



ORIGINAL

Descripción de una serie de pacientes con miastenia gravis refractaria

J. García-García^{a,*}, I. Díaz-Maroto^a, A. Martínez-Martín^a, J.M. Pardal-Fernández^b y T. Segura^a

^a Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

^b Servicio de Neurofisiología Clínica, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

Recibido el 11 de mayo de 2020; aceptado el 26 de agosto de 2020

Accesible en línea el 7 de noviembre de 2020

PALABRAS CLAVE

Miastenia gravis;
Miastenia refractaria;
Anticuerpos
antirreceptor de
acetilcolina;
Rituximab;
Eculizumab;
Anticuerpos
monoclonales

Resumen

Introducción: Los avances en el tratamiento de la miastenia gravis (MG) han conseguido mejora en la calidad de vida y el pronóstico de la mayoría de los pacientes. Sin embargo, un 10-20% presenta la denominada MG refractaria sin alcanzar mejoría, con frecuentes recaídas e importante repercusión funcional.

Pacientes y métodos: Se seleccionó a pacientes con MG refractaria a partir de una cohorte de pacientes con MG diagnosticados desde enero del 2008 hasta junio del 2019. Se definió MG refractaria como falta de respuesta al tratamiento con prednisona y al menos 2 inmunosupresores o imposibilidad para la retirada del tratamiento sin recaídas en los últimos 12 meses o intolerancia al mismo con graves efectos secundarios.

Resultados: Se registraron 84 pacientes con MG, 11 cumplían los criterios de MG refractaria (13%), con una edad media de 47 ± 18 años; un 64% los pacientes con MG refractaria fueron clasificados como miastenia generalizada de comienzo precoz ($p < 0,01$) con una mayor proporción de mujeres ($p < 0,01$). La gravedad de la enfermedad al diagnóstico, así como en el momento del análisis de los datos, fue superior en el grupo de MG refractaria con un mayor número de recaídas en el seguimiento. En el modelo de regresión logística se obtuvo una asociación independiente entre MG-R y el número de reagudizaciones graves.

Conclusiones: El porcentaje de pacientes con MG refractaria en nuestra serie (13%) es similar al descrito en estudios previos, con frecuencia mujeres con inicio precoz, formas graves de inicio y reiteradas reagudizaciones con ingreso hospitalario en el seguimiento.

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jggpillarno@hotmail.com (J. García-García).

KEYWORDS

Myasthenia gravis;
Refractory
myasthenia gravis;
Anti-acetylcholine
receptor antibodies;
Rituximab;
Eculizumab;
Monoclonal
antibodies

A series of patients with refractory myasthenia gravis**Abstract**

Introduction: Advances in the treatment of myasthenia gravis (MG) have improved quality of life and prognosis for the majority of patients. However, 10%-20% of patients present refractory MG, with frequent relapses and significant functional limitations.

Patients and methods: Patients with refractory MG were selected from a cohort of patients diagnosed with MG between January 2008 and June 2019. Refractory MG was defined as lack of response to treatment with prednisone and at least 2 immunosuppressants, inability to withdraw treatment without relapse in the last 12 months, or intolerance to treatment with severe adverse reactions.

Results: We identified 84 patients with MG, 11 of whom (13%) met criteria for refractory MG. Mean (standard deviation) age was 47 (18) years; 64% of patients with refractory MG had early-onset generalised myasthenia (as compared to 22% in the group of patients with MG; $P < .01$), with a higher proportion of women in this group ($P < .01$). Disease severity at diagnosis and at the time of data analysis was higher among patients with refractory MG, who presented more relapses during follow-up. Logistic regression analysis revealed an independent association between refractory MG and the number of severe relapses.

Conclusions: The percentage of patients with refractory MG in our series (13%) is similar to those reported in previous studies; these patients were often women and presented early onset, severe forms of onset, and repeated relapses requiring hospital admission during follow-up.

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad autoinmune mediada por anticuerpos frente a proteínas localizadas en la membrana postsináptica de la placa motora. Estos anticuerpos impiden el normal funcionamiento del receptor de acetilcolina, bloqueando la transmisión neuromuscular y dando lugar a debilidad del músculo esquelético¹. Aunque la MG es una enfermedad rara, que en Europa afecta a menos de 2 personas de cada 10.000 habitantes, se ha observado en los últimos años una tendencia creciente en el número de diagnósticos, sobre todo a expensas de una incidencia más elevada en los grupos de mayor edad, por encima de los 50 años².

Esta enfermedad debe su nombre, *gravis*, a que su curso natural condicionaba una mortalidad relevante y sobre todo una elevada morbilidad, que afectaba sustancialmente a actividades de la vida diaria y la calidad de vida de los pacientes³. Hoy en día esta situación ha cambiado por los tratamientos disponibles, entre los que se incluyen corticoides e inmunosupresores convencionales (azatioprina, micofenolato mofetilo, ciclosporina o tacrolimus), timentomía en casos seleccionados o inmunoglobulinas por vía intravenosa (IgIV) o plasmáferesis (PLEX) en situaciones de agravamiento clínico⁴. Gracias a estos tratamientos, una gran mayoría de los pacientes alcanzan el objetivo terapéutico llegando a estar pauci o asintomáticos con o sin tratamiento farmacológico.

Sin embargo, un porcentaje de pacientes no responden al tratamiento estándar de manera adecuada y desarrollan lo que se denomina «MG refractaria», permaneciendo sintomáticos, con frecuentes recaídas y efectos

adversos secundarios al tratamiento con corticoides e inmunosupresores⁵. La prevalencia exacta de MG refractaria se desconoce, pero se estima que ocurre aproximadamente en el 10-20% de los pacientes con MG^{5,6}. En general, se ha notificado en estos pacientes una mayor frecuencia de crisis miasténicas, ingresos hospitalarios y atención en urgencias que los pacientes con MG no refractaria, con grave impacto en su calidad de vida. A pesar de ello, existen pocos trabajos sobre este subgrupo tan relevante de pacientes miasténicos⁷.

El objetivo del presente estudio es describir las características clínicas de pacientes con MG refractaria en una cohorte hospitalaria de pacientes miasténicos.

Material y métodos

Realizamos un estudio observacional retrospectivo de prevalencias y asociación cruzada de una serie de casos consecutivos de MG atendidos entre enero del 2008 y junio del 2019 en la consulta monográfica de enfermedad neuromuscular del Hospital Universitario de Albacete. El diagnóstico de MG se realizó con base en la presencia de un cuadro clínico de debilidad y fatigabilidad en musculatura esquelética asociado a la detección de anticuerpos frente al receptor de acetilcolina (AChR) o frente al receptor de tirosina cinasa muscular (MuSK) en suero; en las formas seronegativas, el diagnóstico se estableció con un estudio neurofisiológico que confirmase la alteración de la transmisión neuromuscular a nivel postsináptico, incluyendo estimulación repetitiva a baja frecuencia o electromiografía de fibra aislada. Entre los pacientes con MG, seleccionamos

aqueños con una MG refractaria definida como persistencia de síntomas discapacitantes a pesar del tratamiento con prednisona y al menos 2 inmunosupresores en el último año con una posología y duración del tratamiento adecuada, o imposibilidad para la retirada del tratamiento sin recaídas en los últimos 12 meses o intolerancia al tratamiento farmacológico con aparición de graves efectos secundarios en el mismo periodo (definición establecida en la guía de consenso internacional para el manejo de la MG)⁸. Empleamos la clasificación propuesta por la Fundación Americana de MG (de sus siglas en inglés MGFA) para catalogar la gravedad de la enfermedad al diagnóstico y en el momento del análisis de los datos. Además de las variables demográficas habituales, como edad y sexo, analizamos la proporción de pacientes con un comienzo precoz (inicio de los síntomas antes de los 50 años), presencia de timoma, tratamiento recibido, así como número de reagudizaciones de la enfermedad que precisaran terapia de rescate con IgIV o PLEX.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética local. Se siguieron las normas de buena práctica clínica y la declaración de Helsinki. Se guardó la confidencialidad de los datos obtenidos y se utilizaron exclusivamente con fines de estudio.

Análisis estadístico

Realizamos un análisis descriptivo de los datos expresando las variables categóricas en forma de frecuencias y porcentajes, y las variables cuantitativas según la media \pm desviación estándar en aquellas de distribución normal o según la mediana y el rango intercuartílico en el resto. Dicotomizamos la muestra en 2 subgrupos, MG refractaria y no refractaria, y realizamos un análisis comparativo bivariable con los datos demográficos y clínicos de interés, empleando la prueba de la χ^2 con variables cualitativas, la prueba de la *t* de Student para variables cuantitativas de distribución normal y la prueba no paramétrica *U* de Mann-Whitney para comparación de medianas (variables de distribución no normal). Finalmente, se realizó un estudio multivariante mediante regresión logística binaria incluyendo en el modelo las variables asociadas de forma significativamente estadística en el bivariable para evitar la influencia de posibles factores confusores.

Resultados

Desde enero del 2008 hasta junio del 2019 se registraron 84 pacientes con diagnóstico de MG en la consulta monográfica de enfermedad neuromuscular de nuestro hospital; la edad media al diagnóstico fue de 59 ± 17 años, con un ligero predominio de varones (razón hombre:mujer 0,8). El tiempo de medio de seguimiento fue $86,5 \pm 50,8$ meses (rango de 36-201).

De esta cohorte de 84 pacientes, 11 cumplían el criterio establecido de MG refractaria (13%). En la [tabla 1](#) se muestran las principales características demográficas y clínicas en los 2 subgrupos de pacientes, MG refractaria y no refractaria.

La edad media al diagnóstico de los pacientes con MG refractaria fue de 47 ± 18 años, siendo clasificados como

miastenia de comienzo precoz un 64% frente al 22% del resto de MG ($p < 0,01$). En cuanto al sexo, hay una mayor proporción de mujeres en el grupo de MG refractaria (82% vs. 38%, $p < 0,01$). Las formas seropositivas con AcAChR ($n = 9$, 82%) y la asociación con timoma ($n = 2$, 18%) también fueron más frecuentes en la MG refractaria, aunque esta diferencia no es significativa al compararla con el resto. Ningún paciente con MG refractaria presentó anticuerpos anti-MuSK.

La gravedad de la enfermedad de la enfermedad al diagnóstico, así como en el momento del análisis de datos, fue superior en el grupo de MG refractaria, como se muestra en la [tabla 1](#); tenían una clasificación de la MGFA ≥ 3 (afectación moderada o severa) 7 pacientes al diagnóstico (64%) y 4 en el momento actual (36%).

Todos los pacientes estaban recibiendo tratamiento con prednisona a dosis variables y asociaban otro inmunosupresor el 54% (azatioprina $n = 1$, micofenolato mofetilo = 1, ciclosporina $n = 1$, rituximab $n = 3$) y un régimen con 2 inmunosupresores el resto (rituximab asociado a ciclosporina [$n = 3$] y a micofenolato mofetilo [$n = 2$]). A pesar de ello, ningún paciente consiguió la remisión completa de los síntomas y menos de la mitad (45%) consiguió alcanzar el objetivo terapéutico (síntomas mínimos sin repercusión funcional) con una *odds ratio* de 5,2 ($p < 0,02$). Además, 5 de los 11 pacientes con MG refractaria tuvieron una o más reagudizaciones que precisaron tratamiento con IgIV.

En el análisis bivariable, como se muestra en la [tabla 1](#), los pacientes con MG refractaria se diferenciaban de forma significativa del resto de MG en una mayor proporción de pacientes con inicio precoz de la enfermedad, predominio de las mujeres con una mayor gravedad clínica al diagnóstico y en el momento actual, con menor probabilidad de alcanzar el objetivo terapéutico a pesar de estar tratados con un mayor número de fármacos inmunosupresores y con mayor riesgo de tener una reagudización grave con necesidad de recibir IgIV de rescate. Al incluir estas variables en un modelo de regresión logística binaria solo obtuvimos una asociación independiente en cuanto al número de reagudizaciones graves en el seguimiento con una tendencia en cuanto al sexo femenino, gravedad de los síntomas al diagnóstico y edad de inicio precoz ([tabla 2](#)).

Discusión

En el presente estudio se ha realizado un análisis retrospectivo de una serie de pacientes con MG refractaria a partir de una cohorte general de pacientes miasténicos. En primer lugar, observamos que el porcentaje de casos con MG refractaria (13%) es similar al descrito en trabajos anteriores, que suelen establecer una proporción entre el 10 y el 20% respecto al total de pacientes con MG⁵⁻⁷. No obstante, la comparación con otros estudios es compleja por la falta de una definición consensuada de MG refractaria, aun cuando todas las definiciones incluyan la ausencia de respuesta al tratamiento inmunosupresor convencional entre sus criterios⁹.

Pese a que hay pocas publicaciones respecto a la MG refractaria, la mayor parte de los estudios identifican un perfil clínico concordante con nuestros resultados^{9,10}. De este modo, estos pacientes suelen ser con mayor

Tabla 1 Características clínicas de los pacientes con MG refractaria y no refractaria

	MG no refractaria n = 73	MG refractaria n = 11	OR, IC del 95%	Valor p
EOMG	16 (22%)	7 (64%)	0,1 (0-0,6)	< 0,01
Sexo (M)	28 (38%)	9 (82%)	7,2 (1,4-35,9)	< 0,01
Diagnóstico < 1 año	50 (75,8%)	8 (88,9%)	0,3 (0-3,4)	0,34
AcAChR	56 (77%)	9 (82%)	1,4 (0,3-6,9)	0,52
Timoma	5 (7%)	2 (18%)	3 (0,5-17,9)	0,23
MGFA al diagnóstico				< 0,01
Clase I	49	4		
Clase II	13	0		
Clase III	8	5		
Clase IV	1	1		
Clase V	2	1		
MGFA actual				< 0,001
Clase I	12	0		
Clase II	22	7		
Clase III	0	3		
Clase IV	1	1		
Clase V	1	0		
Asintomático	35			
Remisión completa, farmacológica o mínimos síntomas	59 (81%)	5 (46%)	0,1 (0,05-0,7)	< 0,02
N, ^o fármacos IS actual (media ± DE)	1 ± 0,6	2 ± 1	-4,4 (-1,5-0,6)	< 0,01
N, ^o fármacos IS previos (media ± DE)	0 ± 0,6	2 ± 1	-5,8 (-1,6-5,8)	< 0,01
Timectomía	10 (14%)	6 (5,5%)	7,5 (1,9-29,5)	< 0,01
Crisis miasténicas (media ± DE)	0,1 ± 0,3	6,8 ± 2,6	-11,4 (-7-4,9)	< 0,01
Ciclos IgIV (media ± DE)	0 ± 1	6,8 ± 2,6	-11,4 (-7-4,9)	< 0,001

AcAChR: anticuerpos antirreceptor de acetilcolina; EOMG: miastenia autoinmune de inicio precoz, menos de 50 años; IgIV: inmunoglobulinas; IS: inmunosupresor; M: mujer; MGFA: Federación Americana de Miastenia Gravis; MG: miastenia gravis; OR: odds ratio.

Tabla 2 Regresión logística binaria para el estudio de variables asociadas a aparición de miastenia refractaria

	HR, IC del 95%	p valor
Sexo (M)	0,13 (0,02-1,22)	0,07
EOMG	5,14 (0,85-30,96)	0,07
MG severa al diagnóstico (MGFA ≥ 3)	0,18 (0,02-1,30)	0,08
MG severa actual (MGFA ≥ 3)	0,79 (0,08-7,53)	0,84
Ac. AcAChR	0,22 (0,01-3,91)	0,30
Timoma	2,60 (0,29-23,32)	0,39
Reagudizaciones graves	5,27 (1,09-25,42)	0,04

AcAChR: anticuerpos antirreceptor de acetilcolina; EOMG: miastenia autoinmune de inicio precoz, menos de 50 años; HR: hazard ratio; M: mujer; MGFA: Federación Americana de Miastenia Gravis.

frecuencia mujeres, con inicio precoz (< 50 años) y con formas generalizadas graves al diagnóstico. En nuestro grupo de pacientes con MG refractaria, es también destacable que requieren un escalado continuo de tratamiento inmunosupresor, con frecuente utilización de fármacos considerados como de segunda línea, como rituximab, siendo más probable los ingresos por recaídas con la necesidad acompañante de emplear IgIV. Sin embargo, a pesar de estos esfuerzos terapéuticos, la mayoría de los pacientes con MG refractaria se mantenían sintomáticos, con repercusión en sus actividades diarias en el momento del análisis de los datos, aunque se hubiera conseguido disminuir el porcentaje de formas moderadas o graves en función de la escala MFGA. Aunque no se determinó de manera específica el impacto

negativo en las escalas de vida, hubiese sido esperable que junto con las limitaciones físicas estos pacientes presentasen también repercusión significativa en el ámbito social o del estado de ánimo¹¹. Estos resultados, pese a estar limitados por el pequeño tamaño muestral, son coincidentes con estudios previos y ponen de manifiesto el difícil manejo de pacientes con MG refractaria.

La MG refractaria es por definición una enfermedad crónica, progresiva e incapacitante y que probablemente requiera de tratamientos más agresivos para la prevención de exacerbaciones, generalmente graves. Sin embargo, las guías clínicas actuales sobre el tratamiento de la MG no han consensuado su manejo^{8,12}. Se suele recomendar el uso de rituximab¹³, si bien es cierto que este fármaco es sobre

todo eficaz en los pacientes con MG generalizadas con anticuerpos MuSK positivos¹⁴. Algunas recomendaciones, como el empleo de IgIV como terapia de mantenimiento a largo plazo en pacientes con MG refractaria, tienen un nivel bajo de evidencia¹². Las IgIV podrían reducir y controlar los síntomas, pero tampoco han demostrado eficacia para inducir la remisión completa de la enfermedad¹⁵. Otras opciones utilizadas en pacientes con MG refractaria cuentan incluso con menor grado de evidencia. Entre ellas se incluyen la PLEX¹² y el etanercept¹⁶, que han demostrado mejoría clínica en pequeñas series de casos o ciclofosfamida¹⁷, que ha logrado periodos prolongados de remisión en series cortas de pacientes con MG refractaria, pero con un uso limitado por su perfil de seguridad.

En los últimos años, se han desarrollado nuevas estrategias terapéuticas dirigidas frente a distintas dianas en la cascada inmune que da lugar a la producción de anticuerpos en la MG, en un intento de alejarse del tratamiento con inmunosupresores convencionales y buscar fármacos más eficaces¹⁸. En este contexto, eculizumab es el primer medicamento autorizado para MG refractaria con AcA-ChR positivos¹⁹. Este anticuerpo monoclonal humanizado IgG2/4κ se une específicamente a la proteína del complemento C5, lo que conlleva una inhibición de la actividad del complemento terminal. En pacientes con MG refractaria se ha observado que la activación del complemento terminal favorece la destrucción de la placa motora mediada por AcA-ChR, dando lugar a un fallo en la transmisión neuromuscular. Otros fármacos, como, por ejemplo, el bortezomib (inhibidor del proteasoma)²⁰ o el belimumab²¹ (inhibidor de BAFF, factor activador de células B), entre otros, están siendo evaluados en ensayos clínicos en pacientes con MG refractaria. No obstante, una vez se pudiera comprobar la utilidad de estos fármacos, la mayoría anticuerpos monoclonales, otra cuestión planteable sería cuándo emplear dichas opciones, si en fase iniciales de la enfermedad o solo cuando alcanzan el estatus de refractaria.

En conclusión, a pesar de las distintas terapias disponibles en la actualidad para la MG, un porcentaje nada desdeñable de pacientes no responden al tratamiento convencional, lo que comporta una grave repercusión sobre su calidad de vida. El manejo de estos enfermos es complicado y es necesario definir mejores marcadores clínicos y serológicos para la identificación precoz de este subgrupo de pacientes, que son aquellos que muy probablemente más puedan beneficiarse de las nuevas estrategias terapéuticas que pronto estarán disponibles para el tratamiento de esta enfermedad autoinmune.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: Subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol*. 2015;14:1023–36.
- Hehir MK, Silvestri NJ. Generalized myasthenia gravis: Classification, clinical presentation, natural history and epidemiology. *Neurol Clin*. 2018;36:253–60.
- Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2008;37:141–9.
- Díaz-Manera J, Rojas-García R, Illa I. Treatment strategies for myasthenia gravis. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13:1873–83.
- Suh J, Goldstein JM, Nowak RJ. Clinical characteristics of refractory myasthenia gravis patients. *Yale J Biol Med*. 2013;86:255–60.
- Mantegazza R, Antozzi C. When myasthenia gravis is deemed refractory: Clinical signposts and treatment strategies. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11, <http://dx.doi.org/10.1177/1756285617749134>, 1756285617749134.
- Rath J, Brunner I, Tomschik M, Zulehner G, Hilger E, Krenn M, et al. Frequency and clinical features of treatment-refractory myasthenia gravis. *J Neurol*. 2020;267:1004–11.
- Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Isabel Illa, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. Executive summary. *Neurology*. 2016;87:419–25.
- Silvestri NJ, Wolfe GI. Treatment-refractory myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2014;15:167–78.
- Schneider-Gold C, Hagenaker T, Melzer N, Ruck T. Understanding the burden of refractory myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019;12, <http://dx.doi.org/10.1177/1756286419832242>, 1756286419832242.
- Xin H, Harris LA, Abain IB, Cutter G. Examining the impact of refractory myasthenia gravis on healthcare resource utilization in the United States: Analysis of a Myasthenia Gravis Foundation of America Patient Registry Sample. *J Clin Neurol*. 2019;15:376–85.
- Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Harms L, et al.; European Federation of Neurological Societies. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol*. 2010;17:893–902.
- Tandan R, Hehir MK, Waheed W, Howard DB. Rituximab treatment of myasthenia gravis: A systematic review. *Muscle and Nerve*. 2017;56:185–96.
- Díaz-Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L, Klooster R, Rojas-García R, Suárez-Calvet X, et al. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology*. 2012;78:189–93.
- Morren J, Li Y. Maintenance immunosuppression in myasthenia gravis. *Journal Neurol Sci*. 2020;410:116648, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2019.116648>.
- Rowin J, Meriggioli MN, Tüzün E, Leurgans S, Christadoss P. Etanercept treatment in corticosteroiddependent myasthenia gravis. *Neurology*. 2004;63:2390–2.
- Gómez-Figueroa E, García-Trejo S, Bazan-Rodríguez L, Cervantes-Urbe R, Chac-Lezama G, López-Hernández JC, et al. Intravenous cyclophosphamide monthly pulses in refractory myasthenia gravis. *J Neurol*. 2020;267:674–8.
- Souto EB, Lima B, Campos JR, Martins-Gomes C, Souto SB, Silva AM. Myasthenia gravis: State of the art and new therapeutic strategies. *J Neuroimmunol*. 2019;337:577080, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2019.577080>.
- Howard JF, Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine

- receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2017;16:976–86.
20. Gomez AM, Vrolix K, Martínez-Martínez P, Molenaar PC, Pherambucq M, van der Esch E, et al. Proteasome inhibition with bortezomib depletes plasma cells and antibodies in experimental autoimmune myasthenia gravis. *J Immunol.* 2001;186:2503–13.
21. Kao D, Lix A, Schwab J, Nimmerjahn F, Targeting B cells and autoantibodies in the therapy of autoimmune diseases. *Semin Immunopathol.* 2014;36:289–99.