

면역매개성 근신경계질환의 치료에서 코르티코스테로이드와 면역억제제



김 지 영

서남의대 명지병원 신경과

Corticosteroid and immunosuppressants in treatment of immune-mediated neuromuscular diseases

Jee Young Kim

Department of Neurology, Seonam University College of Medicine, Myongji hospital

Immune-mediated neuromuscular disorders including chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, myasthenia gravis, or inflammatory myopathy are difficult to treat since they have diverse immunopathological mechanisms and a wide clinical spectrum. Corticosteroids have been widely used as a mainstay treatment for a long period of time. And various immunosuppressants inhibiting proliferation or activation of immune cells by different mechanisms are used as a monotherapy or a steroid-sparing agent. Recently specific monoclonal antibodies targeting different immune cells have been introduced. Since not all treatments have demonstrated their efficacy by large-scale, randomized controlled trials, and these immunosuppressants are associated by various adverse effects, so careful and regular monitoring is necessary.

Key Words: Corticosteroids, Immunosuppressant, Autoimmune, Neuromuscular disorders

서 론

중증근무력증(MG), 길랭-바레증후군(GBS), 만성염증탈수초다발신경병증(CIDP), 다초점운동신경병증(MMN) 등의 면역매개성 근신경계질환의 치료에 있어 가장 기본이 되는 것은 스테로이드와 여러 면역억제제를 이용한 면역치료이다. 그러나 이러한 질환의 유병률이 높지 않아 각 면역치료의 효과에 대한 무작위 대조연구가 부족하며, 각 환자마다 그 임상 경과나 중증도, 치료에 대한 반응도가 다르기 때문에 면역치료에 대한 일관성 있는 가이드라인이 부족한 현실이다. 대부분의 면역억제제에 대한 효과를 후향적 연구 또는 환자-대조군 연구 및 증례보고의 결과에 의존하기 때문에 치료를 언제,

어떻게 시작하는 것이 좋은지, 언제 중단해야 할지 결정하는 것은 결코 쉬운 일이 아니다. 따라서 스테로이드나 면역억제제를 이용한 면역치료를 결정하기 전에 고려해야 할 사항들은 다음과 같다.

1. 임상경과, 혈청학적, 전기생리학적 검사 등을 통한 환자의 질환에 대한 정확한 진단을 내려야 한다.
2. 진단이 내려진 다음, 질환의 중증도 및 경과를 고려하여 면역치료를 시행할 경우 얻을 수 있는 이득과 발생할 수 있는 위험성들에 대해 숙고해야 한다.
3. 면역치료를 하기로 결정하였다면, 환자의 동반질환, 연령, 투약력 등을 고려하여 적절한 약제를 선택한다.

면역치료를 언제 시작하고 중단할 것인가

진단이 내려지면 치료를 시작하게 되는데, 이때 중요한 것은 환자의 상태를 숙고해야 한다는 것이다. 1) 현재 질환의 중증도, 2) 예상되는 질환의 경과 및 예후, 3) 환자 및 보호자의 경제적 상태, 4) 환자 및 보호자의 치료에 대한 의지 및 요구,

Jee Young Kim, MD

Assistant professor

Department of Neurology, Seonam University College of Medicine,
Myongji Hospital 55, Hwasu-ro 14beon-gil, Deogyang-gu,
Goyang-si, Gyeonggi-do, Korea

Tel: 81-31-810-6130 Fax: 81-31-969-0500

E-mail: nrkij55@gmail.com

5) 환자의 활동성 및 생활방식 등을 고려하여 환자 개개인에 맞는 치료를 선택해야 한다. 환자 및 보호자에게 면역치료의 목적과 이득, 발생할 수 있는 부작용 및 합병증, 예측되는 부작용에 대해 정기적인 모니터링이 필요하다는 것과 이에 대해 환자가 순응해야 하는 것에 대해 충분한 의견교환 및 동의가 필요하다.

면역치료의 궁극적인 목표는 가능한 빨리 환자의 증상을 호전 또는 관해에 도달하도록 해야 한다는 것이다. 이를 위해서는 비정상적인 면역반응을 가능한 빨리 중단시켜야 치료효과를 높일 수 있는데, 일반적인 면역억제제의 경우 약제의 효과가 충분히 나타날 때까지는 최소한 3개월 이상의 시간이 걸리므로 병의 급성기에 또는 재발 초기에는 스테로이드, 면역글로블린, 또는 혈장교환술 등의 빠른 효과를 얻을 수 있는 방법을 선택하게 된다.

일반적으로는 빠른 관해에 도달하기 위해 고용량으로 시작하며, 환자가 만족할 만한 상태에 도달되면 감량을 고려하게 되는데 그 일정은 약제와 환자의 증상에 따라 조정해야 한다. 스테로이드의 경우 2-6주 간격으로 단계적으로 감량하며, 다른 면역억제제들은 감량을 한 후에도 그 효과가 늦게 나타날 수 있어 관찰기간을 좀 더 길게 잡아야 한다.¹ 각 약제에 대한 설명을 참고하기 바란다.

환자의 증상이 회복되고 환자의 일상생활 유지에 장애가 초래되지 않을 정도의 경미한 신경학적 결손만 남아 있을 때, 환자 및 보호자들은 더 오래 또는 더 높은 용량의 치료를 요구할 수도 있다. 이럴 때, 이들을 안심시키고 지나친 면역치료는 오히려 해로울 수 있음을 교육시켜야 한다.¹ 그러나 만일 충분한 용량까지 투약을 했어도 효과가 불충분하다면 지체하지 말고 중단하도록 한다.

급성기 또는 재발 초기 치료

1. Corticosteroid (CS)

CS는 수십년 동안 자가면역 및 염증성 질환의 치료에 있어 중심이 되어왔다. 염증반응과 선천적 및 후천적 면역반응을 억제하여 면역시스템에 광범위한 효과를 미친다. 분자단계에서, CS는 특이수용체와 결합하여 복합체를 형성하여 세포핵으로 이동하여 DNA 내에 있는 선택적 조절부위에 결합한다.² 이로써 염증 및 면역반응에 관여하는 여러 유전자들의 발현을 억제 또는 촉진한다.² 세포단계에서, CS는 염증부위로 백혈구의 이동을 억제하며, 백혈구, 내피세포, 섬유아세포의 기능을 방해한다.² 또한 염증반응에 관여하는 체액성 인자

의 생성과 효과를 억제하는 역할을 하는 등 다양한 기전으로 면역반응을 억제한다.² 스테로이드는 병의 경과, 침범된 기관에 따라, 침범 정도에 따라 다르게 투여하는데, 매일 고용량의 스테로이드 경구치료는 주요기관을 침범한 중증의 질환에 주로 사용하며, 격일로 투여하는 방법은 질환의 진행이 빠르지 않은 질환에 사용하고, 정맥으로 펄스치료(pulse therapy)를 하는 경우는 빠르게 진행하는, 예후가 좋지 않을 것으로 예상되는, 면역매개성 질환의 초기치료로 사용된다.

일반적으로는 빠른 관해에 도달하기 위해 고용량으로 시작하게 되는데, MG의 경우 일부 환자에서(25-75%) 고용량 스테로이드치료를 시작한 후 첫 수일 이내에 일시적으로 증상이 악화될 수 있다는 것을 미리 환자 및 보호자에게 설명하고 이에 대한 주의를 요한다.³ 일반적으로 고용량 프레드니솔론(PD)을 0.75-1 mg/kg/day 또는 60-80 mg/day 용량으로 아침 1회로 초기 2-6주간 유지하는 방법이 선호되는데, 아침에 고용량을 투약하게 되면 우리 몸에서 자연적으로 생성되는 스테로이드의 아침 농도가 더 높아져 투여한 PD의 대사를 경쟁적으로 저하시키고, 활동성의, 결합되지 않은 PD의 제거율을 낮춰 더 큰 효과를 얻을 수 있다.^{1,4} 더불어 아침에 PD를 투약하게 되면 저녁에 ACTH의 분비를 덜 억제하여 그 다음날 아침에 내인성 코티솔의 분비가 정상적으로 이루어질 수 있다.^{1,4} 고용량 PD에 효과가 있는 경우, 환자가 만족할 만한 상태에 이르면 감량을 하게 되는데, 환자의 증상에 따라 감량일정을 조정하며 보통은 2-6주 간격으로 1주일에 5-10 mg 감량하여 천천히 단계적으로 감량한다. 환자의 상태가 안정적으로 유지되도록 하기 위해 10-25 mg 격일투여요법이 유지요법으로 필요할 수 있다.^{1,5} 만일 PD에 만족스러운 반응이 나타나지 않는 경우에는, 다음 면역억제제를 투약하면서 PD는 빨리 감량해나가도록 한다. 하루 1회 격일로 투약하는 방법은 부작용을 최소한으로 줄일 수는 있지만, 스테로이드에 대한 효과가 뒤늦게 나타나거나 만족스럽지 못할 수 있으므로, 고용량을 매일 투약하는 방법을 선행하지 않고 처음부터 격일로 투약하지는 않는다.¹ 정맥으로 펄스치료를 하는 경우는 효능을 높이고 효과가 나타나는 시점을 앞당길 수 있는 장점이 있다.¹ 보통 500-1000 mg을 정맥주사(IV)로 매일 3-5일간 주사하며, 이후 일주일에 500-1000 mg 용량을 2주간격으로 주사한 후 서서히 감량하거나 보통은 경구 CS로 변경하여 감량한다.¹ 이러한 펄스치료는 보통 CIDP, 이상단백 신경병증(paraproteinemic neuropathy), 혈관염성 신경병증(vasculitic neuropathy)의 초기 치료로 선호된다. 그러나 GBS나 MMN의 치료로는 권고되지 않는다.⁵

장기적으로 CS를 투여할 경우 발생할 수 있는 많은 부작용들을 충분히 숙지하고 있어야 한다. 그 부작용은 대표적으로 다음과 같다. 1) 비정상적인 지방분포, 2) 지질분해성 작용으로 고지혈증 유발, 3) 내당증, 4) 소아환자에서 성장지연, 5) 불규칙한 생리, 6) 부종 및 고혈압, 7) 골다공증 (특히 폐경여성에서), 8) 위장관계 장애, 9) 피부병변, 10) 후방 피막하백내장, 11) 중추신경계 증상 (불면증, 흥분성, 생리적 진전 악화), 12) 몸쪽 근육의 위약 등이다.¹⁻⁵

2. Intravenous immunoglobulin (IVIg)

IVIg는 효과적인 측면에서도, 장기간 투여에도 비교적 안전하여 안정성 측면에서도 면역매개성 근신경계질환의 치료에 새로운 길을 열었다. 일부 질환에서는 스테로이드나 혈장교환술과 동등한 효과를 보였으며, MMN와 같은 질환에서는 유일하게 효과적인 치료법으로 인정되고 있다. 대조임상시험에서 GBS나 CIDP, 신경근접합부질환(neuromuscular junction disorder), 염증성 근육병증(inflammatory myopathy), 강직증후군(stiff-person syndrome) 등에서도 그 효과가 입증되었다.⁶

IVIg의 작용기전은 명확하지 않으나, 다음과 같은 여러 작용기전을 갖는 것으로 간주되고 있다. 1) 다양한 개별특이적(idiotypic)/항개별특이적(anti-idiotypic) 효과가 있어 병적인 자가항체들을 중화시키고 그 자가항체들이 자가항원과 결합하는 것을 방해한다.⁸⁻¹⁰ 2) 보체에 결합하여 보체의 기능을 억제하며, 막용해성 공격복합체(membranolytic attack complex) 형성을 방해한다.⁸⁻¹⁰ 3) 면역글로불린 분자가 대식세포(macrophage)의 Fc γ 수용체의 Fc 영역에 결합하여 염증 및 면역반응을 매개하는 신호반응이 촉진되는데, 이때 억제성과 활성화 Fc γ 수용체의 표현되는 정도에 따라 최종 면역반응이 결정된다.⁸⁻¹⁰ Fc γ RI와 Fc γ RIII의 표현이 증가하면 포식작용을 촉진시키는 반면에 Fc γ RII의 표현이 증가하면 포식기능과 항체매개성-세포독성이 억제된다.⁸⁻¹⁰ 4) 사이토카인(cytokine)과 부착분자(adhesion molecule)의 활성화는 거의 모든 면역매개성 근신경계 질환을 일으키는데 매우 중요한 역할을 하는데, IVIg는 생체내 및 생체의 연구에서 용량에 비례하여 사이토카인과 부착분자들이 조직에 표현되는 것을 억제하거나 혈중농도를 감소시키는 것으로 밝혀졌다.⁸⁻¹⁰

위와 같은 다양한 기전을 통해 IVIg는 면역학적 기전으로 유발되는 다양한 질환들을 치료하는데 효과를 보이고 있다. 이뿐 아니라 투여방법도 비교적 간단하며 장기간 투여에도 치명적인 부작용이 발생할 위험성이 적다는 측면이 또 하나

의 큰 장점이다. 치료용량은 오랫동안 2g/kg 용량을 5일로 나눠서 400 mg/kg/day로 5일 연속 투여하는 방법이 선호되었는데, 최근에는 신장 및 심혈관 기능이 정상인 젊은 환자들에게서는 1g/kg/day로 2일간 투약하는 방법도 이용되고 있다.¹ 부작용은 비교적 경미하며, 10% 미만의 환자에서 부작용이 나타나는 것으로 보고되었다.¹⁰ 중등도 미만의 NSAIDs에 반응하는 정도의 두통이 흔하며, 오한, 근육통, 가슴 불편감이 주사한지 1시간 이내에 발생할 수 있는데, 이럴 경우 30분정도 투여를 중지하고 더 천천히 재주사하면 된다.¹⁰ 특히 심혈관계 기능이 저하된 환자나 울혈성 심부전 환자에서는 빠른 속도로 주사하는 것을 피해야 한다. 그 외 투약 후 피로감, 발열 또는 오심이 24시간 지속될 수 있다.¹⁰ 심각한 부작용으로는 뇌졸중, 폐색전증, 또는 심근경색 등의 혈전색전증 사건의 증가, 무균성 뇌막염, 피부반응, 심한 아나필락틱 반응 (IgA 부족이나 결핍이 있는 경우), 급성 신장세뇨관괴사(acute renal tubular necrosis) 등이 유발될 수 있으므로 이에 대한 주의를 요한다.¹⁰

유지치료를 위한 면역억제제

면역억제제의 장기간 투약은 악성질환이나 기회감염의 위험성을 수반하기 때문에, 이러한 위험성을 줄이려면 가능한 효과를 나타내는 가장 적은 용량으로 치료하는 것이 바람직하다. 대부분 이러한 면역억제제들은 단독으로 투여되거나 스테로이드의 용량을 줄이는(steroid-sparing effect) 약제로 투여된다. 대표적인 약제들은 다음과 같다. 1) DNA와 RNA 합성을 억제하는 azathioprine (AZA), mycophenolate mofetil (MyM), methotrexate (MTX), cyclophosphamide (CP), 2) T세포의 활성을 억제하는 cyclosporine A (CyA), tacrolimus (FK506), 3) 단일클론항체인 rituximab (RTM), alemtuzumab 등으로 분류할 수 있다.¹¹

1. Azathioprine (AZA)

퓨린의 길항제로 세포주기의 휴지기(G1)와 DNA를 합성하는 S기간을 억제하여 활발하게 증식하는 T세포와 B세포의 증식이 억제된다.^{5,11} 비교적 안전하고 저렴하여 여러 자가면역질환에 널리 사용되고 있다. 처음에는 50mg/day로 시작을 하며, 부작용이 없다면 일주일에 50mg씩 증량하여 2-3mg/kg/day로 유지하며, 대체로 환자의 체중에 따라 150-200mg/day로 투약한다. 특이약물반응(idiosyncratic reaction)으로 약 15-20%의 환자에서 투약개시일로부터 2주이

내에 독감 유사 증상이 나타날 수 있다.¹ 그 외의 부작용으로는 간독성 및 백혈구감소증이 발생할 수 있으며, 초기에 중단할 경우 호전될 수 있으므로 정기적으로 전체혈구계산(CBC), 간기능검사, 아밀라제 수치를 검사하여 확인하도록 한다. Thiopurine methyl transferase (TPMT) 결핍이 있는 환자의 경우 AZA를 완전히 대사할 수 없어 적정용량일지라도 위험한 정도의 백혈구감소증이 유발될 수 있으므로, 개시 전에 TPMT의 농도를 측정하도록 한다.¹² 투약 후 6-12주 전에는 AZA의 임상효과가 나타나지 않으며, 충분한 효과가 나타나려면 6개월 이상의 기간이 필요하므로, 이 기간 내에 치료효과가 없다고 성급하게 중단하지 않도록 한다. 최대 효과는 투약시작 후 6-24개월이 지나야 도달한다.¹³

2. Mycophenolate mofetil (MMF)

선택적으로 퓨린 합성을 억제하여 T세포와 B세포의 증식을 억제한다.¹⁵ 다른 면역억제제에 비해 장기간 투약에도 부작용이 적고 내약성이 좋은 것으로 간주되는데, 신경계질환에서는 MG에서 장기간 투여시 효과가 있는 것으로 보고되었다.¹⁴ 그러나 그 외 면역매개성 근신경계질환에서 그 효능에 대한 연구가 부족하고 확실하지 않아 3차약제로 고려해 볼 수 있겠다. 투여용량은 1000 mg을 하루 2회 투약하며, 1일 3000 mg까지 증량할 수 있는데, 고가여서 경제적인 측면에서 제약이 있다. 주된 부작용으로는 고혈당증, 고지혈증, 위장관계 증상, 전해질불균형 등이 생길 수 있어, 정기적으로 CBC와 일반화학검사를 시행하여 확인하도록 한다.¹ 드물게 적혈구 무형성증, 진행성 다초점 백질뇌병증(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML), 악성질환이 부작용으로 보고된 바 있다.^{15,16}

3. Methotrexate (MTX)

염산의 억제제로서 비교적 안전하여 류마티스관절염 및 다른 자가면역질환에서 널리 사용되고 있으며, 염증성 근육병증에서 스테로이드 용량을 줄이는 약제로 가장 흔하게 사용되는 면역억제제이다.^{1,17} 몇몇 용량 및 투여방법이 사용되고 있으나, 가장 흔하게는 첫 3주동안 일주일에 한번씩 7.5 mg으로 시작하는데, 처음 7.5 mg은 12시간 간격으로 3번으로 나눠 투약하며, 일주일에 2.5 mg씩 천천히 증량하여 1주일에 1회 총 20-25 mg을 복용하게 한다.¹ 장기간 MTX를 투약할 때는 엽산을 매일 1 mg씩 보충해준다.¹⁷ 폐섬유증을 일으킬 수 있어 일부 간질성 폐질환(interstitial lung disease)을 동반한 염증성 근육병증 환자에서 사용이 제한된다.¹⁷ 그 외

부작용으로는 구내염, 위장관계 증상, 백혈구감소증, 혈소판 감소증, 신독성, 간독성, 악성질환이 발생할 수 있다.^{1,17} AZA보다 효과가 빠르게 나타나므로 좀 더 빠른 치료효과를 얻어야 할 때 MTX를 고려해 볼 수 있다.¹ MTX 정맥주사 이후 24시간 후에 leucovorin rescue를 투약하면 MTX의 부작용을 줄일 수 있다.¹

4. Cyclophosphamide (CP)

CP는 DNA의 구아닌에 알킬기를 붙이는 알킬화 항암제로 가장 강한 면역억제제 중의 하나이다.¹¹ 질환의 중증도와 투약방법에 따라 정맥주사나 경구로 투약할 수 있다. 일반적으로 주사제 투여가 선호되며 심한 부작용을 줄이고자 펄스치료가 선호되는데, 한달에 1회 0.5-1mg/m²으로 6개월간 정맥으로 주사한다. 출혈성 방광염을 예방하기 위해서 투여 전에 충분한 수분공급을 해야 하며, 흔하게 발생하는 오심, 구토를 줄이기 위해 진토제를 투여하는 것이 도움이 된다. 부작용으로는 오심, 구토, 탈모증, 출혈성 방광염, 골수억제, 악성질환, 불임 등이 발생할 수 있다.¹ 여성환자의 경우 피임을 권장하고 남성환자의 경우 피임을 권고할 뿐만 아니라 testosterone을 함께 투약하도록 한다.¹ 백혈구수치가 1500-2000이하가 되지 않도록, 림프구는 1000이하가 되지 않도록 정맥주사 후에 7일째, 10일째, 14일째, 21일째 혈액검사를 시행하고 투약을 중지한 후라도 몇 달간은 소변검사를 자주 시행한다.¹

5. Cyclosporine A (CyA)

세포질의 특정 단백질에 결합하여 칼시뉴린 신호전달을 억제하는 CyA 와 FK506은 기전이 유사한데, CyA 는 cyclophilin에 FK506은 FK506-결합단백질에 결합한다.¹¹ T세포의 기능에 중요한 IL-2 및 그 외 단백질의 합성을 담당하는 칼시뉴린 신호전달을 손상시켜 T세포 활성을 억제하는 면역효과를 나타내는데, 다른 면역억제제에 효과가 없거나 내약성이 없는 환자들에서 주로 사용된다.¹ 처음에는 4-6 mg/kg/day를 2회 나누어 투약하며, 이후 3-4 mg/kg/day 이하로 투여하고 투약 1달 후에 혈중 농도가 100-150 ng/mL로 유지되도록 한다.^{1,17} 임상효과는 AZA보다 빠르게 나타나는 것으로 알려져 있다. 약 35% 이상의 환자들에서 부작용으로 투약중지를 고려하게 되는데, 고혈압과 신독성이 가장 중요한 부작용이며, 그 외 다모증, 진전, 잇몸과형성증, 빈혈 등이 발생할 수 있다.¹ 중추신경계에 작용하여 진전, 발작, 환각, 가역성 백질뇌병증(leukoencephalopathy) 등을 유발할 수 있어 주의를 요한다.^{18,19} 신기능을 주의 깊게 모니터링 해야 하며, 비스테로

이드성 소염제는 병용해서 투약하지 않도록 한다. 정기적인 혈액검사를 통해 혈중 Cr 수치가 치료전의 수치를 기준으로 150% 이상 증가하지 않도록 한다.¹⁷

6. Tacrolimus (FK506)

FK506은 CyA와 유사한 기전을 가지는데, 몇몇 MG환자를 대상으로 한 연구에서 효과가 있는 것으로 발표되었다.^{20,21} 3-5 mg/day 용량으로 투약하며 CyA에 비해 신독성이 덜하지만, 신독성 및 중추신경계 부작용이 가장 중요하며 주의를 요한다.¹ CyA과 마찬가지로, Cytochrome p450 대사과정을 거쳐서 약물 상호작용에 유의를 해야 한다.¹

7. Rituximab (RTM)

RTM은 사람/쥐 키메라 단일클론항체(chimeric monoclonal antibody)로 B세포의 표지자 CD20에 특이적으로 결합하여 말초혈액에서 B세포를 현격하게 감소시킨다. 자가반응성 B세포를 특이적으로 공격하기 때문에 자가면역질환의 치료에 이용되고 있다.^{1,11} 흔히 375 mg/m² 용량으로 1주마다 주사하여 총 4회를 투여하며, 일반적으로 다른 면역억제제에 효과가 없는 경우에 사용된다.¹ 부작용으로는 전신증상, 주사와 관련하여 오심, 두통, 피로감, 발진, 독감유사 증상이 나타날 수 있는데, 이러한 부작용은 paracetamol, 항히스타민제, 스테로이드를 전처치하여 예방할 수 있다.¹ RTM과 같은 단일클론항체를 투여할 경우, JC바이러스 전사(replication)를 억제하는 체액성면역(humoral immunity)의 저하로 PML이 나타날 수 있으므로 주의를 요한다.^{1,11}

8. Alemtuzumab

성숙 림프구의 CD52항원에 결합하는 단일클론항체로 B세포와 T세포를 현저히 감소시켜 면역억제효과를 나타내므로, 심각한 림프구감소로 인한 기회감염의 위험이 증가한다.^{1,22} 치료에 불응하는 일부 CIDP 환자와 IBM 환자에서 효과가 있는 것으로 보고되었다.^{23,24}

References

1. Bansal VK, Meriggioli MN. Immunotherapy in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases. In: Katirji B, Kaminski HJ, Ruff RL. *Neuromuscular disorders in clinical practice* 2nd ed. New York: Springer, 2014;341-362.
2. Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, Cupps TR, Balow JE. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Intern Med* 1993;119:1198-1208.
3. Hoffmann S, Kohler S, Ziegler A, Meisel A. Glucocorticoids in myasthenia gravis – if, when, how, and how much? *Acta Neurol Scand* 2014;130:211-221.
4. Dalakas MC. Pharmacologic concerns of corticosteroids in the treatment of patients with immune-related neuromuscular diseases. *Neurol Clin* 1990;8:93-118.
5. Kraker J, Zivković SA. Autoimmune neuromuscular disorders. *Curr Neuroparmacol* 2011;9:400-408.
6. Donofrio PD, Berger A, Brannagan TH 3rd, Bromberg MB, Howard JF, Latov N et al. Consensus statement: the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular conditions report of the AANEM ad hoc committee. *Muscle Nerve* 2009;40: 890-900.
7. Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular disease. *JAMA* 2004;291:2367-2375.
8. Dalakas MC. Mechanisms of action of IVIg and therapeutic considerations in the treatment of acute and chronic demyelinating neuropathies. *Neurology* 2002;59: S13-S21.
9. Lünemann JD, Quast I, Dalakas MC. Efficacy of intravenous immunoglobulin in neurological diseases. *Neurotherapeutics* 2016;13:34-46.
10. Kim JY, Park KD, Richman DP. Treatment of Myasthenia Gravis Based on Its Immunopathogenesis. *J Clin Neurol* 2011;7:173-183.
11. Slanar O, Chalupná P, Novotný A, Bortlík M, Krska Z, Lukás M. Fatal myelotoxicity after azathioprine treatment. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2008;27:661-665.
12. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Harms L et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2010;17:893-902.
13. Hehir MK, Burns TM, Alpers J, Conaway MR, Sawa M, Sanders DB. Mycophenolate mofetil in AChR-antibody-positive myasthenia gravis: outcomes in 102 patients. *Muscle Nerve* 2010;41:593-598.
14. Engelen W, Verpooten GA, Van der Planken M, Helbert MF, Bosmans JL, De Broe ME. Four cases of red blood cell aplasia in association with the use of mycophenolate mofetil in renal transplant patients. *Clin Nephrol* 2003;60:119-124.
15. Neff RT, Hurst FP, Faltá EM, Bohlen EM, Lentine KL, Dharmidharka VR, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy and use of mycophenolate mofetil after kidney transplantation. *Transplantation* 2008;86:1474-1478.
16. Sanders DB, Evoli A. Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis. *Autoimmunity* 2010;43:428-435.
17. Palmer BF, Toto RD. Severe neurologic toxicity induced by Cyclosporine A in three renal transplant patients. *Am J Kidney Dis* 1991;18:116-121.
18. Groen PC, Aksamit AJ, Rakela J et al. Central nervous system toxicity after liver transplantation. *N Engl J Med* 1987;317:861-866.
19. Konishi T, Yoshiyama Y, Takamori M, Yagi K, Mukai E, Saïda T, et al. Clinical study of FK506 in patients with myas-

- thenia gravis. *Muscle Nerve* 2003;28:570-574.
20. Ponseti JM, Gamez J, Azem J, López-Cano M, Vilallonga R, Armengol M. Tacrolimus for myasthenia gravis: a clinical study of 212 patients. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1132:254-263.
21. Gorson KC. An update on the management of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ther Adv Neurol Disord* 2012;5:359-373.
22. Marsh E, Hirst C, Llewelyn J, Cossburn M, Reilly M, Krishnan A et al. Alemtuzumab in the treatment of IVIG-dependent chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol* 2010;257: 913-919.
23. Dalakas MC, Rakocevic G, Schmidt J, Salajegheh M, McElroy B, Harris-Love MO et al. Effect of Alemtuzumab (CAMPATH 1-H) in patients with inclusion-body myositis. *Brain*, 2009;132:1536-1544.