

Jüvenil (otoimmün) miyasteni: klinik özellikler ve tedavi sonuçları

Aydan Değerliyurt¹, Nesrin Şenbil¹, Banu Anlar²

SSK Ankara Çocuk Hastanesi ¹Pediyatri Nöroloji Uzmanı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ²Pediyatri Profesörü

SUMMARY: Değerliyurt A, Şenbil N, Anlar B. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Juvenile (auto-immune) myasthenia: clinical features and treatment results. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48: 25-29.

About 10% of all myasthenia patients are children and adolescents. In our series of 30 cases followed-up for at least two years, 15 (50%) presented with purely ocular symptoms; only one (6%) developed generalized symptoms one month after presentation, while the others remained ocular in 2-24 years' follow-up. Acetylcholine receptor antibodies were absent in 40% initially, but became positive in 16% in 1-5 years. Patients with no acetylcholine receptor antibodies were also negative for muSK antibodies. Spontaneous remission was observed in six cases (20%), and relapses after 5-11 years' remission in three patients with purely ocular myasthenia. Our data confirm the relatively mild course of juvenile myasthenia, the exceptional tendency of ocular juvenile myasthenia to remain confined to these muscles, and the possibility of antibody-negative patients developing antibodies later in the disease.

Key words: juvenile myasthenia, acetylcholine receptor antibodies, prognosis.

ÖZET: Jüvenil miyasteni (JM) tüm miyastenilerin %10'unu oluşturur. Bu çalışmada iki yıl ve üzerinde izlemi bulunan JM hastaları incelenmiştir. Hastaların %50'sinde bulgular saf oküler olarak başlamış, bunlardan ancak birinde daha yaygın bulgular gelişmiştir. Asetilkolin reseptör antikorları tanı anında %40 oranında negatif bulunmuş, ancak beş hastada (%16) 1-5 yıl içinde ölçülebilir hale gelmiştir. Antikoru negatif kalan hastalarda diğer tip antikorların da (bloke edici antikorlar ve kasa özgü kinaz antikorları) bulunmadığı görülmüştür. Altı vakada (%20) spontan remisyon, saf oküler miyastenisi olan üç hastada da 5-11 yıllık uzun remisyonlardan sonra tekrarlanma görülmüştür. Bu bulgular JM'de klinik seyrin nispeten hafif olduğunu, erişkinlerdekinin aksine göz bulguları ile başlayan hastalığın yaygın miyasteniye dönüşme olasılığının düşüklüğünü ve antikor-negatif hastaların sonradan antikor-pozitif hale gelebileceklerini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: miyasteni, jüvenil, otoimmün, asetilkolin reseptör antikorları.

Miyastenia gravis kas güçsüzlüğü ve yorgunlukla karakterize otoimmün bir hastalıktır. Hastaların birçoğunda patogenezin kas-sinir kavşağında asetilkolin reseptörlerine karşı otoantikorlarla ilişkili olduğu, ayrıca kavşaktaki başka moleküllere karşı antikorların da rol oynayabildiği bilinmektedir. Tanı tipik klinik özelliklerin yanı sıra, antikolinesteraz (AKE) ilaçlara klinik yanıtın görülmesine, EMG'de tekrarlayıcı sinir uyarımına dekremental yanıtın ve serumda asetilkolin reseptör antikorlarının (AkRAK) gösterilmesine dayanır¹. AkRAK'ları miyasteniden şüphelenilen hastalarda önemli bir tanı yöntemi olmakla birlikte çeşitli yayınlarda

hastaların %7-34'ünde bu antikorların saptanmadığı, bunların bir kısmında reseptörü bloke edici antikorların ya da kasa özgü kinaz (muSK) antikorlarının bulunabileceği bildirilmiştir²⁻⁵. Bazı çalışmalar çocuklarda serolojinin daha seyrek olarak pozitif bulunduğunu düşündürmektedir^{6,7}. Küçük yaşlarda EMG yapılmamasındaki güçlükler ve AkRAK'nın daha seyrek saptanması nedeniyle miyasteni tanısının konulmasında, bazı vakalarda da konjenital miyastenik sendromlardan ayrılmasında sorunlar ortaya çıkmaktadır. Konjenital miyastenik sendromlar asetilkolin reseptör geni başta olmak üzere kas-sinir kavşağındaki çeşitli

moleküllerin genlerindeki mutasyonlara bağlı olan, otoimmün mekanizmaların rol oynamadığı ve immünoterapiden yararlanmayan bir grup hastalıktır.

Çocukluk ve ergenlik çağında ortaya çıkan otoimmün miyasteni, juvenil miyasteni (JM) olarak adlandırılır ve tüm miyastenilerin %10 kadarını oluşturur. Bu çalışmada JM tanısı almış ve uzun süreli izlemi olan hastalarımızın klinik ve laboratuvar bulguları incelenerek bu yaş grubunun özellikleri belirlenmeye çalışılmıştır.

Materyal ve Metot

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi ve Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi Çocuk Nörolojisi Bölümlerinde JM tanısı alan hastalardan en az iki yıllık izlemi olan 30 hasta incelemeye alındı. Tanı, gün içinde dalgalanma gösteren ve yorulma ile artan kas güçsüzlüğü ile birlikte şu ölçütlerden en az birinin varlığı ile konuldu: (1) EMG'de tekrarlayıcı uyarımda %10'u geçen dekrement ya da tek lif EMG'de uzamış jitter şeklinde bir elektrofizyolojik anormalliğin bulunması, (2) AKE ilaçlara klinik yanıt, (3) serolojik testte AkRAK gösterilmesi^{8,9}.

Miyastenik bulguların şiddeti 0'dan 4'e kadar derecelendirildi: 0: normal nörolojik muayene; 1: günlük yaşamı etkilemeyen hafif belirtiler; 2: günlük yaşamda hafif etkilenme; 3: günlük etkinliklerde belirgin zorluk; 4: solunum sıkıntısı (miyastenik kriz). Hastalar, puberte ve hormonal değişikliklerin etkilerini incelemek için hastalığın başlama yaşına göre gruplandırıldı: sekiz yaş ve öncesinde başlayanlar prepubertal, dokuz yaş ve üzerinde başlayanlar ise peripubertal grup olarak değerlendirildi.

Reseptör bağlayıcı tipte AkRAK her hastada en az bir (1-6) kez, tüm grupta toplam 93 kez ölçüldü. Tanı ve izlem sırasında alınan serum örnekleri çalışılacakları zamana kadar -20°C'de saklandı. Test radioimmünopresipitasyon yöntemi ile yapıldı (IBL Hamburg). Kitin standartlarına göre 0.4 nM/L ve üzerindeki değerler pozitif kabul edildi. Bu çalışma amacı ile 3 nM/L üzerindeki değerler de "kuvvetli pozitif" grup olarak tanımlandı. AkRAK düzeyleri klinik bulgularla ilişkili olarak incelendi.

Bağlayıcı AkRAK bakımından negatif bulunan serumlarda bloke edici tipte AkRAK ve kasa özgül kinaz (muSK) antikolları çalışıldı (Institute of Molecular Medicine, John Radcliffe Hospital, UK).

Bulgular

Hastalığın başlangıç yaşı ortalama 10.1 (1,5-15) yaş, izlem süresi ortalama 6.8 yıl (2-24 yıl) idi. Başlama yaşı dokuz ve üzerinde olan grupta kız/erkek oranı 4.3 iken prepubertal grupta 1.3'dü (Tablo I). Hastalarda ek klinik tanılar: guatr (n=2), prematür telarş (n=1), mental retardasyon (n=2), Castleman hastalığı (n=1), vitiligo (n=1) idi. Beş hastanın anne-babası arasında birinci derece akrabalık vardı (%16). Bir hasta ise in vitro fertilizasyon yöntemiyle dünyaya gelmiş tek yumurta ikizlerinden biri olup, ikizi dört yıllık izlemede sağlıklı ve AkRAK-negatif idi.

Tablo I. Juvenil miyastenili hastalarının özellikleri (Kız/Erkek)

Başlama yaşı	
Dokuz ve üzeri	16 (13/3)
Sekiz ve altı	14 (8/6)
Oküler miyasteni	14 (9/5)
Sistemik veya bulber miyasteni	16 (11/3)
Timektomi	10 (8/2)
Spontan remisyon	6 (3/3)
Toplam	30 (22/8)

Başvuruda en sık yakınma göz kapaklarında düşüklük idi; hastalardan 27'sinde (%90) bulunmakta, 15'inde (%50) tek belirti olarak görülmekteydi. Saf oküler başlangıçlı olan hastalardan sadece bir tanesinde bir ay içinde daha yaygın belirtilerin geliştiği bildirildi (%3), 14 hasta ise 24 ay ile 24 yıl arasında değişen takiplerinde ek belirti göstermedi.

Tekrarlayıcı uyarımla EMG yapılan 18 hastanın 12'sinde (%66) dekrement elde edildi. Normal sonuçlanan hastalar oküler miyastenili hastalardı. Tek lif EMG yapılan yedi hastanın altısında artmış "jitter" elde edildi. Normal sonuçlanan hasta oküler miyasteni hastası olup frontal kastan yapılan tek ilif EMG'de kaydedilen 20 jitterden sadece biri uzamıştı.

AkRAK tüm seride 23 hastada en az bir kez pozitif bulundu (%76), bunlardan altısında izlem sırasında negatifleşti. İlk ölçümde %40 hastada AkRAK negatif iken beş hastada (%16) sonradan yükselmişti. Seronegatif hastalar arasında oküler ve sistemik hastalık oranı birbirine yakındı (Tablo II).

Prepubertal başlangıçlı hastaların %71'inde, peripubertal başlangıçlıların ise %81'inde

Tablo II. Hastaların antikor durumları

	AkRAk pozitif (%)*	AkRAk negatif (%)*	Toplam
Başlama yaşı			
Sekiz ve altı	10 (43)	4 (57)	14
Dokuz ve üzeri	13 (56)	3 (43)	16
Kız	18 (78)	4 (57)	22
Erkek	5 (22)	3 (43)	8
Oküler	10 (43)	4 (57)	14
sistemik veya bulber	13 (56)	3 (43)	16
Klinik derece			
0 ve 1	9 (39)	2 (28)	11
2 ve üzeri	14 (61)	5 (71)	19
Toplam	23	7	30

* Parantez içindeki değerler sütun yüzdesini göstermektedir.

AkRAk ölçümü pozitif olup kuvvetli pozitiflik peripubertal grupta ve kızlarda daha sıktı. Prepubertal başlangıçlı olup kuvvetli AkRAk pozitifliği gösteren iki hastadan biri, prematür telarşi olan bir kız çocuktur. Kız hastaların %81'inde, erkek hastaların ise %62'sinde antikor pozitifliği saptanmıştı ($p>0.05$). Saf oküler belirtilerle giden grupta antikor pozitifliği %71, sistemik ve bulber belirtilerle seyreden grupta %81 oranında bulundu ($p>0.05$).

AkRAk bakımından negatif olan serum örneklerinden 10'unda muSK antikorları ve bloke edici AkRAk incelendi: hiçbiri pozitif bulunmadı. Bunların bir kısmı ayrıca yayınlandı¹⁰.

İmmünoşüpresan tedavi altında olan ve olmayan hastalarda, klinik derece 0 veya 1 iken yapılan antikor ölçümlerinden %81'i, klinik derece 2 veya üzerinde iken yapılanlardan ise %73'ü pozitif sonuçlandı, klinik derecenin ağır ya da hafif olması ile AkRAk pozitifliği arasında ilişki bulunmadı.

Hastaların 11'inde klinik olarak ikinci dereceyi aşmamışlar ve sadece AKE ilaçlarla tedavi edilmişlerdi. Bunlardan altısında (%20) remisyon gözlemlendi ve immün sisteme yönelik tedavi almadıklarından spontan remisyon kabul edildi. Geri kalan 19'unda ise ek olarak steroid tedavisi gerekti; beşinde solunum sıkıntısı gelişip, bolus steroid, intravenöz immünglobülin ya da plazmaferez uygulamasına ihtiyaç göstermişlerdi. Bu ağır (klinik evre 4) hastaların tümü puberte döneminde belirti veren kız çocuklardı. Krizlerin çoğunluğu (%66) başlangıçtan sonraki ilk bir yıl içinde ortaya çıkmıştı.

Timektomi yapılan 14 hastadan 11'i (%78), yapılmayan 16 hastadan 11'i (%68) izlemde tam ya da tama yakın düzelme gösterdi ($p>0.05$). Timektomi yapılan hastaların klinik şiddeti yapılmayanlardan farklı idi: ağır vakaların tümünde timektomi yapılmış, ilaç tedavisine orta ve hafif vakalar alınmıştı. Oküler miyasteni olan iki hasta timektomiden sonra hemen remisyona girmiş, ancak sekiz yıl sonra yeniden hafif veya orta derecede ptozis ile başvurmuşlardı. Diğer üç hasta timektomiden altı ay ile sekiz yıl sonrasına kadar orta veya ağır bulgularla başvurmuşlardı. Bunlardan hiçbirinde sekiz yıldan sonra solunum sıkıntılı dönem oluşmamıştı.

Tartışma

Jüvenil miyastenide laboratuvar bulgularının tanıdaki değeri, klinik bulguların seyri ve optimal tedavi seçenekleri konusunda kesin veriler bulunmamakta; farklı çalışmaların sonuçları birbirleriyle uyumsuz olabilmektedir. Serimiz özellikle uzun izlem sürelerini kapsaması ve antikor düzeylerinin izlenmiş olması nedeniyle önem taşımaktadır.

Cinsiyet dağılımının erken başlangıçlı hastalarda birbirine yakın, buna karşılık peripubertal kızlarda yüksek oluşu, hastalığın en sıklıkla ptozis, diplopi, strabismus gibi göze ait belirtiler verişi daha önceki bilgilerle uyumludur^{6,11-18}. Grubumuzda saf oküler miyasteni oranı %47 bulundu. Bu oran çocukluk dönemindeki diğer yayınlarda %8.7-47 arasında idi^{6,13,19}. Öte yandan çoğunlukla erişkin serileri için yayınlanmış ve JM'de yeterince incelenmemiş bazı özelliklerin JM'de sık olmadığı izlenmiştir.

Erişkinlerde oküler belirtilerle başlayan hastalığın %50-70 oranında jeneralize miyasteniye dönüştüğü bildirilmekte iken bu oran çocuklarda %24-35 olarak verilmekte, serimizde ise sadece bir hastada (%3) tanımlanmaktadır^{15,18-20}. Oküler veya hafif belirtilerle seyreden hastaların %21-50'inde AkRAK'larının negatif olduğu bildirilmektedir^{21,22}. AkRAK yüksek olmayan hastaların da plazmaferez veya immünosüpresif tedavilere cevap vermeleri ve serumlarının deney hayvanlarında miyasteni tablosunu ortaya çıkarabilmesi bu grup hastalarda da otoimmün mekanizmaların rol oynadığını göstermektedir ve kasa özgü kinaz (muSK) dışında antikolar da araştırılmaktadır²³. muSK antikoları bulber tutulumu belirgin, göz kası tutulumu az olan hastalarda görülmekte olup serimizde bu tür hastalar ve dolayısı ile bu antikolar bulunmamaktadır²⁴.

Hastalığın başlama yaşı dışında cinsiyet de AkRAK pozitifliği ile ilişkili olarak bildirilmiştir: kızlarda seropozitiflik oranı çok yüksek olduğu gibi, kuvvetli AkRAK pozitifliğine de özellikle kızlarda rastlanmıştır^{6,7}. Serimizde de bu gözlenmiş olmakla birlikte erkek hastalarla aradaki fark anlamlı bulunmamıştır.

AkRAK düzeyini etkileyen bir diğer etmen hastalığın yaygınlığı ve klinik derecesi olarak bildirilmiş olmakla birlikte çalışmamızda AkRAK pozitifliği oküler ve jeneralize miyastenilerde anlamlı fark bulunmamıştır. Önceki çalışmamızda ve diğer bazı yayınlarda bu oranlar sırasıyla %40-50 ve %50-90 civarında bildirilmiş olup sonuçlar arasındaki farklılıklar hastaların yaş, cins özellikleri ve antikor ölçümlerinin zamanı ile ilgili olabilir^{13-15,18,21}. Sunulmakta olan seride başlangıçta antikor negatif olan hastalardan 1-3 yıl arasında değişen süreler sonrasında pozitif bulunanlar olmuştur. Bu bulgular, JM vakalarını antikor-negatif olarak sınıflamadan önce bir süre izlemek ve ölçümü tekrarlamak gerektiğini göstermektedir.

Klinik derece ile antikor ilişkisini göstermek için remisyonda ve hafif belirtilerle giden hastalarla, daha ağır kliniğe sahip hastaların AkRAK pozitiflikleri karşılaştırılmış ve arada belirgin fark bulunmamıştır. Hastalarımızdan hafif ve orta/ağır klinik bulguları olanların sayıları birbirine yakındır. Miyastenik krizlerin çoğunluğu ilk 12 ay içinde başlamıştır. Literatürde de hastaların %15-20'sinde, ve

çoğunlukla hastalığın erken dönemlerinde görülmektedir^{25,26}. Krize giren hastaların tamamı şikayetleri ergenlik döneminde başlayan, antikoları kuvvetli pozitif olan kız hastalardır. Yaş ve cinsiyetin klinik bulguların derecesiyle ilgisi farklı yayınlarda çok farklı oranlarda bildirilmiştir: Evoli ve arkadaşları¹³ erken belirti veren hastaların %42'sinde, geç başlangıçlılarda ise ancak %14'ünde ağır olarak sınıflandırılacak bulgular izlemişler; Batocchi ve arkadaşları¹⁶ bu oranları %31 ve %38 olarak vermişlerdir.

Cerrahi tedavinin yararı konusunda erişkin literatüründe bile kontrollü çalışma bulunmaması, ve timektomi yapılan hastaların hemen tümünün aynı zamanda steroid de alıyor olması bu tedavi yönteminin başarısı ve endikasyonu konusunda kesin veriler elde edilmesini güçleştirmektedir. Grubumuzda kriz vakalarının önemli bölümünün timektomiden 4 ay - 3 yıl sonraya kadar görülmesi timektominin yararının birkaç yıl içinde çıktığı konusundaki bilgileri desteklemektedir. Timektomi uygulanmış 14 JM hastasından oluşan bir seride krizden hiç söz edilmezken Thomas ve arkadaşlarının²⁶ erişkin hastalarda yaptıkları bir çalışmada krize giren hastaların %66'sının daha önce timektomi geçirdiği bildirilmiştir^{26,27}. Bu nedenle timomanın da düşük oranda görüldüğü juvenil dönemde timektominin acil bir tedavi yöntemi olarak düşünülmemesi önerilebilir²⁷.

Çalışmamızda JM'de AkRAK pozitifliği cinsiyet, hastalığın yaygınlığı ve başlama yaşı ile bir ölçüde ilişkili bulunmuş, ancak anlamlı bağlantı izlenmemiş, hastalığın klinik derecesi ile de ilişki gösterilmemiştir. Laboratuvar verilerinde ve prognozda farklı özellikleri nedeniyle JM'li hastaları belirtilerin başlama yaşına göre ergenlik öncesi dönem ve ergenlik dönemi olarak ikiye ayırarak incelemenin uygun olduğu kanısına varılmıştır. Peripübertal başlayanlar demografik, klinik, laboratuvar olarak erişkin başlangıçlı tipte büyük bir benzerlik göstermektedir. Ergenlik öncesi dönemde başlayan grup ise erkek-kız oranlarının birbirine yakınlığı, antikor durumu, klinik belirtilerin derecesi, krize girme olasılığı ve spontan remisyon oranının yüksekliği açısından belirgin farklılık göstermektedir. JM'de serolojinin zaman içinde değişebileceği, özellikle immünomodülatör tedavilerin planlanması sırasında gözönüne alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Younger DS, Worrall BB, Penn AS. Myasthenia gravis: historical perspective and overview. *Neurology* 1997; 48: S1-S7.
2. Lefvert AK, Bergström K, Matell G, Osterman PO, Pirskanen R. Determination of acetylcholine receptor antibody in myasthenia gravis : clinical usefulness and pathogenetic implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1978; 41: 394-403.
3. Tindall RS. Humoral immunity in myasthenia gravis: biochemical characterization of acquired antireceptor antibodies and clinical correlation. *Ann Neurol* 1981; 10: 437-447.
4. Compston DA, Vincent A, Newsom-Davis J, Batchelor JR. Clinical, pathological, HLA antigen and immunological evidence for disease heterogeneity in myasthenia gravis. *Brain* 1980; 103: 579-601.
5. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 2001; 7: 365-368.
6. Andrews PI, Massey MJ, Sanders DB. Acetylcholine receptor antibodies in juvenile myasthenia gravis. *Neurology* 1993; 43: 977-982.
7. Andrews PI, Massey JM, Howard JF, Sanders DB. Race, sex, and puberty influence onset, severity, and outcome in juvenile myasthenia gravis. *Neurology* 1994; 44: 1208-1214.
8. AAEM Quality Assurance Committee. Practice parameter for repetitive nerve stimulation and single fiber EMG evaluation of adults with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eato myasthenic syndrome: summary statement. *Muscle Nerve* 2001; 24: 1236-1238.
9. Anlar B, Özdirim E, Renda Y, et al. Myasthenia gravis in childhood. *Acta Paediatr* 1996; 85: 838-842.
10. Anlar B, Vincent A. Antibodies against muscle-specific kinase in juvenile myasthenia gravis (Letter). *Neuropediatrics*. 2003; 4: 110-111.
11. Bever CR Jr, Aquino A, Penn AS, Lovelace RE, Rowland LP. Prognosis of ocular myasthenia. *Ann Neurol* 1983;14: 516-519.
12. Seybold ME, Howard FM, Drake DD, et al. Thymectomy in juvenile myasthenia gravis. *Arch Neurol* 1971; 25: 385-392.
13. Evoli A, Batocchi AP, Bartoccioni E, Lino MM, Minisci C, Tonali P. Juvenile myasthenia gravis with prepubertal onset. *Neuromuscular Disorders* 1998; 8: 561-567.
14. Lindner A, Schalke B, Toyka KV. Outcome in juvenile-onset myasthenia gravis: a retrospective study with long-term follow-up of 79 patients. *J Neurol* 1997; 244: 515-520.
15. Afifi AK, Bell WE. Tests for juvenile myasthenia gravis: comparative diagnostic yield and prediction of outcome. *J Child Neurol* 1993; 8: 403-411.
16. Batocchi AP, Evoli A, Palmisani MT, Lo Monaco M, Bartoccioni M, Tonali P. Early onset myasthenia gravis:clinical characteristics and response to therapy. *Eur J Pediatr* 1990; 150: 66-68.
17. Hayashi M, Manabe K, Takaoka T, et al. J. Long-term change of anti-acetylcholine receptor antibody in patients with myasthenia gravis after thymectomy. *Acta Paediatr Japon* 1995; 37: 362-366.
18. Haliloğlu G, Anlar B, Aysun S, et al. Gender prevalence in childhood multiple sclerosis and myasthenia gravis. *J Child Neurol* 2002; 17:390-392.
19. Mullaney P, Vajsar J, Smith R, Buncic RJ. The natural history and ophthalmic involvement in childhood myasthenia gravis at the hospital for sick children. *Ophthalmology* 2000; 10: 504-510.
20. Sommer N, Sigg B, Melms A, Weller M, Schepelmann K, Dichgans J. Ocular myasthenia gravis. response to long term immunosuppressive treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1997; 62:156-162.
21. Sanders DB, Andrews PI, Howard JF, Massey JM. Seronegative myasthenia gravis. *Neurology* 1997; 48 (Suppl): S40-S45.
22. Soliven BC, Lange DJ, Penn AS, et al. Seronegative myasthenia gravis. *Neurology* 1988; 38: 514-517.
23. Mossman S, Vincent A, Newsom-Davis J. Myasthenia gravis without acetylcholine-receptor antibody: a distinct disease entity. *Lancet* 1986; 1: 116-118.
24. Evoli A, Tonali PA, Padua L, et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain* 2003; 126: 2304-2311.
25. Mayer SA. Intensive care of the myasthenic patient. *Neurology* 1997; 48 (Suppl 5): S70-S75.
26. Thomas CE, Mayer SA, Güngör Y, et al. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurology* 1997; 48:1253-1260.
27. Adams C, Theodorescu D, Murphy G, Shandling B. Thymectomy in juvenile myasthenia gravis. *J Child Neurol* 1990; 5: 215-218.