

# Miyastenia Gravis

## Myasthenia Gravis

Dr. Şenay AYDIN

SBÜ, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul

### ÖZET

Miyastenia gravis (MG), nöromusküler bileşke (NMB)'nin otoimmün bir hastalığıdır. Otoantikorlar NMB'de nikotinik asetilkolin reseptörü (AChR), kaslara özgü kinaz (MuSK) ve düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörüne bağlı protein 4 (Lrp4) gibi önemli proteinlerin fonksiyonlarını etkiler ve yorgunluğa, özellikle oküler, bulber ve ekstremitelerde kaslarında kuvvetsizliğe neden olur. Ayrıca, timusun NMB otoregülasyonda ki rolü ve timus patolojilerinin MG patogeneziindeki önemi bilinmektedir. Bu derlemede, MG'nin patogenezi ve klinik yönlerine genel bir bakış sunuyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Miastenia gravis, mediastinal hastalıklar, etiyoloji.

### SUMMARY

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disease of the neuromuscular junction (NMJ). Autoantibodies disrupt the functions of important proteins in the NMJ, such as nicotinic acetylcholine receptor (AChR), muscle specific kinase (MuSK), and low-density lipoprotein receptor-bound protein 4 (Lrp4), causing fatigue and weakness especially in ocular, bulbar and limb muscles. In addition, the role of thymus in NMJ autoregulation and the importance of thymus pathologies in MG pathogenesis are known. In this review, we present an overview of the pathogenesis and clinical aspects of MG.

**Keywords:** Myasthenia gravis, mediastinal diseases, etiology.

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Şenay AYDIN  
SBÜ, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul  
e-posta: aydin.senay@hotmail.com  
DOI: 10.5152/gghs.2020.034

## GİRİŞ

Miyastenia gravis kliniği ilk kez 1672'de Thomas Willis tarafından tanımlanmış ve "myastenia gravis pseudoparalytica" terimi ilk Friedrich Jolly tarafından literatüre geçmiştir<sup>(1,2)</sup>. MG otoantikörlerin aracılığı ile nöromusküler iletimin bloke olduğu ve nöromusküler kavşak fizyolojisinin etkilendiği özellikle oküler, ekstremit ve bulbar kasların güçsüzlüğüne neden olan otoimmün bir hastalıktır<sup>(3)</sup>.

MG, genel popülasyonda yaklaşık milyonda 150-300 prevalansı ve milyonda 10 insidansı ile nadir görülen bir hastalıktır<sup>(4)</sup>. MG'e özgü klinik tablo çoğu olguda postsinaptik AchR ve daha seyrek olarak sarkolemmal protein kasına özgü kinaza karşı gelişen Tip II aşırı duyarlılık yanıtı sonucunda postsinaptik membranda yer alan asetilkolin reseptörlerinin sayısındaki azalma ile açıklanmaktadır<sup>(5)</sup>. Etiyoloji tam olarak bilinmemekle birlikte genetik risk faktörleri ve timik patolojilerin rolü üstünde durulmaktadır. Özellikle timus dokusunda neoplastik, inflamatuvar ve yaşa bağlı muhtemel değişikliklerin MG'in immüno-patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir<sup>(6,7)</sup>. Ach reseptörüne karşı antikor oluşumu ile giden MG (AchR-MG) olgularında hiperplazi ya da timoma gibi timüs patolojilerinin daha sık eşlik ettiği gözlenmektedir. Timomanın birlikte olduğu AchR-MG çoğunlukla ileri yaş MG hastalarında gözlenmektedir<sup>(8,9)</sup>.

MG klinik prezentasyonu, patofizyolojide NMB'deki farklı antijen etkilenimi nedeniyle değişkendir. Klinik olarak oküler kaslarda sınırlı hafif güçsüzlük ya da farklı şiddette dizartri, disfagi ve ekstremitelerin etkilendiği jeneralize güçsüzlük şeklinde prezente olabilir<sup>(10)</sup>. Hastaların yaklaşık %20'inde solunum kaslarının değişik derecede etkilenimi ile yoğun bakım ihtiyacının olduğu acil nörolojik bir durum olan miyastenik kriz gözlenmektedir<sup>(11)</sup>.

Tedavi hasta özelinde bireysel olarak düzenlenmelidir. Kortikosteroidler, azatiyoprin ve mikofenolat mofetil, IV immüno-globulin (IVIG) ve plazma değişimi gibi uzun süreli immüno-süpresif ilaçlar ile immüno-modülasyon tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Ayrıca, özellikle seropozitif hastalarda klinik olarak stabil oldukları dönemde yapılacak timektominin remisyon üzerindeki olumlu etkisi iyi bilinmektedir<sup>(12,13)</sup>.

Ayrıca, nöromusküler kavşaktaki birkaç proteinin işlevi genetik mutasyonlar tarafından bozularak konjenital miyastenik sendromlara (KMS) yol açabilir<sup>(14)</sup>. Kalıtsal ya da spontan mutasyonların neden olabileceği bu sendromlar oto-antikör üretimi ile ilişkili de-

ğildir. Karmaşık genetik ve çevresel risk faktörlerinin etkili olabildiği bu tabloda otoimmün MG çoğunlukla sporadiktir<sup>(15)</sup>. Seyrek olarak AchR veya MuSK antikörleri olan birkaç ailesel otoimmün MG vakası bildirilmiştir. Çok nadir olarak gözlenen KMS'da klinik bulgular genellikle yaşamın erken dönemlerinde başlar, serum antikor pozitifliği gözlenmez ve immüno-süpresif tedaviye yanıt iyi değildir<sup>(14)</sup>.

## EPİDEMİYOLOJİ

MG'nin prevalansı son yıllarda tanı ve tedavi yöntemlerinin gelişimi ile birlikte giderek artmaktadır. Genel toplumda MG görülme sıklığı yaklaşık 5000'de 1'dir<sup>(16,17)</sup>. Yıllık insidansı milyon kişide 2.1-5 arasında değişmektedir<sup>(18)</sup>. Prevalans genel olarak bakıldığında yaklaşık 100.000'de 20'dir<sup>(17,19)</sup>. Bu oran AchR-MG için milyonda 70-163 ve MuSK-MG için yaklaşık milyonda 1.9-2.9 tahmin edilmektedir<sup>(4,20,21)</sup>. Cinsiyet, ırk ve coğrafi farklılıklar prevalansı etkilemektedir<sup>(4)</sup>. Her yaşta gözlenmekle birlikte bimodal yaş dağılımı belirgindir. Görülme sıklığı genç kadınlarda ve yaşlı erkeklerde pik yapmaktadır<sup>(21,22)</sup>. Genel olarak kadın erkek oranı 3:2'dir<sup>(23)</sup>. Ayrıca, antikor duyarlılığına göre bakıldığında da AchR-MG için 3:1 ve MuSK-MG için 9:1 şeklinde kadın cinsiyet lehinedir<sup>(24)</sup>. Öte yandan yaş ile cinsiyet etkisi de bu oranı etkilemektedir. Öyle ki bu oran 40 yaşın altındaki hastalarda 7:3 kadın, 50 yaş üstünde 3:2 erkek cinsiyet lehinedir. Olgular kırklı yaşlarında cinsiyet açısından eşit olarak dağılır<sup>(23)</sup>. Farmakolojik remisyonun belirgin olduğu bu tabloda mortalite %5'in altındadır<sup>(4)</sup>. Halen hastane mortalite oranı genel olarak yılda milyonda 1,8-2.5 arasında değişmektedir, ancak miyastenik kriz varlığı bu oranı arttırmaktadır<sup>(11)</sup>.

## PATOFİZYOLOJİ VE ETİYOLOJİ

MG patofizyolojisi iyi tanımlanmış otoimmün bir hastalıktır. Temel problem nikotinik asetilkolin reseptörlerine karşı antikor üretimidir. Anti-asetilkolin reseptör antikorlarının postsinaptik membrana zarar verdiği bilinmektedir<sup>(25)</sup>. Nöromusküler kavşağın postsinaptik membranında yerleşmiş olan epitoplara karşı gelişen antikor aracılı, T-hücre bağımlı immüno-lojik yanıt ile oldukça geniş yüzey alanına sahip olan postsinaptik membranın hasarı sonucu AchR'nin internalizasyonu veya endositozu ile nöromusküler ileti güvenlik marjını etkileyecek boyutta AchR'lerin sayısının ve yoğunluğunun azalmasına neden olur<sup>(26)</sup>. Bu durum yetersiz nöromusküler iletim sonucu klinik olarak genel ya da belli kas gruplarında güçsüzlük ve yorgunluk şikayetine neden olmaktadır. Nöromusküler bileşkede postsinaptik

proteinlere karşı gelişen otoimmün reaksiyonda aracı olan antikörler arasında AChR, MuSK, Lrp4, Agrin, ColQ ve titin, cortactin, ryanodin reseptörlerine (RyR), ve voltaj kapılı potasyum kanalı 1.4'e (KV1.4) karşı gelişen antikör bulunur<sup>(5,27,28)</sup>. Bu otoantikörler çeşitli mekanizmalar ile postsinaptik membran üzerinde nöromusküler bileşke iletimini etkileyebilir. Bu mekanizmalar arasında kompleman aktivasyonu, hedef proteinlerin çapraz bağlanmasıyla antijenik modülasyonu, ligand bağlanma bölgeleri ile yarışma veya konformasyonel değişiklikleri veya ilişkili proteinlere bağlanmayı önleyen sterik engel yer almaktadır. Farklı miyasteni formlarında bu mekanizmalar aynı derecede izlenmeyebilir ki bu daha çok epitop spesifitesi, antikör alt tipi veya antijen yoğunluğu gibi faktörler ile ilişkilendirilmektedir<sup>(29,30)</sup>.

Hastaların yaklaşık %85'inde AChR'e karşı gelişen antikörler gözlenmektedir. Jeneralize MG hastalarının %80'inde, oküler MG hastalarının %50'inde ve otoimmün MG'li çocuk hastaların %50'inde AChR antikör pozitifliği eşlik etmektedir<sup>(31)</sup>. AChR'nün alt birimlerine karşı oluşan otoantikörler en yaygın olanıdır ve kompleman aktivasyonu yoluyla NMB postsinaptik membranda hasar gelişimine neden olurlar. Ayrıca, otoantikör üretiminin T-hücresine bağlı bir süreç olduğu ve timusun NMB'deki bu otoregülasyonun bozulmasında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir<sup>(32-34)</sup>. Timik patolojilerin MG patogenezinde önemi bilinmektedir. Özellikle MG'li hastaların %10-15'inde timoma, %65-70'inde lenfololiküler timik hiperplazilerin birlikteliği mevcuttur<sup>(35-39)</sup>. AChR-MG hastalarında AChR antikörlerinin yanı sıra, diğer kas antijenlerine karşı oto-antikörler yaygın olarak bulunur. Özellikle timus maligniteleri olan MG hastalarında titin ve ryanodin reseptörüne karşı oto-antikörler sıklıkla mevcuttur. Bu antikörlerin diğer otoimmün hastalıklarda da görüldüğü için MG için spesifik olmadığı düşünülmektedir. Ayrıca, MG patogenezindeki rolü ve klinik semptomlara katkısı henüz tam olarak anlaşılamamıştır<sup>(6,40)</sup>.

Anti-AChR antikoru negatif olan hastalar seronegatif MG (SNMG) olarak tanımlanır. Oküler olguların yaklaşık %50'sinde ve jeneralize vakaların ise yaklaşık %20'si seronegatifdir<sup>(31)</sup>. Genel olarak tüm MG hastalarının %6'ında kasa özgü tirozin kinaza (MuSK), %2'inde Lrp4'e karşı gelişen antikörler gözlenmektedir<sup>(41,42)</sup>. SNMG hastalarında ilk olarak bir tirozin kinaz reseptörü olan kas-spesifik kinaz (MuSK) gibi motor son plağın AChR dışındaki bileşenlerine karşı otoantikörler saptanmıştır. MuSK'a karşı IgG antikörleri 2001'de "seronegatif" MG'li hastaların

%70'inin serumunda keşfedilmiştir<sup>(43)</sup>. MuSK, motor son plak oluşumu ve AChR'nün kümelenmesinde rol oynar. Anti-MuSK antikörlerinin postsinaptik membran üzerinde iletimin ve AChR kümelenmesini bozduğu ve AChR'nün fonksiyonlarının azalmasına yol açtığı düşünülmektedir<sup>(44)</sup>. Lrp4 ise bir MuSK aktivatörü olarak tanımlanan düşük yoğunluklu lipoprotein ile ilişkili reseptör ailesinin bir üyesidir. Lrp4, postsinaptik kas yüzeyinde MuSK'ı dimerize edebilir ve doğrudan aktive edebilir. MuSK ile bir multiprotein kompleksi oluşturur, bu nedenle klinik semptomlar MuSK-MG'ye benzer olabilir<sup>(45,46)</sup>. Ancak bu antikörlerin genel olarak MG patogenezinde ki rolü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

### KLİNİK ÖZELLİKLER VE SINIFLANDIRMA

MG'nin temel klinik özelliği, egzersizle kötüleşen ve dinlenme ile iyileşen kas gruplarının dalgalanan kas güçsüzlüğü ve yorgunluktur. Bu semptom başlangıçta genellikle pitoz (göz kapağının düşmesi) veya diplopi (çift görme) olarak ortaya çıkan sadece oküler kaslarda belirgindir. Hastaların çoğu, hastalığın başlamasından sonraki ilk iki yıl içinde, çoğunlukla ekstremitelerde kaslarının ve ayrıca konuşma (dizatriye yol açan), çiğneme ve yutma (disfajiye neden olan) güçlüğü, çene kapanma zorluğu ve yüzde mimik kaybı (zayıf gülümseme ya da "miyastenik snarl") ile sonuçlanan bulbar kasların etkilenimi ile kas zafiyetinin jeneralize hale geldiği izlenir. Solunum kasları AChR-MG'li olguların %15-20'sinde etkilenir. Diyafram ve aksesuar solunum kaslarının ciddi zayıflığından kaynaklanan solunum yetmezliğinin geliştiği miyastenik krize neden olabilir ki bu ventilasyon desteği ile birlikte IVIG veya plazma değişimi ve kortikosteroid tedavinin yer aldığı yoğun bakım ortamında yönetilmesi gereken gerçek nörolojik acil bir durumdur<sup>(5,13)</sup>.

AChR-MG'nin klinik semptomlara göre alt grupları tanımlanmıştır<sup>(24)</sup>. Başlangıç yaşı 50 yaşın altında olan, çoğunlukla timik hiperplazi ile görülen, 2. ve 3. dekada başlayan ve kadınları tanımlandığı erken başlangıçlı MG; genellikle erkek hastaların yoğunlukta olduğu ve başlangıç yaşı 50 yaş üstü olan geç başlangıçlı MG; AChR-MG hastalarının yaklaşık% 10'unu etkileyen timoma ile ilişkili MG; ağırlıklı olarak oküler semptomları olan oküler MG ve maternal otoantikörlerin plasentayı geçtiği fetal ve neonatal form olarak klinik sınıflama yapılmaktadır (Tablo 1)<sup>(24)</sup>.

Genellikle 40 yaşından önce başlayan erken başlangıçlı MG çoğunlukla oküler kas güçsüzlüğü ile başlar ve daha sonra hastalarda genel kas güçsüzlüğü gelişir. Kadın cinsiyet baskındır ve HLA-B8DR3 ile bir ilişki

**Tablo 1. MG klinik özelliklerine göre tanımlanmış alt grupların klinik, immünojenik ve timüs patolojisi özellikleri.**

MG Alt Grup	Klinik Özellikleri	Antijen	Timüs Patolojisi	Timektominin yararı	IgG Alt Sınıfı
Erken Başlangıçlı MG	Başlangıç yaşı < 50, K/E: 3/1 HLA-B8, A1 ve DRw3	AChR	Timik lenfoliküler hiperplazi	Kanıtlanmış	IgG1, IgG
Geç Başlangıçlı MG	Başlangıç yaşı > 50, K/E: 1/1.5 HLA-A3, B7 ve DRw2	AChR	Normal timüs (yaşa bağlı timüs atrofi)	Kanıtlanmamış	IgG1, IgG3
Timoma-MG	Paraneoplastik MG, çizgili kas, titin, ryanodin reseptörüne karşı patojenik olmayan antikorlar	AChR	Timoma	Kanıtlanmış	IgG1, IgG3
Oküler MG	Oküler kaslarla sınırlı, düşük AChR titreleri	AChR	Değişken, lenfoid folikül yok	Yok	IgG1, IgG3
MuSK-MG	Şiddetli fenotip, solunum ve bulbar kas güçsüzlüğü K/E: 9/1 HLA-DR14-DQ5	MuSK	Normal timüs	Yok	IgG4
Lrp4-MG	Hafif fenotip, K/E: 2.5/1	Lrp4	Değişken (normal, timoma, timik lenfoliküler hiperplazi)	Kanıtlanmamış	IgG1, IgG2
Agrin MG	Jeneralize kuvvetsizlik, sıklıkla AChR, MuSK ve Lrp4 antikorları birlikteliği ciddi zayıflık ile ilişkili	Agrin	Timoma yok (az çalışma)	-	-
Neonatal MG	Hafif semptomlar, başlangıç doğumda sonrasında günler-aylar içinde remisyon	AChR, MuSK	-	-	Maternal IgG
Fetal MG	Azalmış fetal hareketlilik, artrogripoz konjenital (AMC), çok şiddetli, fetal ölüm riski	Fetal AChR-γ	-	-	Maternal IgG

bulunur. Erken başlangıçlı hastalar genellikle AChR'e karşı yoğun B hücreli yanıtının gelişiminde sorumlu olabilecek germinal merkezleri içeren hiperplastik bir timusa sahiptir<sup>(47)</sup>. Elli yaşın üzerindeki geç başlangıçlı AChR-MG'de hastalar çoğunlukla normal (ya da atrofik) timusa sahiptir<sup>(48)</sup>. Bu grupta erkek hastalar daha sıktır ve HLA-DRB1 ile bir ilişki tanımlanmıştır<sup>(49,50)</sup>. Jeneralize MG hastalarının yaklaşık %10'unda timoma vardır<sup>(7)</sup>. Başlangıç yaşları önemli ölçüde değişmekle birlikte, yaşlı hastalarda timoma daha sık gözlenmektedir<sup>(51)</sup>. AChR-MG hastalarında, IgG1 ve IgG3 AChR spesifik antikorları baskındır; IgG2 ve IgG4 ise sadece daha düşük konsantrasyon-

larda bulunur. Ayrıca, kombine IgG'lerin anti-AChR otoantikör titrelerinin toplamı hastalığın şiddeti ile zayıf bir şekilde ilişkilidir<sup>(52-56)</sup>. Özellikle AChR IgG1 konsantrasyonunun hastalığın şiddeti ile anlamlı derecede ilişkili olduğu bildirilmiştir<sup>(58)</sup>.

Klasik olarak, MG hastalarının %85'inde AChR antikorları bulunurken, geri kalan hastalar "seronegatif" olarak tanımlanmıştır. Son yıllarda SNMG hastalarda tespit edilen MuSK, Lrp4, Agrin ve ColQ karşı gelişen antikorlar hassas marker olarak tanımlanmış diğer antikorların belirgin farklı klinik, genetik ve farmakolojik özelliklere sahip alt grupların belirlenmesinde katkısı olmuştur<sup>(43,58-61)</sup>.

MuSK'a karşı IgG antikorları 2001'de yapılan çalışmada SNMG'li hastaların %70'inin serumunda bulunmuştur<sup>(43)</sup>. MuSK-MG hastalarında kas zayıflığının dağılımı farklıdır, tipik olarak boyun ve solunum kaslarını içerir, solunum yetersizliği sıktır ve çoğu zaman atrofik bir dil gözlenir<sup>(62,63)</sup>. AChR-MG'deki en yüksek insidans 3. dekada yoğun iken MuSK-MG 4. dekada belirgindir. Ayrıca, AChR-MG'nin aksine, MuSK-MG şimdye kadar altmış yaşın üzerinde nadiren tanımlanmıştır. MuSK-MG hastaları başlangıçta saf oküler güçsüzlük seyrek olarak gözlenir ve %5'i hiç oküler güçsüzlük yaşamaz, ancak hastalığın başlangıcında bulber kaslarının tutulumu AChR-MG'e göre daha sıktır ve daha sık miyastenik kriz gözlenmektedir<sup>(62,63)</sup>.

Lrp4 MG hastaları ağırlıklı olarak kadındır (2.5:1) ve MuSK veya AChR'e karşı ilave antikorlar mevcut olmadıkça genellikle jeneralize hafif kas güçsüzlüğüne sahiptir. Timusun Lrp4 MG'deki rolü belirsizdir ancak bir epidemiyolojik çalışmada timik hiperplazi birlikteliğine değinilmiştir<sup>(64)</sup>. Ayrıca, yapılan bir pilot çalışmada timik anormallik görülmemekle birlikte timektominin potansiyel faydasının düşünülebileceği ifade edilmiştir<sup>(65)</sup>.

Ayrıca, MG'de farklı hasta alt grupların tanımlanması ve hastalık şiddetinin takibinde sıklıkla kullanılan klinik sınıflama Amerika Myasthenia Gravis Derneği (MFGA) tarafından Mayıs 1997'de oluşturulmuş ve 2000 yılında revize edilmiştir (Tablo 2)<sup>(66)</sup>.

Hasta takibinde belki de en önemli sorun klinik alevlenmelerdir. Bazı ilaçlar, cerrahi ve enfeksiyonlar ile semptomların tetiklenebileceği ve hastalık seyrinin etkileyebileceği bilinmektedir. Bu nedenle düzenli hasta takibi önemlidir (Tablo 3.).

## TANI

MG tanısı öncelikle klinik olarak dalgalanan iskelet kası zayıflığının gözlemlenmesine dayanır. Başlangıçta, hastalar sıklıkla duyuşal bozukluklarla ilişkili olmayan pitoz ve diplopi ile birlikte oküler kas güçsüzlüğü ile başvururlar. Tanı daha sonra serumda bilinen miyastenik otoantikorların varlığı için test edilmesi, tek lif elektromiyografi (SFEMG) ve ardışık sinir uyarımı (ASU) dahil olmak üzere elektrofizyolojik testler ile doğrulanır<sup>(67-69)</sup>.

MG'den şüphelenildiğinde ilk tanı adımı serolojik testtir. Pozitif AChR bağlayıcı antikorlar otoimmün

**Tablo 2. Miyastenia gravis klinik sınıflaması.**

Sınıf	Tanımlama
I	Herhangi bir oküler kas güçsüzlüğü. Göz kapanmasında zayıflık olabilir. Diğer tüm kas kuvvetleri normaldir.
II	Oküler kasları etkileyen hafif zayıflık. Ayrıca herhangi bir çeşit oküler kas güçsüzlüğü olabilir.
IIa	Ağırlıklı olarak bacak veya aksiyal kasları veya her ikisini birden etkileyen, Orofaringeal kasların daha az tutulumu olabilir.
IIb	Ağırlıklı olarak orofaringeal veya solunum kaslarını veya her ikisini de etkiler Ayrıca ekstremitte veya gövde kasları veya her ikisinin daha az veya eşit tutulumu olabilir.
III	Oküler kasları etkileyen orta derecede zaaf; ayrıca herhangi bir şiddette oküler kas güçsüzlüğü olabilir.
IIIa	Ağırlıklı olarak bacak veya gövde kasları veya her ikisini birden etkileyen; Orofaringeal kasların daha az tutulumu olabilir.
IIIb	Orofaringeal veya solunum kaslarını veya her ikisini de ağırlıklı olarak etkiler. Ayrıca, ekstremitte veya gövde kaslarının veya her ikisinin daha az veya eşit tutulumu olabilir.
IV	Oküler kasları etkileyen ciddi güçsüzlük; ayrıca herhangi bir şiddette oküler kas güçsüzlüğü olabilir.
IVa	Ağırlıklı olarak ekstremitte veya gövde kasları veya her ikisini birden etkiler; orofaringeal kasların daha az tutulumu olabilir.
IVb	Ağırlıklı olarak orofaringeal veya solunum kaslarını veya her ikisini de etkiler ayrıca ekstremitte veya gövde kasların veya her ikisinin daha az veya eşit tutulumu olabilir.
V	Rutin postoperatif yönetim sırasında kullanılması haricinde entübasyon, mekanik ventilasyonlu veya mekanik ventilasyonsuz olarak tanımlanır; entübasyon olmadan bir besleme tüpünün kullanılması hasta-yı sınıf IVb'ye yerleştirir.

**Tablo 3. Miyastenia gravis klinik alevlenmesinde etkili faktörler.**

Ameliyat	
Gebelik ve Doğum Sonrası Dönem	
Sıcaklık	
Stres	
Viral Enfeksiyonlar	
Kemik iliği nakli	
İlaçlar	
Antibiyotikler	Telitromisin, Aminoglikozidler (gentamisin, streptomisin, tobramisin, amikasin, kanamisin, neomisin ve diğerleri), Linkomisin, Sulfonamid, Trimetoprim + sulfametaksazol, Tetrasiklin, Kloramfenikol
Bazı antiepileptikler	Fenitoin
Magnezyum ve magnezyum içeren ilaçlar	Magnezyumlu laksatif ve antiasitler
Kardiyovasküler ilaçlar	Kinidin, kinin Beta-blokerler Kalsiyum kanal blokerleri
Kontrast maddeler	İyotlu radyografik kontrastlar, gadolinyum
Kinin ve Kinidin türevleri	Klorokin
Anestezikler	Metoksifluran vb.
Nöromusküler blokerler	d-tubokürarin, Süksinilkolin vb
Bazı hormonlar	Tiroid hormonu, Adrenokortikotropik hormon, Oksitosin Östrojen içeren preparatlar
Statinler	Atorvastatin
Morfin	
Kortikosteroidler	
Trankilizan ve barbitüratlar	
Lityum	
D-Penisilamin	
Botulinum toksini	
İnterferon alfa	

MG için çok spesifiktir ve genel MG'li hastaların %80'inde, oküler MG'li hastaların %50'sinde ve otoimmün MG'li çocukların yaklaşık %50'sinde bulunur<sup>(34)</sup>. AChR antikoru negatifse MuSK antikoru testi edilmelidir. SNMG hastaların yaklaşık yarısında, kaslara özgü MuSK antikoru pozitifdir ve bu hastaların çoğunluğunu kadın hastalar (%85) oluşturmaktadır<sup>(63,70)</sup>. Yaklaşık %10-15 hastada hem AChR hem de MuSK antikoru negatifdir ki bu hastalarda düşük

yoğunluklu LRP4'e karşı otoantikörler tanımlanmıştır<sup>(60,64,65)</sup>. Antikor testi sadece teşhis amaçlı kullanılmalıdır ve tedaviye yanıt veya hastalığın şiddetinin zaman içindeki klinik yanıtının belirlenmesi ya da takip amaçlı önerilmemektedir.

Anti-AChR antikor testi, miyastenia gravis tanısı için oldukça spesifiktir (%100); ancak oküler MG'de yanlış negatif sonuç yaygındır. Oküler MG tanısı için,

yüksek duyarlılığa (%100) sahip tek lif elektromiyografi (SFEMG) önerilmektedir. Daha fazla duyarlılığa sahip olan SFEMG'e rağmen, sonuçların testi uygulayan doktorun tecrübesine bağımlı olması nedeniyle ASU testi daha sık uygulanmaktadır<sup>(71)</sup>. Halen klinik pratikte edrophonium veya buz paketi testi ile asetilkolinesterazın (AChE) inhibisyonu sonucu semptomları iyileştiren yöntemler de yardımcı olmaktadır. Özellikle buz paketi testi AChE'ların kalp veya solunum komorbiditeleri nedeniyle kontrendike olduğu hastalar için edrophonium testine iyi bir alternatif olabilir<sup>(72,73)</sup>.

Öte yandan özellikle otoimmün tiroid hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıkların MG ile sıklıkla ilişkili olduğu bilinmektedir<sup>(74)</sup>. Bu nedenle tanı ve takip aşamasında otoimmün hastalıkların takibinde yararlı olabilecek hassas belirteçlerin takip edilmesi önemlidir. Ayrıca, radyolojik olarak ta MG'li hastalarda timoma veya timoma nüksünü ekarte etmek için akciğer tomografisi uygulanmalıdır.

## TEDAVİ

MG tedavi edilebilir nörolojik bozukluklardan biridir. Çoğu MG hastasının semptomları mevcut tedaviler ile kontrol altına alınabilir ki bu hastalar normal bir yaşam beklentisine ve yaşam kalitesine sahiptirler<sup>(75)</sup>. Tedavide ana amaç miyastenik belirtilerin az veya hiç olmadığı remisyonun sağlanması ya da subjektif veya günlük yaşantıyı etkilemeyen objektif minimal belirtilerin izlendiği stabil klinik tablonun elde edilmesi olmalıdır. Uzun süreli kullanılacak ve ciddi yan etkilerin gözlenebileceği bu tedavilerde mümkün olan en az yan etki ile remisyonun sağlanması gerekmektedir.

MG, otoantikörlerin neden olduğu bir otoimmün hastalıktır ki tedavi temelini de bağışıklık sistemindeki patojenik antikörleri azaltmak olmalıdır. Hastalığın patogenezinde en önemli yer tutan antijenik modülasyonun veya kompleman aktivasyonunun önlenmesi NMB hasarını da önleyebileceği düşünülebilir<sup>(76)</sup>. Bu amaçla immüsupresyon, plazmaferez ile otoantikörlerin uzaklaştırılması, intravenöz IgG ile bağışıklık sisteminin modüle edilmesi ve antikör üreten hücrelerin bulunduğu timusun çıkarılması gibi tedaviler uygulanmaktadır.

Genel olarak semptomlar sinaptik ya da presinaptik alanda ACh miktarının artırılması ya da postsinaptik membrandaki hasarın engellenmesi ile azaltılabilir. MG'de semptomatik tedavi için sinaptik aralıkta ACh miktarında artış sağlanarak bir nevi sinaptik telafi edici fonksiyonu üstlenen piridostigmin en yaygın kullanılan asetilkolinesteraz inhibitörüdür. Piridos-

tigmin semptomatik etkisi 30-60 dakika içinde başlar ve üç-dört saat sürer. En yaygın yan etkiler arasında karın krampları, ishal ve aşırı lakrimasyon bulunur. Ancak anti-kolinesterazlar (AChE) saf oküler MG'de hatta hafif olgularda bile yetersiz kalabilir<sup>(77)</sup>. Bu nedenle yaygın olarak saf oküler ve hafif jeneralize veya daha şiddetli vakalarda immünosüpressif tedavi ile birlikte kullanılmaktadır. Önemli başka bir ayrıntı ise AChR-MG hastalarında AChE'lar sinaptaki ACh'nin efektif süresini uzatır ve azalmış AChR yoğunluklarını telafi eder ancak MuSK-MG'de olası presinaptik değişiklikler nedeniyle ACh'nin salınımı artmaz ve hatta klinik kötüleşme gözlenebilir<sup>(78)</sup>.

Jeneralize MG'de, plazma değişimi veya intravenöz immünoglobulinler (IVIG) ve tek ya da kombine immünsüpressif ajanlar ile tedaviye eklenmektedir. Plazma değişimi ve IVIG jeneralize MG'de hızlı başlangıçlı kısa süreli immünoterapi olarak, miyastenik kriz, ciddi akut alevlenmelerde ve ameliyat öncesi hastanın kas gücünü arttırmak için kullanılır<sup>(63,79)</sup>. Refrakter hastalarda ve oral immünsüpresanlara cevap vermeyen veya tolere edemeyen hastalarda IVIG ve plazma değişiminin kronik kullanımı tercih edilmektedir. Bu tedaviler MG'li hastaların büyük çoğunluğunda kas gücünde etkilidir ve hızlı başlangıçlı nedeniyle miyastenik krizde tercih edilen tedavi yöntemleridir. Ancak sepsis ve hipotansiyonda kontrendikedir. Çoğunlukla santral venöz kateter kullanımı gerekmektedir ki sıvı kayması veya aşırı yüklenme ile ilişkili komplikasyonlar izlenebilir<sup>(80,81)</sup>.

Klinik pratikte immünsüpresyonda kortikosteroidler genellikle sadece piridostigmininden daha fazlasına ihtiyaç duyan oküler ve jeneralize MG'li hastalar için ilk tercihtir. Genellikle prednizon, 50-80 mg/gün hedef dozunda başlatılabilir, ancak özellikle bulber tutulumu olan MG'de olası kısa süreli alevlenme riski nedeniyle poliklinik şartlarında 10-20 mg/gün arasında başlatılır ve hedef doza kadar haftalık 5 mg/gün artırılır. Adrenal süpresyonu en aza indirmek için etkin klinik yanıt alındıktan sonra kademeli olarak doz azaltılır ancak doz azaltımı sırasında semptomların tekrarı ya da immünsüpresiflerin uzun süreli kullanımı gerekli ise azatiyoprin, siklosporin, metotreksat, mikrofenolet mofetil ya da siklofosamid gibi ajanlara geçmek gerekebilir.

MuSK-MG hastalarının çoğu immünsüpresif tedaviden uzun süreli fayda görmemektedir<sup>(82)</sup>. Diaz Manera ve arkadaşları çalışmalarında B hücrelerini tüketen bir monoklonal antikör olan rituksimab, MuSK-MG'de AChR-MG'ye göre daha etkili bir şe-

kilde uzun süreli iyileşme sağladığı görüşü ön plana çıkmaktadır<sup>(83)</sup>. Bir başka çalışmada ciddi ve refrakter jeneralize MG'li bazı hastalarda ve belirgin olarak MuSK-MG hastalarında, CD20 antikorunu olan rituksimabın önemli iyileşme ve hatta remisyona yol açtığı bildirilmiştir<sup>(84,85)</sup>. Ayrıca, son zamanlarda kompleman inhibitörü olan Eculizumabın da diğer immüno-süpresanlara cevap vermeyen veya tolere edemeyen şiddetli veya refrakter AChR-MG'li yetişkin hastaların tedavisi için etkili olduğu bildirilmiştir<sup>(86)</sup>.

Yakın zamanda yapılmış uluslararası, çok merkezli, randomize, çift-kör bir çalışmada 18-65 yaş arası jeneralize AChR-MG ile hastalarda timektomi (+) prednizon ile prednizon tedavisi karşılaştırılmış ve timektominin klinik sonucu iyileştirdiğini sonucuna varılmıştır<sup>(87)</sup>. Farklı klinik çalışmalar ve retrospektif kohortlar üzerinden çalışılan bir derlemede ise timektomi uygulanmış MG hastalarındaki remisyon oranlarının timektomi uygulanmamış MG hastalarındaki remisyon oranlarından daha iyi olduğu, ayrıca nükslerin azalması ve uzun süreli prognoz ile ilişkili olduğu kanaati bildirilmiştir<sup>(12)</sup>. Timektomi, AChR-MG hastalarının tedavisinde önemli bir role sahiptir. Akciğer görüntülemesi timoma varlığını gösteriyorsa, hastalık sadece oküler kasları içeriyorsa bile timektomi yapılması önerilmektedir. Ancak timektomi acil bir müdahale gibi algılanmamalıdır. Medikal tedavi ile semptomlarda güvenli bir şekilde ameliyata girecek kadar iyileşme sağlandığında timektomi planlanmalıdır. Ayrıca, MuSK-MG hastalarında timik anormallikler görülmemektedir ve timektominin klinik faydası gösterilememiştir<sup>(88,89)</sup>. Aynı şekilde timektominin 65 yaş üstü hastalarda genellikle endike olmadığı da bildirilmiştir<sup>(87,90)</sup>.

MG de semptomların ilk bir yıl içinde jeneralize olma eğilimindedir. Bu süre oküler MG'de iki yıldır<sup>(91)</sup>. Viral infeksiyonlar, gebelik, cerrahi müdahaleler, stres ve bazı ilaçların MG semptomlarının alevlenmesine ve ek tedavilerin başlanmasını gerektirebilmektedir<sup>(10,13)</sup>. MG hastalarının yaklaşık %15'inin tedaviye yanıtı iyi değildir. Refrakter MG olarak tanımlanan bu hasta grubunda timoma varlığı, anti-MuSK antikor pozitifliği, başlangıç yaşın genç olması ve kadın cinsiyet ilişkili faktörler arasında yer almaktadır<sup>(15)</sup>. Özellikle miyastenik kriz için yoğun bakım ve immünomodülasyon tedavi seçenekleri MG'e bağlı mortalitenin azalmasına katkı sağlamıştır<sup>(11,22)</sup>. Ancak refrakter tipte jeneralize MG'te, timoma birlikteliği ve komorbiditeleri olan yaşlı hastalarda morbidite ve mortalite oranı yükselmektedir<sup>(4,10,90)</sup>.

## SONUÇ

MG nöromusküler iletimi bloke eden otoantikolar nedeni ile oluşan, nadir otoimmün bir hastalıktır. Tedavide asetilkolinesteraz inhibitörleri, intravenöz immüno globulinler, plazmaferez, immüno-modülatörler, steroid ve diğer immüno-süpresanlar ile cerrahi tedavide timektomi yer almaktadır. Ancak hala farklı postsinaptik hedefleri olan farklı patofizyolojiye sahip otoimmün süreçlerin hakim olduğu bu tabloda hem tanı hem de tedavideki başarıyı etkileyebilecek hastaya spesifik yeni tedavilerin geliştirilmesi açısından MG alt formlarına özgü patofizyolojik yollar ile ilgili yapılacak çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Willis T. *De Anima Brutorum; Oxonii Theatro Sheldoniano: Oxford, UK, 1672.*
2. Jolly F. *Ueber Myasthenia gravis pseudoparalytica. Berl. Klin. Wochenschr 1895; 32: 1-7.*
3. Patrick J, Lindstrom J. *Autoimmune response to acetylcholine receptor. Science. 1973; 180: 871-2.*
4. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. *A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. BMC Neurol 2010; 10: 46.*
5. Konecny I, Herbst R. *Myasthenia Gravis: Pathogenic Effects of Autoantibodies on Neuromuscular Architecture. Cells 2019; 8: 671.*
6. Marx A, Willcox N, Leite MI, et al. *Thymoma and paraneoplastic myasthenia gravis. Autoimmunity 2010; 43: 413-27.*
7. Marx A, Pfister F, Schalke B, et al. *The different roles of the thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes. Autoimmun Rev 2013; 12: 875-84.*
8. Shiono H, Wong YL, Matthews I, et al. *Spontaneous production of anti-IFN-alpha and anti-IL-12 autoantibodies by thymoma cells from myasthenia gravis patients suggests autoimmunization in the tumor. Int Immunol 2003; 15: 903-13.*
9. Le Panse R, Bismuth J, Cizeron-Clairac G, et al. *Thymic remodeling associated with hyperplasia in myasthenia gravis. Autoimmunity 2010; 43: 401-12.*
10. Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren J. *Myasthenia gravis. Nat Rev Dis Primers 2019; 5: 30.*
11. Alshekhlee AM, Miles JD, Katirji B, Preston DC, Kaminski HJ. *Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. Neurology 2009; 5: 1548-54.*
12. Rashid MH, Yasir HKM, Piracha MU, Salman U, Yousaf H. *Analysis on Thymectomy vs Conservative Medical Management in Myasthenia Gravis. Cureus 2020; 12: e7425.*
13. Ciafaloni E. *Myasthenia Gravis and Congenital Myasthenic Syndromes. Continuum (Minneapolis) 2019; 25: 1767-84.*
14. Engel AG. *Congenital myasthenic syndromes in 2012. Curr Neurol Neurosci Rep 2012; 12: 92-101.*

15. Ramanujam R, Pirskanen R, Ramanujam S, Hammarstrom L. Utilizing twins concordance rates to infer the predisposition to myasthenia gravis. *Twin Res Hum Genet* 2011; 14: 129-36.
16. Mc Grogan A, Sneddon S, de Vries CS. The incidence of myasthenia gravis: A systematic literature review. *Neuroepidemiology* 2010; 34: 171-83.
17. Breiner A, Widdifield J, Katzberg HD, et al. Epidemiology of myasthenia gravis in Ontario, Canada. *Neuromuscul Disord* 2016; 26: 41-6.
18. Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest* 2006; 116: 2843-54.
19. Park SY, Lee JY, Lim NG, Hong YH. Incidence and prevalence of myasthenia gravis in Korea: A population-based study using the National Health Insurance Claims Database. *J Clin Neurol* 2016; 12: 340-4.
20. Niks EH, Kuks JB, Verschuuren JJ. Epidemiology of myasthenia gravis with anti-muscle specific kinase antibodies in The Netherlands. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 417-8.
21. Cetin H, Fulop G, Zach H, Auff E, Zimprich F. Epidemiology of myasthenia gravis in Austria: Rising prevalence in an ageing society. *Wien Klin Wochenschr* 2012; 124: 763-8.
22. Foldvari A, Kovacs N, Sipos V, et al. Estimation of incidence, prevalence, and age-at-diagnosis of myasthenia gravis among adults by hospital discharge records. *Wien Klin Wochenschr* 2015; 127: 459-64.
23. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle & Nerve* 2008; 37: 141-9.
24. Konecny I, Martinez-Martinez P, de Baets M. Myasthenia gravis. In: Ratcliffe MJH (eds). *Encyclopedia of Immunobiology*. Academic Press, Oxford, UK, 2016; 5: 168-79.
25. Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis; prevalence, clinical correlates and diagnostic value. *Neurology* 1976; 26: 1054-9.
26. Engel AG, Lambert EH, Howard FM. Immune complexes (IgG and C3) at the motor end-plate in myasthenia gravis: Ultrastructural and light microscopic localization and electrophysiologic correlations. *Mayo Clin Proc* 1977; 52: 267-80.
27. Zisimopoulou P, Brenner T, Trakas N, Tzartos SJ. Serological diagnostics in myasthenia gravis based on novel assays and recently identified antigens. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 924-30.
28. Mori S, Shigemoto K. Mechanisms associated with the pathogenicity of antibodies against muscle-specific kinase in myasthenia gravis. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 912-7.
29. Tüzün E, Christadoss P. Complement Associated Pathogenic Mechanisms in Myasthenia Gravis. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 904-11.
30. Gomez AM, Van DenBroeck J, Vrolix K, et al. Antibody effector mechanisms in myasthenia gravis -pathogenesis at the neuromuscular junction. *Autoimmunity* 2010; 43: 353-70.
31. Kordas G, Lagoumintzis G, Sideris S, Poulas K, Tzartos SJ. Direct proof of the in vivo pathogenic role of the AChR autoantibodies from myasthenia gravis patients. *PLoS ONE* (2014) 9: e108327.
32. Vincent A. Unravelling the pathogenesis of myasthenia gravis. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 797-804.
33. Le Panse R, Berrih-Aknin S. Autoimmune myasthenia gravis: Autoantibody mechanisms and new developments on immune regulation. *Curr Opin Neurol* 2013; 26: 569-76.
34. Romi F, Hong Y, Gilhus NE. Pathophysiology and immunological profile of myasthenia gravis and its subgroups. *Curr Opin Immunol* 2017; 49: 9-13.
35. Marx A, Pfister F, Schalke B, Nix W, Strobel P. Thymus pathology observed in the MGTX trial. *Ann. N. Y. Acad. Sci* 2012; 1275: 92-100.
36. Conti-Fine BM, Diethelm-Okita B, Ostlie N, Wang W, Milani M. Immunopathogenesis of myasthenia gravis. In: Kaminski HJ (eds). *Myasthenia gravis and related disorders*. New York: Humana Press 2009: 43-70.
37. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1797-810.
38. Berrih-Aknin S, Le Panse R. Myasthenia gravis: A comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms. *J Autoimmun* 2014; 52: 90-100.
39. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med* 2016; 375: 511-22.
40. Vrolix K, Fraussen J, Molenaar PC, et al. The auto-antigen repertoire in myasthenia gravis. *Autoimmunity* 2010; 43: 380-400.
41. Sanders DB, El-Salem K, Massey JM, McConville J, Vincent A. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. *Neurology* 2003; 60: 1978-80.
42. Li Y, Zhang Y, Cai G, et al. Anti-LRP4 autoantibodies in Chinese patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2017; 56: 938-42.
43. Hoch W, McConville J, Helms S, et al. Autoantibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 2001; 7: 365-8.
44. Ghazanfari N, Trajanovska S, Morsch M et al. The mouse passive-transfer model of MuSK myasthenia gravis: Disrupted MuSK signaling causes synapse failure. *Ann N Y Acad Sci* 2018; 1412: 54-61.
45. Kim N, Stiegler AL, Cameron TO, et al. Lrp4 is a receptor for Agrin and forms a complex with MuSK. *Cell* 2008; 135: 334-42.
46. Yumoto N, Kim N, Burden SJ. Lrp4 is a retrograde signal for presynaptic differentiation at neuromuscular synapses. *Nature* 2012; 489: 438-42.
47. Alpert LI, Papatestas A, Kark A, Osseerman RS, Osseerman K. A histologic reappraisal of the thymus in myasthenia gravis. A correlative study of thymic pathology and response to thymectomy. *Arch Pathol* 1971; 91: 55-61.
48. Myking A, Skeie GO, Varhaug JE, Andersen KS, Gilhus NE, Aarli JA. The histomorphology of the thymus in late onset, non-thymoma myasthenia gravis. *Eur J Neurol* 1998; 5: 401-5.
49. Maniaol AH, Elsaï S, Lorentzen AR, et al. Lateonset myasthenia gravis is associated with HLA DRB1\*15:01 in the Norwegian population. *PLoS One* 2012; 7: e36603.

50. Cavalcante P, Cufi P, Mantegazza R, Berrih-Aknin S, Bernasconi P, LePanse R. Etiology of myasthenia gravis: Innate immunity signature in pathological thymus. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 863-74.
51. Gilhus NE. Autoimmune myasthenia gravis. *Expert Rev Neurother* 2009; 9: 351-8.
52. Oosterhuis HJ, Limburg PC, Hummel-Tappel E, The TH. Anti-acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. Part 2. Clinical and serological follow-up of individual patients. *J Neurol Sci* 1983; 58: 371-85.
53. Lefvert AK, Bergstrom K, Matell G, Osterman PO, Pirskanen R. Determination of acetylcholine receptor antibody in myasthenia gravis: Clinical usefulness and pathogenetic implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978; 41: 394-403.
54. Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology* 1976; 26: 1054-9.
55. Vincent A, Newsom Davis J. Anti-acetylcholine receptor antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980; 43: 590-600.
56. Takeo G, Motomura M, Mats H, et al. Effect of myasthenic IgG on degradation of junctional acetylcholine receptor. *Muscle Nerve* 1993; 16: 840-8.
57. Rodgaard A, Nielsen FC, Djurup R, Somnier F, Gammeltoft S. Acetylcholine receptor antibody in myasthenia gravis: Predominance of IgG subclasses 1 and 3. *Clin Exp Immunol* 1987; 67: 82-8.
58. Leite MI, Jacob S, Viegas S, et al. IgG1 antibody to acetylcholine receptors in "seronegative" myasthenia gravis. *Brain* 2008; 131: 1940-52.
59. Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, Yamanashi Y. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2011; 69: 418-22.
60. Pevzner A, Schoser B, Peters K, et al. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *J Neurol* 2012; 259: 427-35.
61. Zhang B, Tzartos JS, Belimezi M, et al. Autoantibodies to lipoprotein-related protein 4 in patients with double-seronegative myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2012; 69: 445-51.
62. Lavrnjc D, Losen M, Vujic A, et al. The features of myasthenia gravis with autoantibodies to MuSK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1099-102.
63. Gilhus JT, Sanders DB, Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: Clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve* 2011; 44: 36-40.
64. Zisimopoulou P, Evangelakou P, Tzartos J, et al. A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis. *J Autoimmun* 2014; 52: 139-45.
65. Koneczny I, Rennspiess D, Marcuse F, et al. Characterization of the thymus in Lrp4 myasthenia gravis: Four cases. *Autoimmun Rev* 2019; 18: 50-5.
66. Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: Recommendations for clinical research standards. *Neurology* 2000; 55: 16-23.
67. Sanders DB, Arimura K, Cui L, et al. Guidelines for single fiber EMG. *Clin Neurophysiol* 2019.
68. Sarrigiannis PG, Kennett RP, Read S, Farrugia ME. Single-fiber EMG with a concentric needle electrode: Validation in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2006; 33: 61-5.
69. Zambelis T, Kokotis P, Karandreas N. Repetitive nerve stimulation of facial and hypothenar muscles: Relative sensitivity in different myasthenia gravis subgroups. *Eur Neurol* 2011; 65: 203-7.
70. Andreetta F, Rinaldi E, Bartocioni E, et al. Diagnostics of myasthenic syndromes: Detection of anti-AChR and anti-MuSK antibodies. *Neurol Sci* 2017; 38: 253-7.
71. Padua L, Stalberg E, Lo Monaco M, Evoli A, Batocchi A, Tonali P. SFEMG in ocular myasthenia gravis diagnosis. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 1203-7.
72. Oger J, Frykman H. An update on laboratory diagnosis in myasthenia gravis. *Clin Chim Acta* 2015; 444: 126-31.
73. Yamamoto D, Imai T, Tsuda E, et al. Effect of local cooling on excitation-contraction coupling in myasthenic muscle: Another mechanism of ice-pack test in myasthenia gravis. *Clin Neurophysiol* 2017; 128: 2309-17.
74. Benfaremo D, Manfredi L, Luchetti MM, Gabrielli A. Musculoskeletal and rheumatic diseases induced by immune checkpoint inhibitors: A review of the literature. *Curr. Drug Safety* 2018; 13: 150-64.
75. Utsugisawa K, Suzuki S, Nagane Y, et al. Health-related quality-of-life and treatment targets in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2014; 50: 493-500.
76. Losen M, Martinez-Martinez P, Phernambucq M, Schuurman J, Parren PW, De Baets MH. Treatment of myasthenia gravis by preventing acetylcholine receptor modulation. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1132: 174-9.
77. Schneider-Gold C, Toyka KV. Myasthenia gravis: Pathogenesis and Immunotherapy. *Dtsch Arztebl* 2007; 7: 420-42.
78. Nix EH, Kuks JB, Wokke JH, et al. Pre-and postsynaptic neuromuscular junction abnormalities in musk myasthenia. *Muscle Nerve* 2010; 42: 283-8.
79. Gilhus NE, Owe JF, Hoff JM, Romi F, Skeie GO, Aarli JA. Myasthenia gravis: A review of available treatment approaches. *Autoimmune Dis.* 2011; 2011: 6.
80. Guptill JT, Sanders DB, Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: Clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve* 2011; 44: 36-40.
81. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: executive summary. *Neurology* 2016; 87: 419-25.
82. Losen M, Stassen MH, Martínez-Martínez P, et al. Increased expression of rapsyn in muscles prevents acetylcholine receptor loss in experimental autoimmune myasthenia gravis. *Brain* 2005; 128: 2327-37.
83. Diaz-Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L, et al. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology* 2012; 78: 189-93.
84. Tandan R, Hehir MK 2nd, Waheed W, Howard DB. Rituximab treatment of myasthenia gravis: A systematic review. *Muscle Nerve* 2017; 56: 185-96.

85. Silvestri NJ, Wolfe GI. Rituximab in treatment-refractory myasthenia gravis. *JAMA Neurol* 2017; 74: 21-3.
86. Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, 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.
87. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 2016; 375: 511-22.
88. Clifford KM, Hobson-Webb LD, Benatar M, et al. Thymectomy may not be associated with clinical improvement in MuSK myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2019; 59: 404-10.
89. Kushlaf H, Li Y. The evidence is stacked against thymectomy in MuSK myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2019; 59: 393-4.
90. Gilhus NE, Nacu A, Andersen JB, Owe JF. Myasthenia gravis and risks for comorbidity. *Eur J Neurol* 2015; 22: 17-23.
91. Kupersmith MJ, Latkany R, Homel P. Development of generalized disease at 2 years in patients with ocular myasthenia gravis. *Arch. Neurol* 2003; 60: 243-8.