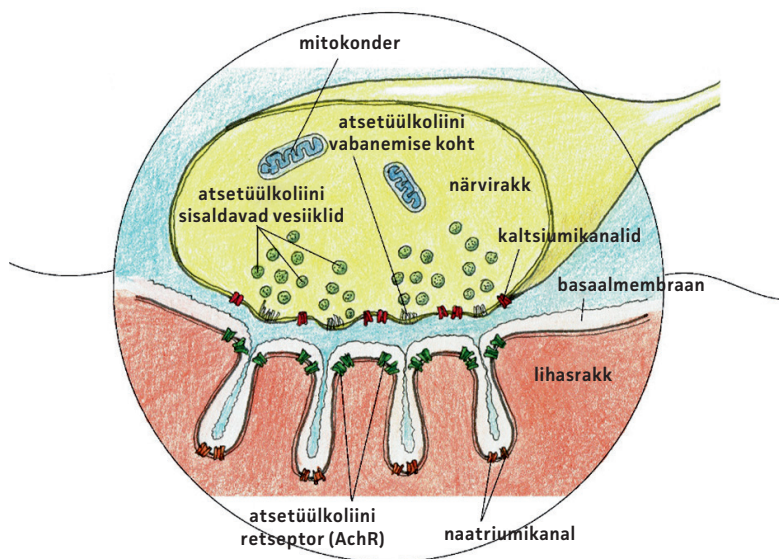
kliiniline pilt on atsetüülkoliini retseptori vastaste antikehadega MGst veidi erinev. Ka MuSK-vastaste antikehadega MG-patsiendid on enamasti naised, aga haaratud on enam bulbaarsed lihased ning erinevalt AChR-vastaste antikehadega MGst ei esine päeva jooksul olulist lihasjõu muutust (8). Väikse tihedusega lipoproteiini retseptoriga seotud proteiin-4 (*low-density lipoprotein receptor-related protein 4, LRP-4*) avastati paar aastat pärast MuSK antikehade kirjeldamist. Neid antikehasid on leitud kuni 3%-l MG-patsientidest (9). Siiski on väike protsent seronegatiivseid MG-patsiente, kellel ei leita eespool mainitud antikehasid. See rühm on küllaltki heterogeenne, andes märku, et haiguse olemus on praegu osaliselt veel ebaselge (10).

Omandatud müasteeniline sündroom on ka Lamberti-Eatoni sündroom (LEMS), kus antikehad tekivad presünaptilise voltaažist sõltuva kaltsiumikanali vastu ning 50–60%-l juhtudest on põhjuseks kasvaja haigus. Samuti ei tohi unustada botulismi, mille korral *Clostridium botulinum*'i toksiin ründab neuromuskulaarse ühenduse presünaptilist osa. Tuleb mainida ka kaasasündinud müasteenilisi sündroome, kus muutunud võivad olla erinevad neuromuskulaarse ühenduse valgud, mistõttu on ülekanne häiritud. Omandatud MG eristamine kaasasündinud müasteenilisest sündroomist võib olla keeruline ning diagnoosimiseks on vaja lihasbiopsiat ja geneetilist uuringut (11).

MG üldine levimus suureneb. Hiljutises läbilõikeuuringus, milles võrreldi Eesti ja Rootsi MG-patsiente, ei leitud levimuses olulist erinevust (Eestis 172,6 (95% usaldusvahemik 131,1–214,1) juhtu ja Rootsis 148,1 juhtu (95% usaldusvahemik 10,8–185,3) miljoni inimaasta kohta) (12), kuid mõlemas riigis on levimus suurenenud (13, 14). Huvitavaks osutus, et Eesti patsiendid hindasid oma vaimset ja füüsilist seisundit oluliselt halvemaks kui objektiivselt sarnase kliinilise leiuga Rootsi MG-patsiendid (12). Samast uuringust selgus ka, et MG on Eestis ülediagnoositud, sest paljudel patsientidel puuduvad autoantikehad ja neurofüsioloogiliselt kinnitatud diagnoos (12, 15).

## KLIINILINE AVALDUS

Tüüpiline müasteenia avaldub lihasnõrkuse ja lihasväsimusena, mis on päeva jooksul väga muutlik ning leeveneb puhates. Võimalikud haiguse vallandajad ja süvendajad on



Autor: Maarika Liik

**Joonis 1.** Neuromuskulaarne sünaps. Aktsioonipotentsiaal presünaptilises närvilõpmes põhjustab voltaažist sõltuvate kaltsiumikanalite avanemise ning atsetüülkoliin vabaneb sünaptilisse pilusse. Atsetüülkoliin seostub postsünaptiliselt atsetüülkoliini retseptoritega, mis põhjustavad naatriumikanalite avanemise, ja lihaskiu lõpp-plaadil vallandub aktsioonipotentsiaal.

**Tabel 1.** Müasteenia vallandajad või haiguse süvendajad

Kõrge temperatuur
Kirurgiline sekkumine
Immuniseerimine
Emotsionaalne stress
Infektsioon
Rasedus või sünnitusjärgne periood
Teise kroonilise haiguse progresseerumine
<b>Mõned ravimid:</b>
• botulismitoksiin
• D-penitsillamiin
• aminoglükosiidid
• kinoloonid
• veenisisesi manustatud magneesium
• depolariseerivad neuromuskulaarsed lihasrelaksandid

näiteks stress, infektsioon, operatsioon, aga ka mõned ravimid (vt tabel 1). Sageli on esimesed kaebused kahelinägemine ja silmalau allavaje ehk ptoos. Kuni 15%-l võibki haigus jääda silmavormiks, kuid suuremal osal lisanduvad järgneva kahe aasta jooksul uued sümptomid ja haigus generaliseerub

(16). Nõrkus on enam väljendunud jäsemete proksimaalsetes lihastes, sageli tekib ka bulbaarsete lihaste haaratus neelamisraskuse, miimiliste lihaste nõrkuse või isegi hingamispuudulikkusena. Kui silmalihaste haaratus on enamasti asümmeetriline, siis jäsemed on nõrgad mõlemal pool. Oluline on see, et nõrkusega ei kaasne tundlikkushäiret. Ebamäärase väsimuse korral pole põhjust esmajärjekorras mõelda müasteenia (9).

## MÜASTEENIA ALAKLASSID

Sõltuvalt haigust põhjustavatest antikehadest, patsiendi vanusest või kliinilisest pildist jaotatakse haigus alaklassidesse. MGd saab klassifitseerida erinevalt. Kõige sagedamini jaotatakse haigus selle järgi, mis vanuses tekivad sümptomid ja millised on verest leitavad antikehad (vt tabel 2).

Üldiselt esineb MGd enam nooremas eas naistel. Varase algusega MGga on definitiooni alusel tegemist juhul, kui patsient on sümptomite tekkel noorem kui 50aastane. Siia alaklassi kuuluvatel patsientidel esineb sageli AChR-vastaseid antikehasid ning samuti harknäärme ehk tüümuse hüperplaasia. Hiljutine rahvusvaheline juhuslikustatud uuring näitas, et just selle alaklassi patsientidel on tümektoomia näidustatud (4). Hilise algusega MG esineb sagedamini meestel, ka siin on suurel osal veres AChR-vastased antikehad, kuid tümektoomia on näidustatud vaid tüümuse kasvaja ehk tümoomi olemasolu korral (17).

MuSK-vastaste antikehadega MG korral on sagedamini patsiendid naised ja sümptomid piirduvad bulbaarsete lihaste häirega.

Tümektoomia pole neil näidustatud ning tavaline sümptomaatiline ravim püridos-tigmiin kaebusi oluliselt ei leevenda, aga kõrvaltoimeid tekib enam (8, 18).

Seronegatiivse MG korral on sümptomid tavaliselt tagasihoidlikumad ning selles haigete rühmas tuleb enam mõelda teiste võimalike haiguste peale (vt tabel 3).

## DIAGNOOSIMINE

MG diagnoosimisel on esmatähtis iseloomuliku kliinilise pildi äratundmine, mida peaksid kinnitama elektrofüsioloogilised uuringud ning antikehade esinemine (18–22). Varem oli diagnoosimisel kasutusel lühitoimelise atsetüülkoliinesteraasi inhibiitori edrofooniumi toime hindamine lihasjõu parandamiseks, kuid seoses ohtlike kõrvaltoimetega (bradükardia, hüpotensioon) ja praeguste paremate võimaluste tõttu pole see enam soovitatav (22). Küll aga on lihtne ja kiiresti hinnatav nn jääkotikatse, mille puhul paikne külma aplitseerimine vähendab ptoosiga väljenduva haigusvormi korral oluliselt silmalau allavajet (23, 24). Neurofüsioloogiliselt on MG diagnoosimiseks kasutusel korduv närvistimulatsioon ning veelgi tundlikum üksikuu müograafia – mõlemad diagnostilised meetodid aitavad kinnitada neuromuskulaarse ülekande häiret, kuid pole haiguspetsiifilised. LEMSi ja botulismi aitab MGst või kaasasündinud müasteenilisest sündroomist eristada korduv närvistimulatsioon (10).

Antikehadest on Eestis vereseerumist määratavad AChR-i antikehad (Tartu Ülikooli Kliinikum, ensüüm-immuunsorptsiooni meetod (ELISA), referentspiir  $\geq 0,45$  nmol/l – positiivne) ja MuSK antikehad (Põhja-Eesti Regionaalhaiglas, ELISA, referentsväärtus  $> 0,4$  U/ml). Samas aga ei korreleeru antikehade sisaldus haiguse raskusega ega aita prognoosida edasist kulgu. Seetõttu käivad praegu teadusuuringud uute biomarkerite leidmiseks (25).

## Tabel 3. Müasteenia võimalikud diferentsiaaldiagnoosid

Motoneuroni haigus
Müopaatia
Botulism
Hüpertüreos
Ajutüve või kraniaalnärvide haigusseisund
Lamberti-Eatoni müasteeniline sündroom

Tabel 2. Müasteenia alarühmad

Haiguse algus	Varase algusega MG, < 50 aasta Hilise algusega MG, > 50 aasta
Autoantikehad	Atsetüülkoliini retseptori vastased antikehad MuSK retseptori vastased antikehad LRP-4 vastased antikehad Seronegatiivne MG
Haaratud lihased	MG silmavorm Generaliseerunud MG
Tüümuse patoloogia	Follikulaarne hüperplaasia Tümoom Tüümuse atroofia

MG – *myasthenia gravis*, MuSK – lihasespetsiifiline türosiinkinaas; LRP-4 – väikse tihedusega lipoproteiini retseptoriga seotud proteiin-4

MikroRNA (miRNA) uuringud on olnud siiani paljulubavad. miRNA on lühike endogeenne mittekodeeriv RNA molekul, mis mõjutab negatiivselt valkude sünteesi vastava mRNA blokeerimise või hävitamise teel (26). Vereringes olevad miRNAd täidavad enamiku biomarkerite nõudmisi: nad on kergesti kättesaadavad, stabiilsed, määramine pole kulukas ning nende düsregulatsioon seostub paljude haigustega (näiteks kasvaja, erinevad autoimmuunsed haigused). Omandatud MG biomarkeritest on leitud miR-150-5p, miR-21-5p ja miR-30e-5p, mis sobivad haiguse kulgu kirjeldama, näiteks viitama MG silmavormi generaliseerumisele (27, 28) või ennustama ravivastust, sh viitavad tümektoomiajärgsele kliinilisele paranemisele (29).

MG korral on diferentsiaaldiagnoosidena võimalik mõelda ainult vähestele haigustele. Tabelis 3 on näidatud haigused, mis võivad sarnaneda MGga.

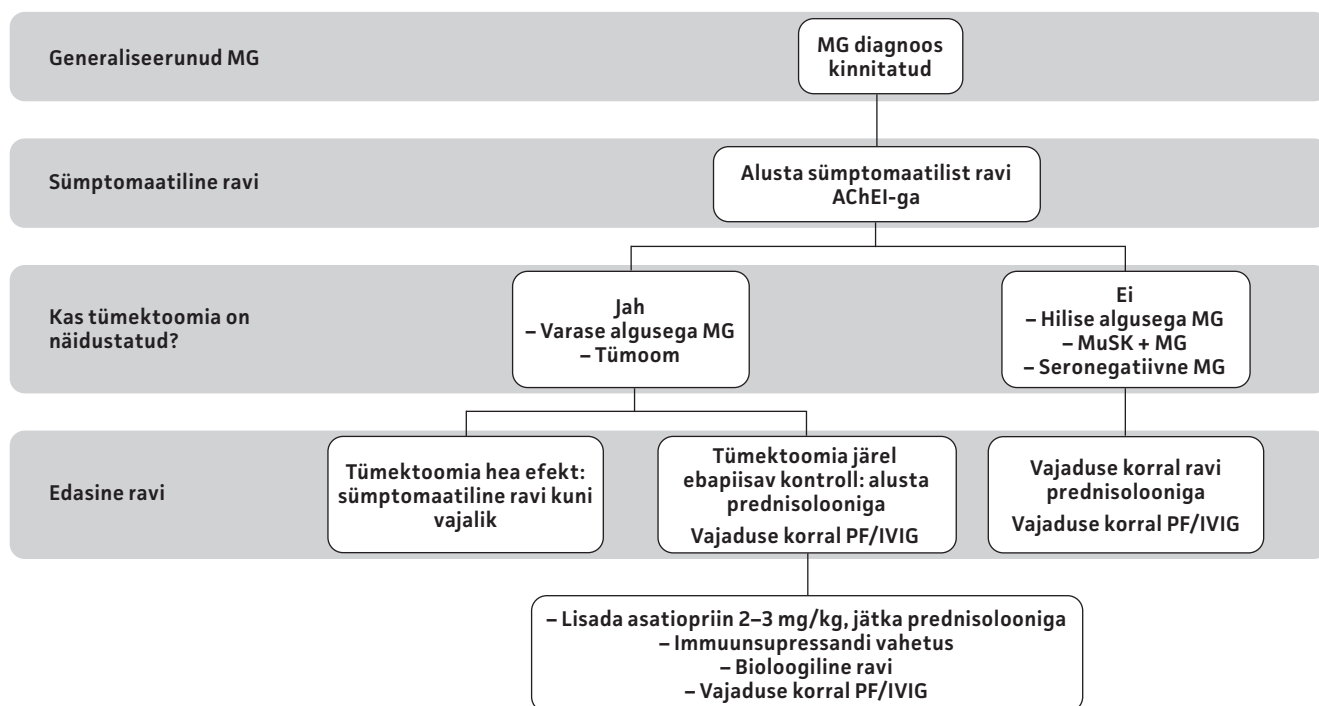
### RAVI

MG ravi jaguneb sümptomaatiliseks ja immuunmoduleerivaks. Sümptomaatiliste ravimite alla kuuluvad koliinesteraasi inhibiitorid (püridostigmiin), mis aga

põhjustavad kõrvaltoimeid (kõhulahtisus, suurenenud süljeeritus, liigne higistamine, bradükardia), mille vältimiseks ei tohiks päevane annus ületada 360 mg (30). Suuremate annuste korral on oht kolinerģilise kriisi tekkeks, mille sümptomaatika sarnaneb müasteenilise kriisiga ning on sellest eristatav elektroneurograafilise uuringuga. Sümptomaatilise raviga ei ole võimalik autoimmuunset protsessi pidurdada ning enamik patsientidest vajab immuunteraapiat, mis viiks haiguse remissiooni. Glükokortikoidid parandavad 80%-l MG-patsientidest seisundit umbes kahe nädalaga (31).

Nii ravitoime kui ka kõrvaltoimed sõltuvad annusest. Prednisolooni annus on enamasti 0,75–1,5 mg/kg ja annust suurendatakse aeglaselt, suur osa eksperte soovitab kõrvaltoimete vältimiseks ülepäeviti tarvitamist, kuigi arvamusi on erinevaid (17). Minimaalse kliinilise avalduse saavutamisel hakatakse annust aeglaselt vähendada, püüdes jääda väikseima annuse juurde, mis kontrolliks haigust ja annaks minimaalselt kõrvaltoimeid.

Patsientidel, kellel on glükokortikosteroidide kasutamine vastunäidustatud, on



MG – myasthenia gravis, MuSK – lihasespetsiifiline retseptor-türosiinkinaas; AChEI – atsetüülkoliini esteraasi inhibiitor; PF/IVIG – plasmaferees / immuunglobuliinide veenisine ülekanne

Joonis 2. Müasteenia ravisoovitused.



teiseks võimaluseks ravi mittesteroidsete immuunsupressantidega, nagu asatiopriin, mükofenolaat-mofetiil, tsüklosporiin, takroliimus (FK-506) või metotreksaat. Eri riikide ravijuhendites on soovitusel, lähtudes kogemusest ja tavast, erinevad. Samas tuleb meeles pidada, et kortikosteroididest erinevalt hakkab nende ravimite toimel kliiniline paranemine oluliselt pikema aja möödudes (asatiopriini puhul 1 aasta, mükofenolaat-mofetiili puhul 9 kuu, tsüklosporiini puhul 7 kuu, metotreksaadi puhul 1 aasta, takroliimuse puhul 1 aasta pärast) (32). Isikutel, kelle tiopuriini metüültransferaasi (TPMT) aktiivsus on madal, on oht asatiopriini tarvitamisel saada juba standardannuses rasked kõrvaltoimed. TPMT aktiivsuse määramine pole küll igapäevapraktikas kasutusel, aga kuna seda on võimalik ka Eestis teha, võiks kõrvaltoimete esinemise korral kaaluda selle määramist. Enamasti kasutatakse eelnimetatud immuunsupressante koos prednisolooniga, et vähendada igapäevast prednisolooni annust.

Raviks on ka tümektoomia – see on ravi-soovitus varase algusega MGga patsientidel, kellel esinevad AChR-vastased antikehad (4). Tuumuse eemaldamisel pole leitud toimet MuSK-vastaste antikehadega müasteenia või hilise algusega MG korral (17).

Müasteenilise kriisi leevendamiseks on parim ravimeetod plasmaferees või immuunglobuliinide veenisisene (IVIg) ülekannet. Mõlemal on MG korral sarnane toime (33), kuid plasmafereesil on näidatud veidi suuremat efekti MuSK-iga MG korral (3). Plasmaferees leevendab nõrkust juba esimese 48 tunni jooksul, kuid juhul kui muud immuunmoduleerivat ravi ei rakendata, on toime lühiajaline. IVIg-i korral näeme paranemist 5 päeva kuni 3 nädala jooksul (3).

Raseduse ajal on prednisoloon ja püridostigmiin lootele ohutud. Prednisolooni annus peaks jääma imetamise ajal alla 10 mg (34). Asatiopriin ja tsüklosporiin pole teratogeensed, kuid vältima peaks mükofenolaat-mofetiili, metotreksaati ja tsüklosporiini (22). Kuigi puuduvad suured uuringud IVIg-i ja plasmafereesi kahjulikkuse kohta raseduse ajal, tunduvad nad olemasolevate andmete põhjal ohutud (3).

Müasteeniapatsiente ei tule hoida eemal füüsilisest koormusest, mis on olnud ravi-soovitus aastaid tagasi. Pigem on näidatud, et regulaarne füüsiline koormus parandab

patsientide lihasjõudlust (35). Oluline on märgata haiguse ägenemist hingamispuudulikkusena või bulbaarsete lihaste nõrkusena, sest sel juhul on vaja haiglaravi. Samuti on vastunäidustatud mõned ravimid, mis võivad mõjutada neuromuskulaarset ülekannet (nimekirjas olevate ravimite hulk on vähenemas, sest paljud olid ohtlikud ainult atsetüülkoliinesteraasi inhibiitorravi korral).

Kui MG-patsient vajab narkoosi, on ka anestezioloogil tähtis teada, et eelistatud on mittedepolariseerivad lihasrelaksandid (rekuroonium, vekuroonium), sest AChR-i puuduse tõttu võib suksinüülkoliin hakata toimima oodatust oluliselt hiljem ning samas toime püsida liiga pikalt (36).

Vaktsineerimine on MG-patsiendil lubatud ja gripi vastu vaktsineerida on soovitatav, et ära hoida MG ägenemist. Samas tuleb immuunsupimeeritud patsientidel vältida elusvaktsiine (nt leetrivaktsiin), ainult püridostigmiinravil patsiendile on see vaktsiin lubatud (22).

Osa patsiente ei saa olemasoleva raviga sümptomitele leevendust ning sel juhul on tegemist ravile halvasti reageeriva MGga. Siin tulevad appi bioloogilised ravimid. Rituksimab on CD-20 vastane monokloonne antikeha, mis vähendab B-rakkude hulka. Retrospektiivsed vaatlusuuringud ja metanalüüsid on näidanud, et see on tõhus kõigi MG vormide korral, kuid eriti hea toime on saavutatud MuSK-vastaste antikehadega MG-patsientidel (31). Rituksimabi on soovitatud ravile halvasti reageeriva MG korral (375 mg/m<sup>2</sup> nädalas neljal järjestikusel nädalal või 1000 mg 1. ja 15. päeval). Enamik patsiente vajab enam kui üht ravitsükli (31). Ekulisumab on monokloonne antikeha komplemendisüsteemi vastu ja esimene tõestatud ravim ravi halvasti reageeriva MG korral (31).

Jätkuvad erinevad varase faasi uuringud MG ravimi leidmiseks antikehade eemaldamise, komplemendisüsteemi inhibeerimise kuni autoimmuunse reaktiivsuse moduleerimise suunal (32).

## KOKKUVÕTE

MG on väga muutliku avaldumisega autoimmuunne haigus, mille ravi sõltub patsiendi vanusest haigestumisest, east, haiguse raskusest ja antikehade olemasolust. Praegune ravi võimaldab enamiku patsientide haiguse saada kontrolli alla. Siiski on oht

ägenemiseks, mida võivad vallandada stress, infektsioon, immuunsüsteemi aktiveerumine teise haiguse tagajärjel, operatsioon. Tänu suurematele teadmistele suudame praegu patsientide elukvaliteeti hoida, kui ravime haigeid piisavalt, viies kaebused minimaalseks ja hoides samas ära ka ravimi kõrvaltoimeid. Enamik MG-patsientidest saab jätkata oma tavapärast elu ning nende haigus on ravimitega kontrolli all.

## HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoril puudub huvikonflikt seoses artiklis käsitletud teemaga.

## SUMMARY

### Myasthenia

Liis Sabre<sup>1</sup>, Maarika Liik<sup>2</sup>

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disease with fluctuating muscle weakness and fatigue. Treatment depends on patient age at presentation, gender, thymic abnormality, antibody profile and severity of symptoms. Treatment can be divided into two classes, symptomatic and immunosuppressive, and is effective in the majority of MG patients. Weakness varies over longer period and is influenced by stress and infection, as well as by immunological or hormonal factors or operations. Better knowledge of the pathogenesis and treatment of the disease have led us to a more personalized treatment that can improve the patients' quality of life.

## KIRJANDUS / REFERENCES

- Ha JC, Richman DP. *Myasthenia gravis* and related disorders: pathology and molecular pathogenesis. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* 2015;1852:651–7.
- Viets HR. A historical review of *myasthenia gravis* from 1672 to 1900. *J Am Med Assoc* 1953;153:1273–80.
- Kaminski HJ. Treatment of *myasthenia gravis*. In: Kaminski HJ, Kusner LL, eds. *Myasthenia Gravis and Related Disorders*. eBook: Springer International Publishing, 2018:169–87.
- Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. Randomized trial of thymectomy in *myasthenia gravis*. *N Engl J Med* 2016;375:511–22.
- Patrick J, Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science* 1973;180:871–2.
- Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. *Myasthenia gravis*. *Lancet* 2001;357:2122–8.
- Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune *myasthenia gravis*: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 2009;8:475–90.
- Evoli A, Alboini PE, Damato V, Iorio R, Provenzano C, Bartoccioni E, Marino M. *Myasthenia gravis* with antibodies to MuSK: an update. *Ann N Y Acad Sci* 2018;1412:82–9.
- Gilhus NE. *Myasthenia Gravis*. *N Engl J Med* 2016;375:2570–81.

- Le Panse R, Berrih-Aknin S. Immunopathogenesis of *myasthenia gravis*. In: Kaminski HJ, Kusner LL, eds. *Myasthenia gravis and related disorders*. eBook: Springer International Publishing, 2018:47–60.
- Nel M, Heckmann JM. Epidemiology and genetics of *myasthenia gravis*. In: Kaminski HJ, Kusner LL, eds. *Myasthenia gravis and related disorders*. eBook: Springer International Publishing, 2018:71–84.
- Sabre L, Westerberg E, Liik M, Punga AR. Diversity in mental fatigue and social profile of patients with *myasthenia gravis* in two different Northern European countries. *Brain Behav* 2017;7.
- Oopik M, Kaasik AE, Jakobsen J. A population based epidemiological study on *myasthenia gravis* in Estonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1638–43.
- Kalb B, Matell G, Pirskanen R, Lambe M. Epidemiology of *myasthenia gravis*: a population-based study in Stockholm, Sweden. *Neuroepidemiology* 2002;21:221–5.
- Oopik M, Puksa L, Luus SM, Kaasik AE, Jakobsen J. Clinical and laboratory-reconfirmed *myasthenia gravis*: a population-based study. *Eur J Neurol* 2008;15:246–52.
- Wong SH, Huda S, Vincent A, Plant GT. Ocular *myasthenia gravis*: controversies and updates. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014;14:421.
- Gilhus NE, Verschuuren JJ. *Myasthenia gravis*: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2015;14:1023–36.
- Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of *myasthenia gravis*: Executive summary. *Neurology* 2016;87:419–25.
- Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, Hill M, Leite MI, Hilton-Jones D. *Myasthenia gravis*: Association of British Neurologists' management guidelines. *Pr Neurol* 2015;15:199–206.
- Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2010;17:893–902.
- Melzer N, Ruck T, Fuhr P, et al. Clinical features, pathogenesis, and treatment of *myasthenia gravis*: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *J Neurol* 2016;263:1473.
- Evoli A, Antonini G, Antozzi C, et al. Italian recommendations for the diagnosis and treatment of *myasthenia gravis*. *Neurol Sci* 2019;40:1111–24.
- Fakiri MO, Tavy DLJ, Hama-Amin AD, Wirtz PW. Accuracy of the ice test in the diagnosis of *myasthenia gravis* in patients with ptosis. *Muscle Nerve* 2013;48:902–4.
- Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in *myasthenia gravis*. *Neuromuscul Disord* 2006;16:459–67.
- Kaminski HJ, Kusner LL, Wolfe GI, et al. Biomarker development for *myasthenia gravis*. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1275:101–6.
- Punga AR, Punga T. Circulating microRNAs as potential biomarkers in *myasthenia gravis* patients. *Ann N Y Acad Sci* 2018;1412:33–40.
- Sabre L, Maddison P, Sadalage G, Ambrose PA, Punga AR. Circulating microRNA miR-21-5p, miR-150-5p and miR-30e-5p correlate with clinical status in late onset *myasthenia gravis*. *J Neuroimmunol* 2018;321:164–70.
- Sabre L, Maddison P, Wong SH, et al. miR-30e-5p as predictor of generalization in ocular *myasthenia gravis*. *Ann Clin Transl Neurol* 2019;6: 243–51.
- Molin CJ, Sabre L, Weis CA, Punga T, Punga AR. Thymectomy lowers the *myasthenia gravis* biomarker miR-150-5p. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018;5:e450.
- Hilton-Jones D. When the patient fails to respond to treatment: *myasthenia gravis*. *Pract Neurol* 2007;7:405–11.
- Dalakas MC. Immunotherapy in *myasthenia gravis* in the era of biologics. *Nat Rev Neurol* 2019;15:113–24.
- Punga AR, Kaminski HJ, Gupta JT. Emerging therapeutics for *myasthenia gravis*. In: Kaminski HJ, Kusner LL, eds. *Myasthenia Gravis and Related Disorders*. eBook: Springer International Publishing, 2018:319–33.
- Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E, Nwe P, Brill V. Comparison of IVIg and PLEX in patients with *myasthenia gravis*. *Neurology* 2011;76:2017–23.
- Bandoli G, Palmsten K, Forbess Smith CJ, Chambers CD. A Review of systemic corticosteroid use in pregnancy and the risk of select pregnancy and birth outcomes. *Rheum Dis Clin North Am* 2017;43:489–502.
- Westerberg E, Molin CJ, Spornly Nees S, Widenfalk J, Punga AR. The impact of physical exercise on neuromuscular function in *myasthenia gravis* patients: a single-subject design study. *Med* 2018;97:e11510.
- Roper J, Fleming ME, Long B, Koefman A. *Myasthenia gravis* and crisis: evaluation and management in the emergency department. *J Emerg Med* 2017;53:843–53.

<sup>1</sup> Department of Neurology and Neurosurgery, University of Tartu, Estonia, <sup>2</sup> Department of Neuroscience, Uppsala University, Sweden

Correspondence to:  
Liis Sabre  
liis.sabre@ut.ee

Keywords:  
myasthenia, acetylcholine receptors, autoimmunity, antibodies to AChR, MuSK, LRP4