

Ailesel myastenik sendromlu olgular

Cases with familial myasthenic syndrome

Sibel Güler*, Levent Sinan Bir**, Attila Oğuzhanoğlu**

* Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Edirne

** Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Denizli

Özet

38 ve 43 yaşındaki iki kardeş ile benzer klinik bulgular gösteren aile bireylerinden oluşan ailesel myastenik sendrom tanılı olgular sunuldu. Klinik ve elektrofizyolojik bulgular postsinaptik özellikte nöromusküler bileşke hastalığı tanısını destekliyordu. Genetik geçişli myastenilerin bazı formlarında gözlemlendiği gibi mandibüler prognatizm, yüksek kemerli damak ve uzun bir yüz görünümü tipik olarak mevcut idi. Her olguda asimetrik pitoz sonrasında sırasıyla; oftalmoparezi, bulber tutulum ve solunum kasları etkilenmekte; hastalık süreci fluktuasyonlu seyretmekte idi. Myasthenia gravis'in ailesel formu literatürde nadiren bildirilmektedir. Aile öyküsü ve tipik yüz görünüşü tanıya yardımcıdır. Kolinesteraz inhibitörlerine alınan yanıt orta düzeydedir.

Pam Tıp Derg 2012;5(1):31-36

Anahtar sözcükler: Ailesel myasthenia gravis, genetik faktörler, prognoz

Abstract

The cases of two brothers aged 38 and 43 and the relatives with similar clinical presentation, diagnosed as familial myasthenic syndrome, were presented. Clinical and electrophysiological findings supported the diagnosis of neuromuscular junction with a characteristic of the postsynaptic. As observed in some form of genetic myasthenic syndromes, a typical mandibular prognatism-high-arched palate and long face- was founded. In each case after asymmetric ptosis; ophthalmoparesis, bulbar involvement and respiratory muscles involvement was respectively occurred. Meanwhile, the course of the disease was going on fluctuatingly. Myasthenia gravis familial form has been rarely reported in the literature. Family history and typical facial appearance is helpful for the diagnosis. Cholinesterase inhibitors are moderately useful.

Pam Med J 2012;5(1):31-36

Key words: Familial myasthenia gravis, genetic factors, prognosis

Giriş

Myasthenia Gravis (MG) nöromusküler iletimin etkilendiği genellikle sporadik gelişen otoimmün bir bozukluktur [1]. Oftalmoparezi, pitoz ve tekrarlayan hareketlerle ortaya çıkan kas güçsüzlüğü ile karakterizedir. Nadir olarak otoimmün MG ailesel geçişli olabilir [1]. İlk kez Oppenheim tarafından iki kız kardeşte bildirilmiştir [2]. Burada benzer hastalık öyküsüne sahip ailesel myastenik sendrom olduğu düşünülen olgular sunulacaktır.

Olgu Sunumları

Olgu 1

43 yaşında erkek hasta ilk kez solunum yetmezliği tablosuyla yoğun bakım ünitesinde değerlendirildi. Şikayetlerinin ilk olarak 24 yaşında sağ gözde belirgin pitoz ile başladığı 1 yıl içerisinde de diğer göze ilerlediği öğrenildi. 4 yıl içerisinde ise yürüme bozukluğu, halsizlik ve çabuk yorulma gelişen olgunun bu dönemde pitozunun daha da ilerlediği 32 yaşında her yöne kısıtlılık yaratan bakış paralizisinin tabloya eklendiği belirtildi. 35 yaşında bulber tutulumu düşündürülen yutma zorluğu gelişen olguda, 39 yaşında ses kısıklığının arttığı, 41 yaşında ise

Sibel Güler

Yazışma Adresi: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Edirne
e-mail: drsibelguler@yahoo.com

Gönderilme tarihi: 13.08.2011

Kabul tarihi: 16.11.2011

nefes almakta zorlanma ile kendini gösteren solunum kaslarının etkilendiği bir klinik tablonun geliştiği öğrenildi.

Olgu 2

Hastanın 38 yaşında olan erkek kardeşinde de, şikayetlerin olguyla benzer şekilde sağda belirgin ve 1 yıl içinde sol göze ilerleyen pitoz şeklinde başladığı öğrenildi. Yaklaşık 10 yıl önce yürüme bozukluğunun tabloya eklendiği, 30 yaşında tüm yönlere bakış kısıtlılığı ile çift görmesinin geliştiği bilgisi edinildi. Olgunun, 34 yaşında bulber tutulum sonucu önce ses kısıklığının, sonrasında ise sıvıları yutarken daha belirgin olan disfajisinin olduğu, 36 yaşında nefes darlığı başlayan olgunun son 2 yıldır ise solunum problemlerinin arttığı öğrenildi.

Fizik muayenelerinde, olgunun genetik geçişli myastenilerin bazı formlarında görüldüğü gibi mandibüler prognatizm, yüksek kemerli damak ve uzun tipik yüz görünümü mevcuttu (Resim-1, Resim-2). Hastanın ve kardeşinin nörolojik muayenelerinde bilateral pitoz ve total oftalmoparezi saptandı. Hastanın göz sıkması zayıftı, ağız kommissürleri iki yanlı az çekiyordu, dil kasları hafif derecede güçsüzdü. Motor muayenesinde kas gücü hastada tüm ekstremitelerde distal ve proksimalde 4/5, kardeşinde ise 4+/5 olarak değerlendirildi. Hastanın hafif yalpalama şeklinde yürüme bozukluğu kardeşine göre daha belirgin olmak üzere mevcuttu. Diğer nörolojik muayene bulguları olağan olarak değerlendirildi.

Semptomların başlangıcı ve gidiş şekline baktığımızda hastamızda ve kardeşinde ilk belirtilerin pitoz ile başladığı görüldü. Sonrasında ise tablonun benzer şekilde sırasıyla; yürüme bozukluğu, oftalmoparezi, bulber tutulum, solunum kaslarının tutulumu şeklinde ilerlediği görüldü. Aile hikayesini sorguladığımızda hastanın dayı, teyze ve anneanesinde de benzer semptomatolojiyle hastalıklarının ilerlediği bu akrabalarının her birinin yaklaşık 45-46 yaş civarında solunum yetmezliği ve malnütrisyon nedeniyle ex olduğu öğrenildi. Ayrıca iki kuzeninde benzer semptomlarla ilerleyen hastalık tablosu olduğu, kuzenlerinden birinin 44 yaşında ex olduğu öğrenildi (Tablo-1). Olguların oluşturulan aile ağacında hastalık dolayısıyla ex olan diğer bireyler ayrıntılı olarak gösterilmektedir (Şekil-1).



Resim 1. Hastanın tipik yüz özellikleri

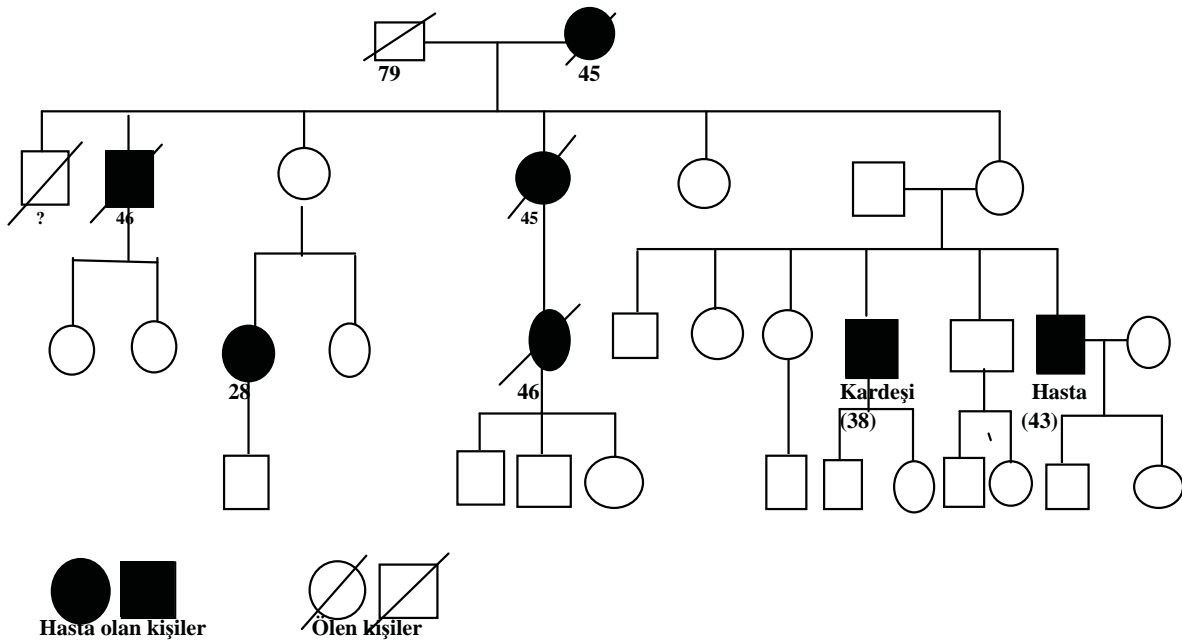


Resim 2. Hastanın kardeşi

Tablo 1. Ailesel Myastenik Sendrom düşünülen olgularda mevcut klinik bulguların ortaya çıkışları, muayene bulguları ve tedaviye yanıtları

Olgular	Hasta	Kardeş	Teyze Kızı	Anneanne	Dayı
Cinsiyet	E	E	K	K	E
Başlangıç yaşı	24	24	24	23	24
Başlangıç semptomu	Asm.Pitoz	Asm.Pitoz	Asm.Pitoz	Asm.Pitoz	Asm.Pitoz
Pitoz	+	+	+	+	+
Yürüme bozukluğu	+	+	+	+	+
Oftalmoparezi	+	+	-	+	+
Bulber tutuluş	+	+	-	+	+
Solunum etkilenimi	+	+	-	+	+
Fluktuasyonlu seyir	+	+	-	+	+
Yüz Özellikleri	Uzun, ince uykulu	Uzun, ince uykulu	Tipik yüz görünümü henüz yok	Uzun, ince uykulu	Uzun, ince uykulu
Semptomların en belirgin olduğu yaş	35	35		35	35
Pridostigmine yanıt	Orta	Orta			

E:Erkek, K:Kadın, Asm: Asimetrik **Not:** Teyze kızı henüz 28 yaşında olduğu için diğer klinik özellikler henüz saptanmadı. Anneanne ve dayı 45 ve 46 yaşında ex. (Fotoğraflarına ulaşamayan ex olan olguların da hastalığın ilerleyen dönemlerinde tipik yüz özelliklerinin belirginleştiği öğrenildi.)

**Şekil 1.** Pedigri

Not: Pedigri Otozomal Dominant (OD) düşük penetrans gösteren kalıtsal hastalık olarak yorumlandı.

Tanısal Tetkikler

Tam kan sayımı, biyokimyası ve sedimentasyon hızı, tiroid fonksiyon testleri normalsınırlardaydı. Serum hepatit belirleyicileri, anti HIV Ab, VDRL testi, CK sonuçları negatifti. ANA, Anti-DNA, ACE, SS-A ve SS-A, Anti Scl 70 otoantikörlerini içeren vaskülit belirteçleri negatifti. İdrar ve serum immün elektroforezi normal idi. P/A akciğer grafisi, toraks BT sonuçları normaldi. Hasta ve kardeşinde 3,5,7,9 Hz'lik ardışık sıra uyarımla nazal kasta, orbikularis okülide, abduktor pollicis breviste ardı sıra sinir uyarımları çalışmasında anlamlı dekrement ve inkrement yanıt elde edilmedi. Tek lif elektronromiyografi'de (ENMG) ise, anormal nöromüsküler iletinin göstergesi olarak sağ orbikularis oküli ve frontal kasta jitter artışı saptandı.

Nöropati, nöronopati ve myopatiyi dışlamak amacıyla yapılan ENMG bulguları normaldi. Edrophonium chloride testi ve buz testi ile pitoz bulguları geriledi. Asetilkolin reseptör ve Anti-MUSK antikörleri negatifti. Timusta herhangi bir patoloji saptanmadı. Olgunun ve kardeşinin yanısıra benzer semptomatolojiye sahip diğer aile bireylerinin varlığı, EMG'de motor son plak bozukluğuyla uyumlu bulguların saptanması, ayırıcı tanıda düşünülen nöropati ve myopatinin dışlanmış olmasıyla olgularımız klinik ve elektrofizyolojik bulgularla seronegatif ailesel geçişli myastenik sendrom tanısı aldı. Solunum sıkıntısı nedeni ile ilk kez değerlendirilen birinci olgu 5 gün süreyle 0,4gr/kg dozda İntravenöz İmünglobulin G (IVIgG) ve antibiyotik tedavilerine yanıt verdi. Pridostigmin 90 mg/gün başlandı, 240 mg/gün dozunda devam edildi. Kolinesteraz inhibitörlerine yanıt orta derecedeydi. Hastanın oftalmoparezisinde belirgin düzelme gözlenmez iken, yürüme bozukluğu ve kas güçsüzlüğünde düzelme görüldü. Ayrıntılı genetik incelemeler olarak dahilinde yapılamamıştır. Hastanın kardeşine de 180 mg/gün pridostigmin başlandı. İlimli bir yanıt alındı ve takiplerde doz artışı planlandı.

Tartışma

Otoimmün MG çok nadiren ailesel geçişli olarak ta ortaya çıkabilmektedir. Familial otoimmün MG sıklığı çok düşüktür. Evli ve arkadaşları sıklığını %1'den az olarak bildirmişlerdir [3]. Li ve arkadaşları bir Macar ailede iki jenerasyonda toplam dokuz kişinin etkilendiği MG'li olgular bildirmişler. MG'deki genetik karakteristiği eşine az rastlanan bağlantı analizi çalışmalarıyla incelemişler ve mutasyon taramalarında aday bir gen lokusunun etkilenimi

olmaksızın tek başına oluşan genetik bir durum olduğunu bildirmişlerdir. Bu bulgular ailesel MG'nin farklı bir genetik durum olduğu görüşünü getirmiştir [4].

Strokov ve arkadaşları 12 tane aile içerisinde myastenili 29 olgu ve ilaveten akraba olan 578 kişi arasında myasteni bulunan 59 olgu ile yaptıkları çalışmada, familial myastenik formların klinik karakteristik özelliklerini ve akraba olan hastalar arasında familial myasteninin sıklığını belirlemişlerdir. Familial myasteniye işaret eden bazı özelliklerin myasteninin yaygın olan sporadik formu için tipik olmadığını bildirmişlerdir. Bunlar arasında sinaptik strüktürlere ek olarak, periferel sinirlerin veya kas liflerinin distal parçalarının etkilenmesi sayılabilir. Ayrıca familial myastenili olgularda kollajenözler, allerjik hastalıklar, diabetes mellitus, tiroid hastalığı ve malingnitenin daha yüksek oranda görüldüğünü bildirmişlerdir [5].

Herrmann ve arkadaşları 194 MG'li vakanın ikinci derece akrabası olan altı kişide ailesel myastenik sendrom bildirmişlerdir [6]. Jacob ve arkadaşları 70 tane MG'li hastanın 448 kişiden oluşan ikinci derece akrabalarını incelemişler myastenik sendrom saptamamışlar fakat familial MG'li 32 olgulu bir hasta serisi sunmuşlardır [7]. Bunday ayrıca ailesel MG'li olguları tekrar değerlendirmiş, ve kendisi 58 olgudan oluşan bir vaka serisi bildirmiştir [8]. İki tane çalışmada ailesel myastenik sendromlu olgular tüm genetik analizleri yapılarak değerlendirilmiştir. Ailesel myasteninin kardeşler arasında, anne babada, çocuklarda ve birinci derece kuzenlerde olabileceğini bildirmişlerdir [9]. Bizim olgularımızda da hastalığın literatüre benzer şekilde kardeşler, birinci derece kuzenler ve ebeveynlerde ortaya çıktığı görülmüştür. Fakat çalışmalarda ailesel myastenin kalıtım biçimi netlik kazanmamıştır. Ailesel myasteninin sporadik forma benzer klinik özellikler gösterdiği ve diğer otoimmün hastalıkların sık görülebildiği fakat timüs patolojisinin görülmediği bildirilmiştir [10]. Bizim olgumuzda da timus patolojisinin gözlenmemesi, ailesel myasteninin patogenezinin sporadik formdaki gibi otoimmüniteden çok, OD genetik geçiş formu dolayısıyla herediter nedenlere bağlı olmasıyla ilintili olabilir.

Belirli histokompatibilite (HLA) antijenleri ile MG arasındaki ispat edilmiştir [11,12]. MG ile HLA-B8 arasında güçlü bir ilişkinin olduğu özelliklerde 40 yaşından önce başlayan ve timoma saptanmayan ailesel myastenik sendromlu olgularda daha belirgin olduğu bildirilmiştir [9,10]. Bizim olgularımız da 40

yaş altı başlangıçlı ve timoma tespit edilmeyen olgular olmasına rağmen, imkanlar dahilinde olmadığından ayrıntılı genetik analiz ile bu sonuç doğrulanamamıştır. Bergoffen ve arkadaşları 10 kardeşten beş tanesinin etkilendiği geç başlangıçlı ailesel MG'li olgular bildirmişlerdir. HLA kompleksinde asetikolin reseptörlerinin beta subünitinde ve T hücre reseptörlerinin alfa ve beta subünitlerindeki aday bölgelerde bozukluk varlığını dışlamışlardır [13].

Familiyal MG'nin farklı yaşlarda başlayabileceği ve değişik klinik tablolar ile ortaya çıkabileceği bildirilmiştir. MG ile HLA B8, HLA-A1 haplotipleri, otoantikolar ve tiroid hastalığı arasındaki ilişki gösterilmiştir. Ancak ailesel MG olgularında HLA B8 ve HLA-A1 varlığının her zaman gerekli bir kanıt oluşturmadığı ve üç jenerasyonda benzer haplotipe sahip olmadıkları halde familiyel myastenî tanısı alan olgular bildirilmiştir [9]. Bizim olgularımızda üç jenerasyonda OD düşük penetrans gösteren, ailesel myastenik sendromlu olgulardan oluşmakta idi.

Konjenital myastenik sendrom olarak bilinen postsinaptik yavaş kanal sendromunda olguların bir kısmında yaşamın erken evrelerinde ortaya çıkan ve ciddi özürüllüğe neden olan bulgular saptanır. Bazı olgularda ise ileri yaşlarda ılımlı özürüllükle sonuçlanan yavaş ilerleyici seyir gözlenir [14]. Çoğu olguda özellikle servikal kaslar, bilek ve parmak ekstensör kasları tutulur. Genellikle kranial sinir innervasyonlu kaslar tutulmaz. İlerleyici spinal deformiteler ve solunum problemleri sıktır. Bu olgularda ardışık uyarım ile dekremental yanıtlar elde edilir. Bizim olgularımızda myastenik sendromların ayırıcı tanısında düşünülen yavaş kanal hastalığından farklı olarak kranial innervasyonlu kaslar etkilenmişti, ilerleyici spinal deformiteleri yoktu ve yaşamın daha ileri evrelerinde ortaya çıkmasına rağmen genellikle exitus ile sonlanan belirgin bir özürüllük oluşturmaktaydı.

MG'in medikal tedavisinde antikolinesteraz ajanlar, immüsupresif ilaçlar, plazmaferez ve gammaglobülin kullanılır [15]. Literatürde ekstraoküler ve bulber kasların belirgin olarak etkilendiği diplopi, nazal konuşma, disfaji ve solunum yetmezliğinin geliştiği bizim olgularımızda gözlediğimiz benzer semptomatolojiye sahip ailesel myastenik sendromlu olgular bildirilmiştir [3]. Bu olgularda da bizim olgularımıza benzer şekilde Edrophonium chloride testi pozitif, tek lif EMG sonuçları pozitif olmasına rağmen asetikolinesteraz antikor sonuçlarının negatif olarak tahlil edildiği bildirilmektedir. Pridostigmin tedavisine orta

derece yanıt alındığı bildirilen olgular bu özellikleriyle de bizim olgularımıza benzer özellik göstermektedir.

MG'de IVIgG uygulanması ile hızlı immünoterapi sağlanabilmekte ve başarılı sonuçlar alınabilmektedir [16]. Tam olarak hangi mekanizma ile etkili olduğu bilinmemekle birlikte birden fazla yolla immünmodulator etki gösterdiği düşünülmektedir [17,18]. 0.4g/kg günlük dozlarda 5 günlük bir uygulama yapılmaktadır. Plazma değişiminde hızlı semptomatik düzelme ve immünoterapi sağlayabilmektedir. Her değişimde 2-4 litre olmak üzere gün aşırı bir uygulama ile haftada 2-3 kez toplam 6 değişim önerilmektedir. Seronegatif hastalarda dahil olmak üzere hastalarda birkaç günden dört haftaya dek iyileşme gözlenebilir [19].

Evoli ve ark. [3] bildirdikleri dört ailesel otoimmün MG'li ailelerin tedavisinde plazma değişiminin yanısıra uzun süre steroid ve immüsupresif tedavinin etkinliğini göstermişlerdir. Ayrıca bu ailelerden semptomatolojisi bizim olgularımıza benzer şekilde 20 yaş civarında başlayan, ekstraoküler ve bulber kasların belirgin olarak etkilendiği, disfaji ve solunum yetmezliğinin belirgin olduğu 3. ailede Asetil kolin reseptör antikorları negatif olmakla birlikte plazma değişimine olumlu yanıt alındığı bildirilmiştir. Netice itibarıyla seronegatif MG'nin otoimmün patogenezi desteklediği belirtilmiştir [20]. Bu durum bize MG'nin ailesel formu ile immünite arasındaki ilişkiye kanıt oluşturması açısından önemli kabul edilebilir. Dolayısıyla myastenik kriz olarak solunum yetmezliği tablosuyla değerlendirdiğimiz ve seronegatif olan ilk olgumuzda IVIg tedavisine yanıt almamız bununla ilintili olabilir, eş zamanlı uygulanan antibiyoterapininde bu süreci hızlandırdığı düşünülmektedir.

MG'de en sık görülen başlangıç bulguları diplopi veya pitozistir. Hastalık ilk bir ile üç yıl içinde bulber forma dönüşür ve yaygın kas tutulumu gelişir. Faringeal ve laringeal kasların güçsüzlüğü disfaji, çiğneme ve yutma güçlüğü, sekresyonları atmada yetersizlik ve disartri ile sonuçlanır [21]. Bizim sunduğumuz olgularda da MG'de gözlediğimiz bu semptomatolojiye benzer şekilde bulguların ortaya çıktığı gözlenmiştir. Genellikle sporadik ve otoimmün olarak kabul edilen MG'in, ailesel formunun nadiren de olsa gözlenebileceğinin, klinik ayırt edici özelliklerinin, tedaviye yanıtının ve prognozun bilinmesi ayırıcı tanı açısından önemlidir.

Ailesel myastenik sendrom literatürde nadir bildirilmiştir. Olgularımızın üç jenerasyonda OD düşük penetrans göstermeleri, benzer semptomatoloji ve prognoz ile seyretmeleri, seronegatif myastenilerde görülen ile benzer şekilde okulobulber kuvvetsizlik [22], solunum güçlüğüünün olması, timus patolojisi göstermemeleri ve tipik yüz görünümüleri vurgulamak istediğimiz özelliklerdir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkilerinin olmadığını beyan etmiştir.

Kaynaklar

1. Li F, Croxen R, Anselmo V, Yuan QP, Lindblad K, Schalling M, Komoly S, Beeson D, Larsson C. Dominantly Inherited Familial Myasthenia Gravis as a separate genetic entity without involvement of defined candidate gene loci. *Int J Mol Med.* 2001;7:289-94.
2. Oppenheim H. *Disease of the nervous system*, 2nd ed. Translated by Mayer EE. Philadelphia: JP Lippincott. 1900.
3. Evoli A, Batocchi AP, Zelano G, Uncini A, Palmisani MT, Tonali P. Familial Autoimmune Myasthenia Gravis: report of four families. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1995;58:729-731.
4. Li F, Szobar A, Croxen R, Anselmo V, Yuan QP, Schalling M, Komoly S, Beeson D, Larsson C. Dominantly Inherited Familial Myasthenia Gravis as a separate genetic entity without involvement of defined candidate gene loci. *J Autoimmun.* 2005;25:6-11.
5. Stokov IA, Verbitskii AM, Kvirkvelia NB, Gekht BM. Clinical analysis of familial forms of myasthenia. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 1986;86:321-326.
6. Herrmann C. Myasthenia gravis occurring in families. *Neurology.* 1966;16:75-85.
7. Jacob A, Clark ER, Emery AEH. Genetic study of sample of 70 patients with myasthenia gravis. *J Med Genet.* 1968;5:257-261.
8. Bunday SA. Genetic study of infantile and juvenile myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1972;35:41-51.
9. Honeybourne D, Dyer P, Mohr P. Familial Myasthenia Gravis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1982;45:854-856.
10. Pascuzzi RM, Sermas A, Phillips LH 2nd, Johns TR. Familial Autoimmune Myasthenia Gravis and thymoma: occurrence in two brothers. *Neurology.* 1986;36:423-427.
11. Pirskanen R, Tiilikainen A, Hokkanen E. Histocompatibility antigens associated with Myasthenia Gravis. *Ann Clin Res.* 1972;4:304-306.
12. Sagar HJ, Gelsthorpe K, Milford-Ward A, Davies-Jones AB. Clinical and immunological associations in Myasthenia Gravis I: autoantibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980;43:967-970.
13. Bergoffen J, Zmijewski CM, Fischbeck KH. Familial autoimmune myasthenia gravis. *Neurology.* 1994;44:551-554.
14. Zayas R, Lasalde-Dominicci J, Gomez CM. Macroscopic properties of spontaneous mutations in slow-channel syndrome: correlation by domain and disease severity. *Synapse.* 2006;60:441-449.
15. Nieto I, Robledo JP, Pajuelo MC, Montes A, Ciron JG, Alonso JC. Prognostic factors for Myasthenia Gravis treated by thymectomy: Review of 61 cases. *Ann. Thorac Surg.* 1999;67:1568-1571.
16. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for Myasthenia Gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;23:1-5.
17. Shoenfeld Y, Katz U. IVIg therapy in autoimmunity and related disorders: our experience with a large cohort of patients. *Autoimmunity.* 2005;38:123-137.
18. Negi VS, Elluru S, Siberil S, Graff-Dubois S, Mouthon L, Kazatchkine, Lacroix-Desmazes S, Bayry J, Kaveri SV. Intravenous immunoglobulin: an update on the clinical use and mechanisms of action. *J Clin Immunol.* 2007;27:233-245.
19. Vincent A.C. Autoimmune ion channel disorders, Myasthenia Gravis in: *Immunotherapy in neuroimmunologic disease.* eds Zhang J, Hefler D, Hohlfeld R and Miller A. Martin Dunitz LTD-London-1998.
20. Provenzano C, Arancio O, Evoli A, Rocca B, Bartocconi E, De Grandis D, Tonali P. Familial Autoimmune Myasthenia Gravis with different pathogenetic antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:1228-1230.
21. Ceremuga TE, Yao XL, McCabe JT. Etiology, mechanisms and anesthesia implications of Autoimmune Myasthenia Gravis. *AANA J.* 2002;70: 301-310.
22. JH Tan, KH Ho. Familial Autoimmune Myasthenia Gravis. *Singapore Med J.* 2001;42:178-179.