



Pitoz: Ne Zaman Oküler Miyastenia Gravis'i Düşündürür?

Ptoxis: When should Ocular Myasthenia Gravis be Considered?

Hava Özlem DEDE, Neşe ÖZTEKİN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Hava Özlem DEDE
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Ankara Numune Eğitim Araştırma
Hastanesi, Nöroloji Kliniği,
Ankara, Türkiye
E-posta:
havaozlemdede@hotmail.com

Geliş tarihi \ Received : 08.11.2019
Kabul tarihi \ Accepted : 05.02.2020
Elektronik yayın tarihi : 30.09.2020
Online published

Bu makaleye yapılacak atıf:
Cite this article as:
Dede HÖ, Öztekin N. Pitoz: ne zaman
oküler miyastenia gravis'i düşündürür?
Akd Tıp D 2020;3:446-50.

Hava Özlem DEDE
ORCID ID: 0000-0002-9900-2932
Neşe ÖZTEKİN
ORCID ID: 0000-0002-6345-3643

Bu çalışma, 7-10 Mart 2019 tarihlerinde
Bursa/Uludağ da yapılan Nöroloji
Günleri Kongresinde Sözel Bildiri
olarak sunulmuştur.

ÖZ

Amaç: Oküler miyastenia gravis (MG) kuvvetsizliğin ekstraoküler kaslar, levator ve orbikularis okuli kasına sınırlı olduğu MG formudur. Oküler MG'nin en sık görülen bulgusu pitozudur. Pitoz şikayetiyle başvuranların ancak %1,6'sı Oküler MG tanısı alır. Çalışmamızın amacı pitoz ile başvuran hangi hastalarda ön planda Oküler MG düşünmek gerektiğini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: EMG laboratuvarımıza Ocak 2017-Aralık 2018 tarihleri arasında pitoz bulgusu ve Oküler MG ön tanısıyla yönlendirilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Katılımcıların demografik özellikleri, pitoz bulgusunun tarafı ya da binoküler olması, bulguya eşlik eden yorgunluk, diplopi, göz sıkma zaafı, asetil kolin reseptör antikor varlığı ile tek lif EMG'de Oküler MG tanısı alma arasındaki ilişki değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 110 kişinin 14'ü Oküler MG (%12,7), 3'ü genelize MG iken 93'ü MG tanısı almadı. Oküler MG tanısı konusunda pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değerler (NPD) sırasıyla: diplopi varlığı için 0,22; 0,9; akşama doğru artan yorgunluk bulgusu için 0,17; 0,18; göz sıkma zaafı varlığı için 0,94; 0,98; asetil kolin reseptör antikor varlığı için 1 ve 0,9 idi. Pitoz bulgusunun tarafı ya da binoküler olması ile OMG tanısı arasında istatistiksel anlamlı ilişki yoktu ($p=0,133$).

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda pitoz bulgusuna eşlik eden göz sıkma zaafı Oküler MG tanısı ile yüksek ilişkili bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: Pitoz, Oküler miyastenia gravis, Göz sıkma zaafı, Tek lif EMG

ABSTRACT

Objective: Ocular myasthenia gravis (MG) is a form of MG in which the weakness is limited to the extraocular muscles, the levator and orbicularis oculi. The most common finding of Ocular MG is ptosis. Only 1.6% of patients presenting with ptosis are diagnosed with Ocular MG. The aim of our study was to evaluate the patients with ptosis where Ocular MG should be primarily considered.

Material and Methods: Patients who were referred to the EMG laboratory between January 2017 and December 2018 with the diagnosis of ptosis and the preliminary diagnosis of Ocular MG were included in the study. The relationship between the demographic characteristics of the participants, the unilateral or bilateral signs of ptosis; the accompanying symptoms of fatigue, diplopia, and eyelid squeezing weakness; the presence of acetylcholine receptor antibodies, and the diagnosis of Ocular MG on single-fiber EMG were evaluated.

Results: Of the 110 patients included in the study, 14 were diagnosed with Ocular MG (12.7%) and 3 with generalized MG while no MG was found in 93 subjects. The positive predictive value (PPD) and negative predictive value (NPD) for the diagnosis of Ocular MG were 0.22 and 0.9 for the presence of diplopia; 0.17 and 0.18 for signs of increased fatigue during the evening; 0.94 and 0.98 for the presence of eyelid squeezing weakness; and 1 and 0.9 for the presence of acetylcholine receptor antibodies, respectively. There was no statistically significant relationship between a diagnosis of unilateral or bilateral ptosis and the presence of Ocular MG ($p=0.133$).

Conclusion: We found eyelid squeezing weakness associated with ptosis to be highly correlated with Ocular MG.

Key Words: Ptosis, Ocular myasthenia gravis, Eyelid squeezing weakness, Single fiber EMG

DOI: 10.17954/amj.2020.2424

GİRİŞ

Miyastenia Gravis (MG) nöromusküler kavşakta postsinaptik alanda sinir iletimini etkileyen bağışıklık sistemi hastalığıdır. Güçsüzlük en sık başvuru semptomudur. Tüm vücutta güçsüzlüğe sebep olan jeneralize ya da sadece göz çevresi kaslarında güçsüzlüğe sebep olan saf oküler formları bulunmaktadır. MG'nin ilk bulgusu sıklıkla pitoz ya da çift görme gibi oküler bulgulardır (1). Hastalık süreci boyunca %97 sıklıkla oküler bulgular görülür (2). Sadece oküler bulguları olan hastaların yaklaşık yarısı 6 ay içinde, %80'i ilk 2 yılda jeneralize olur (3). Saf oküler miyastenia gravis (OMG) sıklığı %15-49 olarak bildirilmektedir (3).

Pitoz; göz kapağı düşüklüğü, doğumsal ve kazanılmış pek çok sebebe bağlı oluşabilir (4). Pitoz bulgusunun nedenleri sıklıkla sırasına göre: aponevrotik sebepler (%60,2), travma (%11,2), doğumsal (%10,4), mekanik (%8,8), nörojenik (%5,6) ve miyojenik (%4,0) olarak sıralanmaktadır (5). Nörojenik nedenler içinde en sık 3. sinir paralizi (%35,7), ardından miyastenia gravis (%28,6), aberan rejenerasyon (%14,3), Horner sendromu (%7,1) sayılabilir. Pitoz şikayeti olan hastaların yaklaşık %1,6'sında bulgu MG nedenlidir. MG tanısı gün içinde artan yorgunluk gibi tipik klinik semptom, muayene özellikleri ve tanısal testlerle konulmaktadır (4).

Tanısal testlerin duyarlılığı Oküler MG tanısı için jeneralize MG'ye kıyasla düşüktür (6). Asetil kolin reseptor antikor varlığı jeneralize MG için %90 iken Oküler MG için %45 civarındadır (7). Ardışık sinir uyarımının duyarlılığı jeneralize MG için %77 iken Oküler MG için %20-40 aralığındadır. Tanısal testlerin duyarlılıklarının görece düşük olması sebebiyle Oküler MG tanısı sıklıkla klinik bulgularla konulmaktadır.

Çalışmamızda pitoz bulgusuyla başvuran hastalarda hangi muayene bulgularının MG hastalığı tanısını desteklediğini göstermeyi hedefledik.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Hastanemiz elektromiyografi (EMG) laboratuvarına 1 Ocak 2017-30 Aralık 2018 tarihleri arasında pitoz bulgusu nedeniyle tek lif EMG incelemesi yapılmış hastalar çalışmaya dahil edildi. EMG laboratuvarımızın standart hasta seçimi kuralları gereği nöromusküler kavşak işlevlerini etkileyecek polinöropati sendromu tanısı olan, geçirilmiş fasyal paralizi öyküsü olan, daha önce botulinum toksin tedavisi almış olan hastalar yalancı pozitif sonuca sebep olabileceği için; bilinen kanama diyatezi olan, antikoagülan ilaç kullanan hastalar iğne ile inceleme kanama riski oluşturabileceği için tek lif EMG incelemesine kabul edilmedi. EMG incelemesi yapılan tüm hastalardan olası riskler, yan etkilerin tanımlandığı, elde edilen bilgilerin bilimsel amaçlı kullanılabileceğinin açıklandığı yazılı onam formları alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapıldı. Tek

lif EMG incelemesi yapılmış olan hastaların kayıtlı klinik ve muayene özellikleri retrospektif olarak incelendi. Etik kurul onayı Ankara Şehir Hastanesi 1 no.lu etik kuruldan 04/07/2019 tarih ve E-19-001 karar numarasıyla alındı.

Tek lif EMG incelemesi hastaların tümünde şikayetin olduğu taraf frontalis kasından, 25mm (30G) konsantrik iğne ile, istemli kası sırasında, alt kesim filtresi 1 kHz olacak şekilde yapıldı. İnceleme sırasında 20 tek lif potansiyel çifti, en az 60 ardışık trasede kaydedildi. Bireysel ve ortalama jitter değerleri hesaplandı. Tanımlanan normal değerler doğrultusunda 20 potansiyel çiftinden 2'sinin bireysel jitteri yüksekse ya da 1'inin bireysel jitter değeri yüksekken ortalama jitter değeri de yüksekse inceleme patolojik kabul edildi. Tek lif EMG incelemesi patolojik bulunan hastalara ardışık sinir uyarımı incelemesi yapıldı.

Ardışık sinir uyarımı incelemesinde nazalis kası kayıtlı fasyal sinir, ve abduktör digiti minimi kası kayıtlı ulnar sinir 3 Hz frekansla istirahat, 20 saniye maksimal kası sonrası, 1. dk, 2. dk ve 3.dk'da, 10 ardışık uyarım ile oluşan motor yanıt arasındaki alan ve amplitüd değişikliği incelendi. Ardışık uyarımda 1 ve 4. yanıt kıyaslandığında alan ve amplitüd değerlerinde %10dan fazla azalma görülmesi MG tanısıyla uyumlu kabul edildi. Tek lif EMG incelemesiyle nöromusküler kavşak işlev kusuru saptanan hastalar MG kabul edildi. Oküler alan dışında bulber ya da ekstremitelerde MG tanısıyla uyumlu zaafi olan hastalar jeneralize MG kabul edildi.

Hastaların demografik özellikleri, pitoz bulgusuna eşlik eden gün içinde artan yorulma ile bulgunun şiddetlenmesi, eşlik eden diplopi, şikayetin başlangıç zamanı, göz sıkma zaafi bulguları değerlendirildi. Diplopi bulgusu hastanın sözel ifadesi dikkate alınarak tanımlandı. Monoküler durumda düzelen binoküler çift görme varlığı diplopi olarak kabul edildi. Göz sıkma zaafi hastanın orbikularis okuli kasında maksimal kası yapmasına rağmen kirpik diplerinin plikalar altında kalmaması, dirence karşı göz kapaklarının kolaylıkla açılması olarak tanımlandı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz SPSS 21 programıyla yapıldı. Normal dağılıma uyan gruplarda karşılaştırmalar ki-kare testi, Student's T testi ile yapıldı. Anlamlılık olarak $p < 0,05$ kabul edildi. Normal dağılıma uymayan gruplarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Ki kare testi ile tek lif EMG incelemesiyle konulan MG tanısında diplopi, gün içinde artan yorgunluk, göz sıkma zaafi, asetil kolin reseptor antikor varlığı, ardışık sinir uyarımı testi sonucunun hassasiyeti ve özgüllüğü incelendi.

BULGULAR

Çalışmaya 60 kadın, 50 erkek, 110 hasta dahil edildi. Hastaların 17'sinde tek lif EMG incelemesinde nöromusküler

kavşak işlev kusuru saptandı. Klinik muayene bulguları bir arada değerlendirildiğinde 14 hasta oküler MG, 3 hasta jeneralize MG tanısı aldı. Doksan üç hastanın tek lif EMG incelemesi normaldi. Bu hastalar “hiçbiri” grubu olarak adlandırıldı. MG saptanmayan hastaların pitoz sebepleri %25,8 aponeurotik, %11,8 travmatik, %4,3 doğumsal, %12,9 mekanik, %5,4 okulomotor sinir felci, %2,2 horner, %18,3 palpebral ödem idi. Hastaların %19,4’ünde ise sebep bulunamadı.

Ortalama yaş kadınlarda 41,8, erkeklerde 48,1 idi. MG grubunda ortalama yaş oküler MG grubunda kadınlarda 52,3, erkeklerde 54,2; jeneralize MG grubunda 64,6 idi. Ortalama jitter değeri MG grubunda $56,5 \pm 10,2$ iken “hiçbiri” grubunda $18,5 \pm 2,5$ idi. MG grubunda 10 hastada nöromusküler tipte blok saptandı. Pitoz 35 hastada solda, 26 hastada sağda, 49 hastada iki yanlı idi. Pitoz bulgusuna 29 hastada diplopi, 92 hastada gün içinde artan yorgunlukla bulgunun şiddetlenmesi, 16 hastada göz sıkma zaafi eşlik ediyordu (Tablo I). MG grubunda pitoz 8 hastada sol, 2 hastada sağ, 7 hastada bilateral idi. Diplopi bulgusu 8 hastada varken 9 hastada yoktu. Gün içinde artan yorgunluk şikayeti 16 hastada vardı. Göz sıkma zaafi 15 hastada vardı.

Ardışık sinir uyarımı testi 7 hastada MG tanısını destekliyordu. Dört hastada sadece fasyal sinirde, üç hastada hem fasyal hem ulnar sinir ardışık sinir uyarımında motor yanıt amplitüdünde %10’dan fazla azalma gözlemlendi.

Asetil kolin reseptör antikorları 8 hastada saptandı. Pitoz bulgusunun tarafı, eşlik eden diplopi, şikayetin yorulmakla artması, şikayetlerin başlangıç zamanı ile MG tanısı alma arasında istatistiksel anlamlı ilişki gösterilemedi. Göz sıkma zaafi, asetil kolin reseptör antikorları varlığı ile MG tanısı arasında anlamlı ilişki vardı.

Bu bulguların MG tanısı için belirleyiciliğine bakıldığında en hassas ve özgül belirleyici göz sıkma zaafiydi (Tablo II).

TARTIŞMA

Pitoz; nöroloji ve göz hastalıkları polikliniklerinde görece sık karşılaşılan bir semptomdur (4). İlk akla gelen nedenleri arasında MG vardır. Ancak pitoz sadece %1,6 sıklıkla MG nedeniyle oluşmaktadır. Pitoz bulgusuna eşlik eden hangi bulguların ön planda MG hastalığını akla getirmesi gerektiğini tanımlamak yaklaşım açısından yararlı olacaktır. Çalışmamızda elde edilen bulgular pitoz bulgusuna eşlik eden göz sıkma zaafi bulgusunun MG tanısı için yüksek oranda tanımlayıcı olduğunu gösterdi.

Tablo I: Hastaların muayene ve eşlik eden klinik özellikleri.

	Oküler MG (n=14)	Jeneralize MG (n=3)	MG olmayan (n=93)	P
Pitoz taraf (L/R/bilateral)	8/1/5	0/1/2	27/24/42	0,112
Diplopi	6 (%42,8)	2 (%66,6)	21 (%22,5)	0,053
Yorgunlukla şikayetlerin artması	13 (%92,8)	3 (%100)	76 (%81,7)	0,426
Göz sıkma zaafi	13 (%92,8)	2 (%66,6)	1 (%0,1)	0,000*
Ardışık sinir uyarımı, >%10 dekrement	4 (%28,5)	3 (%100)	0	0,000*
Süre				
<6 ay	10	3	64	
6 ay-1 yıl	0	0	13	0,248
1-5 yıl	3	0	7	
<5 yıl	1	0	9	
Asetil kolin rst Ab (+)	5 (%35,7)	3 (%100)	0	0,000*

(MG: myastenia gravis, L:left-sol, R:right-sağ)

Tablo II: Eşlik eden bulguların miyastenia gravis tanısı için belirleyicilikleri.

Bulgu	Pozitif prediktif değer	Negatif prediktif değer
Diplopi	0,27	0,88
Yorgunlukla şikayetlerin artması	0,17	0,18
Asetil kolin rspt antikorları	1	0,9
Göz sıkma zaafi	0,94	0,98

MG tanısı için kolay uygulanabilir, girişimsel olmayan, güvenilir, hassas ve özgün, yüksek oranda tanımlayıcı tanı yöntemleri üzerinde çalışılmaktadır (8). Bu konuda bilinen en hassas ve özgün yöntemlerden biri buz testidir (9). Rutin poliklinik muayenemizin içinde olmasa da buz kalıbı bulunabilirse kolay uygulanabilir bir yöntemdir. Hassaslığı %80, özgüllüğünün %100 olduğunu bildiren çalışmalar vardır (10). Edrofonyum testiyle kıyaslandığında yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar alınabildiği bu nedenle edrofonyumun uygulanmadığı yaşlı hastalarda uygulanmasının tercih edildiği ifade edilmektedir (9). Bizim sıradan poliklinik koşullarımızda buz kalıbına ulaşım kolay sağlanamadığından bu çalışmamızda buz etkisini incelemedik. Cogan'ın göz kapağı testi pitoz ayırıcı tanısında kullanılması önerilen bir muayene yöntemidir. Hassasiyetinin %75, özgüllüğünün %99, yanlış pozitif oranının %1 olduğu bildirilmiştir (11). Oldukça kolay uygulanabilir bir yöntem gibi görülse de hasta kooperasyonu gerektirmektedir. Göz kapağındaki retraksiyon değerlendirilirken klinisyenin önel değerlendirmesi değişken olabilmektedir.

Kısa etkili asetilkolinesteraz inhibitör testi, hassasiyeti % 88-97, özgüllüğü 50-83 olarak bildirilmiştir. Uygulama zorlukları vardır. Hastanın yataklı serviste solunum ve dolaşım açısından monitorize edilerek izlenmesi gerekmektedir (9). Yaşlı hastalarda uygulanması ek zorluklar ve riskler getirdiği için pek tercih edilmez (9). Asetilkolin reseptör antikoru varlığı %100 özgül olmakla birlikte Oküler MG tanısında %44 hassasiyete sahiptir (6). Biz de çalışmamızda %100 özgül olmakla birlikte %47 hassas olduğunu gösterdik. Hastalarımızda asetilkolin reseptör antikoru dışında MG etiolojisinde yer alacak diğer nadir görülen antikörlere bakılmadı. Oküler MG tanısında antikör saptanmamış hastalar konusunda ek inceleme yöntemlerine ihtiyaç vardır. Ardışık sinir uyarımı testinin Oküler MG tanısında hassasiyetini %15, özgüllüğünü %89 olduğu bildirilmiştir (12). Çalışmamızda hassasiyetini %46,6; özgüllüğünü %100 olarak bulduk. Tek lif EMG incelemesinin hassasiyetinin %100 olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (12). Çalışmamızda tek lif EMG incelemesi ile gösterilen MG tanısını esas aldık (6).

MG, altı ekstraoküler kasın herhangi birini etkileyebilir. Literatürde en sık inferiyör oblik (%63,3), sonra sırasıyla lateral rektus (%30), superiyör rektus (%13,3), mediyal rektus (%13,3), superiyör oblik (%10) etkilenmektedir (13). Ekstraoküler kasların etkilenmesiyle çift görme şikayeti oluşmaktadır. Çift görme önel bir tanıdır. Hastalar tarafından tarifi her zaman net değildir. Zaman zaman çatallanma, puslanma, görmeye azalma çift görme olarak tanımlanmaktadır. Objektif bir bulgu olan çift görmenin

bakış kısıtlılığında kaynaklanması muhtemeldir. Pitoz bulgusuna MG'de sıklıkla eşlik etmekte olan çift görme bulgusunun hassasiyetini %50, özgüllüğünü % 66,9 bulduk.

Klinik olarak MG'e özgü olan yorulmakla ve gün içinde şikayetlerin artması bulgusunun oküler bulguları olan hastalarda MG'i işaret eden en önemli klinik bulgu olduğunu öne sürülmüştür (14). Biz de çalışmamızda gün içinde şikayetlerin artması bulgusunun büyük oranda MG'de görüldüğünü ancak özgüllüğünün düşük olduğunu saptadık. Gün içinde şikayetlerin artması bulgusunun hassasiyeti %94,1 iken özgüllüğü % 18,2 idi. Sıradan nörolojik muayene sırasında mutlaka değerlendirdiğimiz göz sıkma işlevinin çalışmamızda pitoz ve MG tanısı arasında yüksek oranda tanımlayıcı olduğunu gördük. Göz sıkma zaafi varlığının MG tanısında hassasiyeti %88,2, özgüllüğü %98,9 idi. Göz sıkma her nörolojik muayene sırasında mimik kaslarının özelliklerini ve asimetriyi görmek için değerlendirilen bir işlevdir. Hastaların maksimal kası ile orbikularis okuli kaslarının sıkıtklarından emin olmak gerekmektedir. Gerekirse klinisyen göz kapaklarının sıkma kuvvetini parmaklarıyla açmaya çalışarak değerlendirebilir. Bu sırada değerlendirilen orbikularis okuli kasının motor kuvvetidir. Pitoz bulgusu da levator palpebra süperiyör kasının motor zaafından dolayı oluşmaktadır. Orbikularis okuli kası fasyal sinir tarafından, levator palpebra süperiyör kası okulomotor sinir tarafından innerve olmaktadır. Çalışmamızın sonucunda levator palpebra süperiyör ve orbikularis okülü kaslarında ortak zaafın MG tanısıyla ilişkili olduğunu göstermiş olduk. Pitoz bulgusu olan hastalarda ek muayene yöntemi kullanmadan, kolay uygulanabilir, girişimsel olmayan, kolay değerlendirilebilen nesnel bir yöntemle ayırıcı tanı konusunda fikir sahibi olunabileceği görüşündeyiz.

Kısıtlılıklar

Çalışmamızda hasta sayısı kısıtlılık oluşturabilir. Daha yüksek hasta sayılarıyla değerlendirme daha güvenilir sonuçlar ortaya koyacaktır. Çalışmamızın retrospektif yöntemle yapılmış olması kısıtlılık oluşturabilir. Prospektif yöntemle ek muayene yöntemleriyle zenginleştirmek daha ayrıntılı verileri ortaya koyabilir. Ancak çalışmamızda sıradan poliklinik muayenesi sırasında, ek bir yöntem uygulamadan pitoz şikayeti olan hastalarda MG tanısı için yol gösterici olacak muayene bulgusunu araştırmayı hedefledik. Bu nedenle ek muayene yöntemleri uygulamadık.

SONUÇ

Çalışmamızda göz kapağı düşüklüğü şikayeti olan hastalarda saptanan göz sıkma zaafının MG tanısı için destekleyici olabileceğini gösterdik.

KAYNAKLAR

1. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: Emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 2009; 8:475-90.
2. 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.
3. Roh HS, Lee SY, Yoon JS. Comparison of clinical manifestations between patients with ocular myasthenia gravis and generalized myasthenia gravis. *Korean J Ophthalmol* 2011; 25:1-7.
4. Patel K, Carballo S, Thompson L. Ptosis. *Dis Mon* 2017; 63:74-9.
5. Lim JM, Hou JH, Singa RM, Aakalu VK, Setabutr P. Relative incidence of blepharoptosis subtypes in an oculoplastics practice at a tertiary care center. *Orbit* 2013; 32:231-34.
6. Sanders DB, Arimura K, Cui L, Ertas M, Farrugia ME, Gilchrist J, Kouyoumdijan JA, Padua L, Pitt M, Stalberg E. Guidelines for Single Fiber EMG. *Clin Neurophysiol* 2019; 130(8):1417-39.
7. Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 2006; 16:459-67.
8. Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren JJGM. Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5:1-19.
9. Pasnoor M, Dimachkie MM, Farmakidis C, Barohn RJ. Diagnosis of myasthenia gravis. *Neurol Clin* 2018; 36:261-74.
10. Golnik KC, Pena R, Lee AG, Eggenberger ER. An ice test for the diagnosis of myasthenia gravis. *Ophthalmology* 1999; 106:1282-86.
11. Singman EL, Matta NS, Silbert DI. Use of the cogan lid twitch to identify myasthenia gravis. *J Neuroophthalmol* 2011; 31:239-40.
12. Padua L, Stalberg E, LoMonaco M, Evoli A, Batocchi A, Tonali P. SFEMG in ocular myasthenia gravis diagnosis. *Clin Neurophysiol* 2000; 111:1203-07.
13. Almog Y, Ben-David M, Nemet AY. Inferior oblique muscle paresis as a sign of myasthenia gravis. *Journal of clinical neuroscience: Official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 2016; 25:50-3.
14. Zambelis T, Pappas V, Kokotis P, Zouvelou V, Karandreas N. Patients with ocular symptoms referred for electrodiagnosis: How many of them suffer from myasthenia gravis? *Acta neurologica Belgica* 2015; 115:671-4.