

Strokovni prispevek/Professional article

MIASTENIJA GRAVIS IN AVTOIMUNA TIREOPATIJA

MYASTHENIA GRAVIS AND AUTOIMMUNE THYROID DISEASE

Tanja Hojs-Fabjan, Lidija Žitnik

Oddelek za nevrološke bolezni, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Prispelo 2001-01-15, sprejeto 2001-10-17; ZDRAV VESTN 2001; 70: 723-5

Ključne besede: miastenija gravis; avtoimuna tireopatija; avtoimunost; zdravljenje

Key words: myasthenia gravis; autoimmune thyroid disease; autoimmune disorders; therapy

Izvleček – Izhodišča. Miastenija gravis je avtoimunska bolezen, ki jo povzročijo protitelesa proti nikotinskim acetilholinskim receptorjem živčnomišičnega stika. Bolniki z miastenijo gravis imajo pogosto tudi cirkulirajoča protitelesa proti različnim tkivnim sestavinam, raziskave so pokazale povečano prisotnost drugih avtoimunskih bolezni. Te lahko miastenijo sprožijo ali poslabšajo.

Abstract – Background. Myasthenia gravis is an autoimmune disease mediated by autoantibodies against the nicotinic acetylcholin receptors at the neuromuscular junction. Patients with myasthenia gravis often have circulating antibodies against a variety of tissue constituents. Several studies have shown an increased occurrence of other autoimmune diseases.

Bolniki in metode. Avtorici opisujeta primer bolnice s sistemsko obliko miastenije gravis s pretežno prizadetostjo bulbarnega mišičja, mišic zrkel in dvigovalk vek. Sočasno sta ugotovili, da gre pri bolnici za avtoimunske tireopatije s hipotireozo. Bolnica se je najprej dobro odzvala na terapijo s piridostigmin bromidom in levotiroksinom, po šestih mesecih pa je prišlo do poslabšanja klinične slike, predvsem v smislu težje prizadetosti bulbarnega mišičja, mišic zrkel in dvigovalke desne veke ter oslabiljene moči zgornjih udov. Odločili so se za dodatno imunosupresivno zdravljenje in zdravljenje z imunoglobulini.

Patients and methods. The authors presented a patient with generalised myasthenia gravis, which considerably weakened the oropharyngeal muscle and caused ocular palsies. At the same time the patient's autoimmune thyroid disease with hypothyroidism was discovered. At first the patient reacted well to the therapy with pyridostigmin bromide and levothyroxine but after six months her clinical status worsened, what was mainly seen as oropharyngeal muscle weakness, ocular palsies, ptosis and weakness of proximal arm muscles. The authors decided for the additional treatment with intravenous immunoglobulins and immunosuppressive therapy.

Zaključki. V prispevku sta avtorici prikazali primer bolnice z miastenijo gravis s pridruženo avtoimunske tireopatije s hipotireozo. Znano je, da so avtoimunske bolezni lahko pridružene miasteniji gravis, zato je ob postavitvi diagnoze miastenije gravis vedno treba pomisliti še na druge, pridružene avtoimunske bolezni in razširiti diagnostične preiskave.

Conclusions. The authors described a case of the patient with myasthenia gravis and associated autoimmune thyroid disease with hypothyroidism. It is generally known that autoimmune diseases can be associated with myasthenia gravis, which could trigger or worsen the disease. That is why we always have to think of a possibility of other associated autoimmune diseases and broaden the diagnostic research.

Uvod

Miastenija gravis (MG) je avtoimunska bolezen z motnjo živčno-mišičnega prenosa in je pogosto povezana z boleznijo timusa. Deset odstotkov vseh bolnikov z MG ima tumor timusa. Večina tumorjev je benignih, dobro diferenciranih in dobro omejenih, inkapsuliranih (1). Bolniki s timomom imajo težjo obliko bolezni z višjo koncentracijo protiteles proti acetilholinskim receptorjem (AChR) in pogostejše elektromiografske nenormalnosti (1). Dvajset odstotkov vseh bolnikov, ki zbolijo za MG med 30. in 60. letom, ima timom, odstotek tistih s timomom je nižji pri bolnikih, ki zbolijo po 60. letu (1). Trideset do petdeset odstotkov vseh bolnikov s timomom razvije MG, naslednjih 5 do 10% pa druge avtoimunske motnje (2). Sedemdeset odstotkov bolnikov z MG ima hiperplastične spremembe timusa (1).

Za klinično sliko MG je značilna nihajoča mišična slabost in nenormalno hitra utrudljivost (3). Glede na porazdelitev in stopnjo prizadetosti bolnike razvrščamo v pet kategorij: očes-

na oblika (15 do 20% bolnikov), blaga generalizirana (približno 30% bolnikov), zmerno huda generalizirana (20% bolnikov), akutna fulminantna (11% bolnikov) in pozna huda oblika (9% bolnikov) (3). Pogost je sopojava drugih avtoimunskih bolezni, ki so prisotne v 8 do 26% (4). Najpogosteje se MG pridruži avtoimunska bolezen ščitnice (v 5 do 10%), medtem ko je MG pridružena avtoimunske bolezni ščitnice v 0,2 do 1%, kar je višji odstotek, kot je v normalni populaciji (5). Pri bolnikih z MG so opisali cirkulirajoča protitelesa proti ščitničnemu tkivu (antitireoglobulinska, antimikrosomska) (6-8). Vpliv avtoimunske bolezni ščitnice na klinično izraženost MG še ni natančno opredeljen (5). Ugotovili so, da so bile spremembe timusa manj pogoste pri bolnikih z MG, ki so imeli avtoimunske bolezni ščitnice (5). Tudi serumska koncentracija protiteles proti AChR je bila pri teh bolnikih nižja glede na ostale bolnike z MG (5). Ostale avtoimunske bolezni, ki se pojavljajo sočasno z MG, so poliartritis (3,6%), perniciozna anemija (0,9%), sistemski lupus eritematosus (0,2%), Sjögrenov sindrom in ulcerozni kolitis (9). Znano je, da te bolezni lahko MG

sprožijo ali poslabšajo (9). Remisija bolezni bolnikov z MG s pridruženim avtoimunsko boleznijo je redkejša, kar avtorji razlagajo s tem, da je imunski odgovor pri bolnikih z MG s pridruženim avtoimunsko boleznijo težji (4). Raziskave so pokazale večjo pogostost določenih HLA haplotipov pri bolnikih z MG, ki so prisotni tudi pri drugih avtoimunskih boleznih, tudi tistih, ki so pogosto pridružene MG, to so HLA B8 in HLA DR3 (11, 12).

Avtorici v prispevku predstavljata bolnico z MG in sočasno avtoimuno tireopatijo s hipotireozo. Poudariti želita, da je ob postavitvi diagnoze MG treba razširiti diagnostične preiskave tudi v smislu pridruženih avtoimunskih bolezni, saj te lahko bolezen sprožijo ali poslabšajo.

Prikaz primera

77-letna bolnica se je zdravila v nevrološki ambulanti zaradi Parkinsonove bolezni od leta 1993. Imela je dobro urejeno sladkorno bolezen in povišan krvni tlak. Dva tedna pred sprejemom na nevrološki oddelek se je pojavila zabuhlost obraza, otekanje vek in ptoza desne veke, dvoslike in nenormalno hitra utrudljivost. Pri pregledu ob sprejemu smo ugotovili ptozo desne veke. Govor je bil sprva normalen, nato zabrisan, nosljajoč. Bolnica je bila desnična. Zenici sta bili enaki, okrogli, centralno ležeči in sta se primerno odzvali na neposredno in posredno osvetlitev. Pri pogledu naravnost je desno zrklo vleklo navznoter. Zrkli sta pri sledenju zaostajali pri pogledu navzgor. Glabelarni refleksi se ni habituiral, Meyersonov znak je bil pozitiven, izzivna pa sta bila tudi refleksi sesanja in šobljenja. Bolnica je imela težave s požiranjem. Gibljivost zgornjih udov je izvedla v vse smeri, tonus desne je bil blago povišan v smislu rigorja pri izvajanju zrcalnih gibov. Groba moč je bila še primerna, latentne pareze ni bilo. Propriceptivni refleksi so bili izzivni, simetrični. Aktivna gibljivost spodnjih okončin je bila primerna. Tonus desne je bil povišan v smislu rigorja pri izvajanju zrcalnih gibov, groba moč je bila primerna. Latentne pareze nismo ugotovili. Patelarna refleksa sta bila izzivna, simetrična, Ahilovih ni bilo moč izzvati, plantarni odgovor v ekstenziji je bil negativen. Senzibilitetnih izpadov nismo ugotovili. Pri Rombergu smo ugotovili vlek nazaj. Hodila je s krajšimi, podrsavajočimi koraki in je hojo nekoliko slabše spremljala z desno roko.

Pri bolnici smo opravili računalniško tomografijo (CT) možganov, s katero smo izključili znotrajlobanjski tumor in krvavitev. Glede na anamnestične podatke in klinično sliko smo posumili na motnjo živčnomišičnega prenosa. Z elektromiografijo opravili rafalno draženje je bilo negativno, vendar pa smo z mikroelektromiografsko preiskavo in prostigminskim testom potrdili sum na MG. S slikovnimi preiskavami smo izključili timom. Zaradi otekanja obraza in vek smo posumili tudi na sočasno bolezen ščitnice. V serumu smo ugotovili povišane vrednosti ščitnico stimulirajočega hormona (TSH 9,29 mIU/l, normalno od 0,32 do 5,0 mIU/l), koncentracija trijodtironina (T3) je bila normalna (4,78 pmol/l, normalno od 4,0 do 7,8 pmol/l), koncentracija tiroksina (T4) je bila nižja (8,88 pmol/l, normalna od 9,14 do 23,81 pmol/l), koncentracija tireoglobulina je bila normalna (2 ng/ml, normalno \leq 85 ng/ml). Koncentracija ščitničnih protiteles je bila povišana: antitireoglobulinska protitelesa – 681 U/ml (normalno od 0 do 70 U/ml), antitiroksin peroksidaza – 431 U/ml (normalno od 0 do 18 U/ml). Opravili smo ultrazvok ščitnice, ki je pokazal normalno veliko ščitnico lisaste strukture. Ugotovili smo, da je šlo pri bolnici za avtoimuno tireopatijo s hipotireozo. Po nasvetu internista – tireologa smo se odločili za substitucijsko terapijo z levotiroksinom. Ugotovili smo tudi mejno vrednost vitamina B12 (185 pg/ml, normalno od 179 do 1132 pg/ml), ki smo ga parenteralno nadomeščali.

Pri bolnici smo ugotovili sistemsko obliko MG s pretežno prizadetostjo bulbarnega mišičja, mišič desnega zrkla in dvigovalke veke, ki se je dobro odzvala na terapijo s piridostigmin bromidom, ki ga je prejela v odmerku 60 mg 5-krat dnevno. Bolnica je redno prejela tudi levodopo v treh dnevniških odmerkih ($2 \times \frac{3}{4}$ tablete a 250 mg ter enkrat dnevno celo tableto a 250 mg), v večernem odmerku pa dodatno še retard obliko levodope (125 mg) ter bromokriptin (5 mg 2-krat dnevno). Ob MG smo pri bolnici ugotovili še prisotnost avtoimunske tireopatije, zaradi hipotireoze je prejela levotiroksin 50 mg zjutraj. Zaradi mejne vrednosti vitamina B12 je prejela enkrat mesečno vitamin B12 intramuskularno. Po šestih mesecih je nastopilo poslabšanje klinične slike, predvsem v smislu težje prizadetosti bulbarnega mišičja, mišič zrkla in dvigovalke desne veke ter oslabiljene moči zgornjih udov. Zato smo se odločili za zdravljenje z imunosupresivi (aza-

tioprin 100 mg) in dodatno še z imunoglobulini (21 g intravenozno 5 dni). Bolnica se je na to zdravljenje dobro odzvala.

Razpravljanje

MG je najbolj pogosta primarna motnja živčnomišičnega prenosa. Navadno gre za pridobljeno imunološko okvaro, redko pa gre tudi za genetsko motnjo na ravni živčnomišičnega spoja (1). Ugotovili so, da imajo družinski člani bolnikov z MG več možnosti za razvoj te bolezni od ostale populacije. Pri 33 do 45% vseh asimptomatskih sorodnikov prvega kolena je bila mikroelektromiografska preiskava patološka, protitelesa proti AchR pa so bila neznatno zvišana (2).

Prevalenca MG je 5 do 10 na 100.000 prebivalcev (13). Ženske zbolijo dvakrat pogosteje kot moški. Bolezen lahko nastopi v katerikoli starosti, pri ženskah najpogosteje okoli 30. leta, pri moških okoli 50. leta (13). Ugotovili so, da starost in spolni hormoni vplivajo na začetek MG. Starost je povezana z upadom imunskega odgovora na zunanje antigene in s povečanim odgovorom na avtoantigene. Spolni hormoni pa so pomembni modulatorji imunskega sistema. Vplivajo tako na humoralni kot na celični imunski odgovor in na funkcijo makrofagov (14). Ženski spolni hormoni pospešujejo nekatere odgovore imunskega sistema, moški spolni hormoni pa jih zavirajo, kar se kaže z večjo incidenco avtoimunskih bolezni pri mlajših ženskah (14).

Pri MG gre za postsinaptično motnjo vezave acetilholina (Ach) na AchR. Glavna motnja pri MG je zmanjšanje števila dostopnih AchR na postsinaptični membrani (1). MG izpolnjuje vsa zahtevana merila za avtoimunsko patogenezo: protitelesa proti določenemu antigenu so pri bolnikih dokazljiva, bolezen je prenosljiva na živali z bolnikovimi imunoglobulini, aktivna imunizacija živali z antigenom sproži klinično bolezen, z imunoglobulini imunizirane živali je bolezen prenosljiva na drugo žival (3).

V klinični sliki je prisotna oslabelelost posameznih mišičnih skupin, redkeje posameznih mišic (1). Oslabelelost se začne v mišicah z manjšimi motoričnimi enotami, primer so očesne mišice ter žvekalne mišice (9). Pri dveh tretjinah bolnikov se bolezen začne s ptozo vek in dvoslikami, pri eni šestini se kaže sprva kot prizadetost bulbarnega mišičja, pri 10% pa kot oslabelelost udov (1). Stopnja oslabelelosti niha čez dan, navadno je najmanjša zjutraj, poslabša pa se po daljši uporabi prizadetih mišic (1, 9). Oslabelelost, omejena le na očesne mišice, je prisotna pri 10%, medtem ko se pri ostalih bolnikih v teku dveh let razvije generalizirana oblika bolezni (1). Redko pride do spontanega izboljšanja – remisije bolezni (1, 2). Bolezen poslabšajo psihični stresi, kronične bolezni, okužbe, nosečnost, menstrualni ciklus in nekatera zdravila (tab. 1) (1, 15). Pri naši bolnici smo pri pregledu ob sprejemu ugotovili ptozo desne veke, dvoslike, prizadetost bulbarne muskulature, oslabelelost udov ter nenormalno hitro utrudljivost. Menimo, da gre pri naši bolnici za sistemsko obliko MG s težjo prizadetostjo očesne ter bulbarne muskulature.

Bolniki z MG imajo višjo incidenco ostalih imunske pogojenih bolezni (1, 4). Ker je MG povezana z drugimi avtoimunskimi boleznimi, je treba vedno razširiti diagnostične preiskave v smislu odkrivanja slednjih (tab. 2). Avtoimunska bolezen, ki najpogosteje spremlja MG, je bolezen ščitnice (12). Ščitnična protitelesa (antitireoglobulinska, antimikrosomska) so bila najdena tudi pri evtireotičnih bolnikih (6). Zvišana prisotnost cirkulirajočih ščitničnih protiteles (7 do 35%) pri MG kaže na sočasno bolezen ščitnice, ki je lahko klinično pomembna (16). Ugotovili so podobnost med Ach esterazo, ki je del sinaptične špranje, in tireoglobulinom, ki je pomemben pri sintezi ščitničnih hormonov (tiroksina in trijodtironina) (17). Ta podobnost bi lahko bila odgovorna za povezavo med MG in avtoimunske bolezni ščitnice (17, 18). Poleg avtoimunske bolezni ščitnice se pojavljajo pri bolnikih z MG še revmatoidni

Tab. 1. Zdravila, ki lahko poslabšajo miastenijo gravis (15).

Tab. 1. Drugs that can exacerbate weakness in myasthenia gravis (15).

Antibiotiki

Aminoglikozidi (gentamicin, streptomycin, ostali)
 Peptidni antibiotiki (polymyxin B, colistin)
 Tetraciklini (tetraciklin, doksiciklin, ostali)
 Eritromicin
 Klindamicin
 Ciprofloksacin
 Ampicilin

Antiarritmiki

Kinidin
 Procainamid
 Lidocain

Blokatorji nevmuskularnega stika (vecuronium, pancuronium, ostali)**Kinin****Steroidi****Ščitnični hormoni (tiroksin, levotiroksin)****Beta blokatorji (propranolol, timolol, ostali)****Fenitoin**

artritis, sistemski lupus eritematozus, perniciozna anemija, pemfigus vulgaris, dermatomiozitis, ulcerozni kolitis, multipla skleroza in Sjögrenov sindrom (4, 9). Pri naši bolnici smo ob MG ugotovili še avtoimunske bolezni ščitnice s hipotireozo, glede na mejne vrednosti vitamina B12, ki so se izboljšale po parenteralnem nadomeščanju vitamina B12, pa bi lahko pri naši bolnici šlo tudi za pomanjkanje vitamina B12 kot posledico avtoimunske bolezni. Znano je, da lahko pride do tvorbe protiteles proti parietalnim celicam želodčne sluznice oz. intrinzičnemu dejavniku s posledično perniciozno anemijo (12), kar pa nismo uspeli dokazati, saj smo pri naši bolnici ugotavljali normalne serumske vrednosti hemoglobina in normalno velike eritrocite.

Za zdravljenje MG uporabljamo *inhibitorje holinesteraze*, ki se najpogosteje uporabljajo kot začetno zdravljenje. Uporabljajo se piridostigmin bromid in neostigmin bromid. Bolnikom z oslabelejo bulbarnega mišičja se priporoča zaužiti zdravila 30 do 60 min. pred jedjo, da dosežemo maksimalen učinek zdravila med uživanjem hrane (20). *Timektomija* je primerna predvsem za mlajše bolnike, pred posegom je potrebna ustreza priprava bolnika (1). Uporablja se še imunosupresivno zdravljenje, med katero sodi zdravljenje z *glukokortikoidi*, *azatioprinom*, *ciklosporinom* in *ciklofosfamidom*. Ob začetku zdravljenja z *glukokortikoidi* je možno poslabšanje bolezni, zato je potreben skrben nadzor ob uvajanju terapije (20). *Azatioprin* je antimetabolit, izboljšanje bolezni pa se pokaže po dveh do osmih mesecih, največji učinek pa dosežemo v 12 do 24 mesecih (20). *Ciklosporin* je učinkovit pri bolnikih, ki se ne odzovejo na ostalo zdravljenje, izboljšanje dosežemo po enem do dveh mesecih, največji učinek pa po šestih mesecih (1, 20). Ravno tako se pri bolnikih, ki so neodzivni na ostalo zdravljenje, uporablja *ciklofosfamid* (20). Zelo učinkovito, kratkodelujoče zdravljenje za bolnike s hudo oslabelejo je *plazmafereza*, ki se uporablja tudi pred operativnimi posegi ter pri poslabšanju ob začetku zdravljenja z glukokortikoidi (20). Učinkovito kratkodelujoče zdravljenje pri bolnikih, ki imajo številne stranske učinke po ostalih zdravilih za zdravljenje MG ter kot priprava pred operacijami, so *intravenski imunoglobulini* (12, 19). Naša bolnica se je sprva lepo odzvala na terapijo s prostigmin bromidom in levotiroksinom, nato je nastopilo poslabšanje tako MG kot tudi bolezni ščitnice, zato smo morali bolnici uvesti dodatno terapijo. Glede na bolnično starost in pridružene bolezni (77 let, sladkorna bolezen, arterijska hipertenzija, zvišane maščobe v krvi, Parkinsonova bolezen) smo se odločili za zdravljenje z imunoglobulini in imunosupresivno zdravljenje (azatioprin). Prišlo je do objektivnega izboljšanja klinične slike, predvsem v področju bulbarnega, očesnega mišičja in mišic rok.

Tab. 2. Bolezni, povezane z miastenijo gravis, in priporočljive preiskave (12).

Tab. 2. Disorders associated with myasthenia gravis and recommend laboratory tests (12).

Pridružene bolezni

Bolezni timusa: timom, hiperplazija
Ostale avtoimune bolezni: tiroiditis, Gravesova bolezen, revmatoidni artritis, sistemski lupus eritematozus, kožne spremembe, družinska anamneza o avtoimunih boleznih
Bolezni ali stanja, ki lahko sprožijo miastenijo gravis: hipertirozidem, hipotirozidem, infekt, nekatera zdravila
Bolezni, ki lahko interferirajo z zdravljenjem: tuberkuloza, sladkorna bolezen, peptični ulkus, gastrointestinalne krvavitve, ledvične bolezni, hipertenzija, astma, osteoporoza

Priporočljive preiskave

Magnetna resonanca (MRI) ali računalniška tomografija (CT) mediastinuma
 Testi za lupus eritematozus, antinuklearna protitelesa, revmatoidni faktor, ščitnična protitelesa
 Testi za funkcijo ščitnice
 Tuberkulinski test
 Rentgenogram pljuč in srca
 Merjenje vrednosti krvnega sladkorja
 Testi pljučne funkcije
 Merjenje kostne gostote pri starejših bolnikih

Literatura

- Sanders DB, Howard JF, Jr. Disorders of neuromuscular transmission. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden DC. Neurology in clinical practice. 2nd ed. Vol. 2. Boston, Oxford, Singapore, Melbourne, Toronto, Munich, Tokyo, New Delhi: Butterworth-Heinemann, 1996: 1983-97.
- Vincent A, Willcox N, Hill M, Curnow J, MacLennan C, Beeson D. Determinant spreading and immune responses to acetylcholine receptors in myasthenia gravis. Immunol Rev 1998; 164: 157-68.
- Trontelj J. Bolezni živčno mišičnega stika. Zdrav Vestn 1993; 62: 343-50.
- Christensen PB, Jensen TS. Associated autoimmune diseases in myasthenia gravis. Acta Neurol Scand 1995; 91: 192-5.
- Marino M, Ricciardi R, Pinchera A et al. Mild clinical expression of myasthenia gravis associated with autoimmune thyroid diseases. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 438-43.
- Kiessling WR, Pflughaupt KW, Ricker K, Haubitz I, Mertens HG. Thyroid function and circulating antithyroid antibodies in myasthenia gravis. Neurology 1981; 31: 771-4.
- Ho SL, Shah M, Williams AC. Idiopathic thrombocytopenic purpura and autoimmune thyroiditis in a patient with myasthenia gravis. Muscle Nerve 1992; 15: 966-7.
- Iwasaki Y, Kinoshita M. Ocular myasthenia gravis associated with autoimmune hemolytic anaemia and Hashimoto's thyroiditis. Am J Ophthalmol 1989; 90-1.
- Mumenthaler M, Mattle H. Störungen der neuromuskulären Reizübertragung. In: Mumenthaler M, Mattle H. Neurologie. 10. Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1997: 788-97.
- Tola MR, Caniatti LM, Casetta I et al. Immunogenetic heterogeneity and associated autoimmune disorders in myasthenia gravis: a population-based survey in the province of Ferrara, northern Italy. Acta Neurol Scand 1994; 90: 318-23.
- Karp M, Kott E, Shapira M et al. Unusual association of insulin-dependent diabetes mellitus with congenital myasthenia gravis and autoimmune thyroid disease. Isr J Med Sci 1984; 20: 1078-81.
- Drachman DB. Myasthenia gravis and other diseases of the neuromuscular junction. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ et al. Harrison's principles of internal medicine. 14th ed. New York: McGraw Hill, 1998: 2469-72.
- Zhang GX, Navikas V, Link H. Cytokines and the pathogenesis of myasthenia gravis. Muscle Nerve 1997; 20: 543-51.
- Sanders DB, Andrews IH, Howard JF Jr., Massey JM. Seronegative myasthenia gravis. Neurology 1997; 48: Suppl 5: 40S-5S.
- Mayer SA. Intensive care of the myasthenic patient. Neurology 1997; 48: Suppl 5: S70-5S.
- Kiessling WR, Finke R, Kotulla P, Schleusener H. Circulating TSH binding inhibiting immunoglobulins in myasthenia gravis. Acta Endocrinologica 1982; 101: 41-6.
- Mappouras DG, Philippou G, Haralambous S. Antibodies to acetylcholinesterase cross-reacting with thyroglobulin in myasthenia gravis and Graves disease. Clin Exp Immunol 1995; 100: 336-43.
- Ludgate M, Swillens S, Mercken L, Vassart G. Homology between thyroglobulin and acetylcholinesterase: an explanation for pathogenesis of Graves ophthalmopathy? Lancet 1986; 26: 219-20.
- Dalakas MC. Experience with IVIg in the treatment of patient with myasthenia gravis. Neurology 1997; 48: Suppl 5: 64S-9S.
- Massey JM. Treatment of acquired myasthenia gravis. Neurology 1997; 84: Suppl 5: 46S-51S.