

## ● گزارش موردی      کد مقاله: ۰۶



## وضعیت میاستنی گراو در استان کرمان در طی سال‌های ۱۳۸۷ لغایت ۱۳۸۹

### چکیده

بیماری میاستنی گراو یک بیماری مزمن و اتوایمون است که انتقال عصبی عضلانی را مختل و باعث ضعف عضلانی می‌شود. این بیماری در تمام نژادها گزارش شده است، ولی اختلاف در شیوع آن هنوز روشن نیست. هدف این مطالعه تعیین میزان بروز این بیماری و سایر بیماری‌های همراه آن در استان کرمان است.

تمام بیماران تشخیص داده شده در استان کرمان (مراجعه به بخش مغز و اعصاب مرکز پزشکی شفا که در آن زمان (۱۳۸۷-۱۳۸۹) تمام بیماران به متخصصین این مرکز مراجعه می‌کردند) مورد بررسی قرار گرفتند.

میزان بروز در این مطالعه ۵/۶ نفر در یک میلیون جمعیت است، و در زنان دو برابر مردان است. در شهرهای با میانگین درجه حرارت پائین‌تر این نسبت بیشتر است. در ۹٪ موارد همراه اختلال فعالیت تیروئید و در ۴/۵٪ موارد همراه سیستیک لوپوس اریتماتو بود. در ۴۵٪ موارد غده تیموس غیر طبیعی که ۱۶٪ تیموما و ۲۹٪ هیپرپلازی بود.

میزان بروز سالیانه میاستنی گراو در استان کرمان ۵-۱۰ نفر در میلیون است که در مناطق سردسیر بیشتر است و در زنان دو برابر مردان دیده می‌شود.

**واژگان کلیدی:** بروز سالیانه، میاستنی گراو، اختلال تیروئید، تیموما، هیپرپلازی تیموس، کرمان، ایران

دکتر ابراهیمی میمند حسینعلی \*۱

دکتر چکین مهدی ۲

دکتر ابراهیمی میمند فریدالدین ۳

۱- استاد گروه بیماری‌های مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

۲- پزشک عمومی، پژوهشگر

۳- دستیار گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

\* نشانی نویسنده مسئول: کرمان-

بعد از کوثر- جنب بیمارستان شفا-

مرکز تحقیقات مغز و اعصاب

تلفن: ۰۹۱۳۱۴۰۴۵۱۳

نشانی الکترونیکی:

Hebrahimi@kmu.ac.ir

تاریخ پذیرش مقاله: ۹۴/۱۲/۱۰

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۵/۴/۹

تاریخ دریافت مقاله: ۹۴/۶/۱۰



## مقدمه

میاستنی گراو یک بیماری مزمن اتوایمون است که باعث اختلال انتقال عصبی عضلانی و نتیجه ضعف عضلانی می‌شود. اصطلاح میاستنی یک واژه لاتین به معنای ضعف عضله است، و گراویس به معنای بد و وخیم است. در سال ۱۶۷۲ میلادی برای اولین بار توماس ویلیس (Thomas Willis) میاستنی گراو را شرح داد. تا سال ۱۹۰۰ میلادی موارد پراکنده‌ای از بیماری گزارش شد، همچنین کمپل و برانول (Campbell and Bramwell) ۶۰ مورد را جمع‌آوری کردند. علت بیماری ناشناخته بود تا اینکه در سال ۱۹۶۰ میلادی سیمپسون (Simpson) توانست با آنتی‌بادی علیه گیرنده‌های استیل کلین بیماری را ایجاد کند. پاتریک و لینداستروم (Patrick and Lindstrom) در ۱۹۷۳ میلادی نشان دادند چنانچه خرگوش‌ها را با گیرنده‌های استیل کلینی تورپدو ایمونیزه کنند بیماری ایجاد می‌شود. امروزه میاستنی گراو یکی از شناخته شده‌ترین بیماری‌های عصبی است، و با درمان‌های در دسترس توانسته‌اند پیش‌آگهی بهتری را فراهم کنند و باعث افزایش طول زندگی و بهبود کیفیت زندگی بیماران شود [۱]. میاستنی گراو یک اختلال اتوایمون است که در محل اتصال عصب و عضله در سطح پست سیناپتیک ایجاد می‌شود. نقش واکنش‌های ایمنی (آنتی‌بادی‌های در گردش خون علیه گیرنده‌های استیل کلینی نیکوتینیک عمل می‌کنند) در پاتوژنز این بیماری کاملاً شناخته شده، ولی علت بیماری هنوز کشف نشده است. برخی عوامل در رابطه با این بیماری مثل رابطه آنتی‌ژن‌های لوکوسیتی (HLA) با بیماری‌های اتوایمون شناخته شده‌اند [۲ و ۳]. رابطه HLA با میاستنی گراو در هیپرپلازی تیموس با محل MYAS<sub>۱</sub> است. HLA DR<sub>۳</sub>, DR<sub>۷</sub> و ژن‌های وابسته به آن اثر متضادی روی فنوتیپ‌های میاستنی گراو دارند [۵]. ویژگی این بیماری ضعف و خستگی پذیری زودرس عضلات ارادی است. در تمام سنین دیده می‌شود و در زنان بیش از مردان است [۶ و ۷]. ممکن است برخی بیماران علائم را فقط در اواخر روز یا بعد از تمرین فیزیکی داشته باشند (مثل ورزش). از آنجا که بیماری قابل درمان است، تشخیص سریع آن اهمیت دارد. در دهه گذشته پیشرفت‌های چشمگیری در درک ما از بیماری روی داده، و به طرف اصلاحات درمانی جدید و کاهش مرگ‌ومیر رفته است. با دخالت سریع درمانی وی هم رفته کیفیت زندگی بهبود یافته [۸]، ولی هنوز در بیمارانی که در حالت بحران هستند مرگ‌ومیر حدود

۴ تا ۸٪ دیده می‌شود [۹].

در جهان تخمین زده می‌شود بین ۱۰۰-۲۰۰ نفر در یک میلیون جمعیت به بیماری میاستنی گراو مبتلا باشند [۱۰]، میزان بروز در امریکا ۱۴/۲ نفر در میلیون گزارش شده است [۱۱-۱۲]. وقوع خانوادگی کم گزارش شده است، در کرمان سه خواهر و دختر یکی از این خواهران گزارش شده است [۱۳-۱۴]. در گزارش دیگری از ایران سه برادر گزارش شده است [۱۵]. یکی از درمان‌های اساسی برداشتن غده تیموس است که به میزان ۲۵٪ تا ۵۰٪ بهبودی در ۵ سال اول پس از برداشتن گزارش شده است [۱۶]. شناخت بیماران میاستنی گراو که آنتی‌بادی MuSK مثبت هستند از نظر درمانی مهم است [۱۷]. این مطالعه به جمع‌آوری و بررسی تمام موارد ابتلاء این بیماری در استان کرمان با جمعیت ۲۶۵۲۴۱۳ نفر را در طی سه سال ۱۳۸۷ لغایت ۱۳۸۹ توسط متخصصین مغز و اعصاب در مرکز پزشکی شفا تحت بررسی قرار دادند پرداخته است.

## روش کار

تشخیص بیماری بر اساس یافته‌های بالینی و تست‌های فارماکولوژیک مثل تست تنسیلون و واکنش به داروهای مهارکننده آنتی کلین استراز است. تمام بیماران مراجعه‌کننده به این مرکز طی سال‌های ۱۳۸۷ لغایت ۱۳۸۹ از سراسر استان کرمان بررسی شدند. تمام بیماران تحت درمان با داروهای مهارکننده آنتی کلین استراز گرفتند و تقریباً تمام بیماران بالای سن نوجوانی تحت تیمکتومی قرار گرفتند (۴۵ مورد از ۴۸ مورد). برخی از یافته‌ها با تست پیرسون ۲ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و برخی فقط تجزیه و تحلیل توصیفی شدند. معنی‌دار بودن یافته‌ها با P کمتر از ۰/۵ انجام گرفت.

## یافته‌ها

۴۸ مورد در عرض سه سال شناسائی شد. جدول شماره ۱ توزیع سنی و جنسی را نشان می‌دهد.

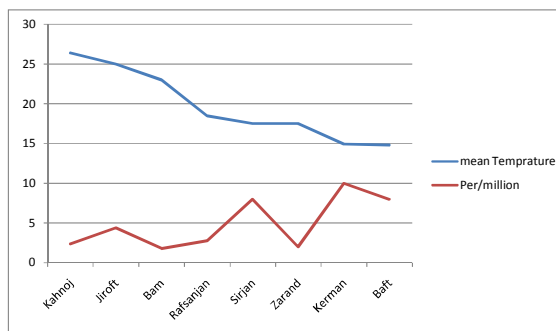
جدول ۱- توزیع سنی و جنسی میاستنی گراو در بیماران مراجعه‌کننده به مرکز پزشکی شفا کرمان			
سن/جنس	زن	مرد	جمع
<۴۶	۲۷	۱۰	۳۷
>۴۵	۵	۶	۱۱
جمع	۳۲	۱۶	۴۸

عضلانی به وسیله آنتی‌بادی خراب می‌شود، و باعث اشکال در رابطه عصب با عضله می‌شود. در این بیماری عضلات ارادی بدن، به خصوص چشم‌ها، دهان، گلو و اندام‌ها گرفتار می‌شود. وقوع ارثی بیماری نادر است، به طور اکتسابی نوزادان متولد شده از مادران دچار بیماری میاستنی گراو بیماری را دارند، و ممکن است در اواخر دوره کودکی خودبه‌خود ایجاد شود. ۴ مورد در یک خانواده (سه خواهر و دختر یکی از خواهران) توسط نویسنده گزارش شده است. میاستنی گراو یک بیماری مزمن عصبی عضلانی است که می‌تواند درجات مختلفی از اختلال فعالیت عصبی ایجاد کند. در این مطالعه میزان بروز سالیانه ۵/۶ مورد در میلیون است که در زنان دو برابر مردان دیده می‌شود (جدول ۱)، در سنین زیر ۴۶ سال عمدتاً زنان را گرفتار می‌کند ولی بالای این سن بین زن و مرد در میزان بروز تفاوت معنی‌داری دیده نمی‌شود. در گزارشات مختلف از کشورهای مختلف میزان بروز از ۱/۷ تا ۲۱/۳ مورد در میلیون در سال آمده است، چنانچه جمع‌بندی کنیم می‌توان تصور کرد که ۵ مورد در میلیون در یک سال است [۸-۱۹].

بیماری می‌تواند از دوره نوزادی تا سنین پیری دیده شود و باید توجه داشت که در زنان بیشتر است [۱۹-۲۰]. گرفتاری زنان بیشتر در سنین باروری است، ولی مردان در سنین دیرتر حدود دهه ۷ عمر است. در مطالعه ما میزان بروز در شهرهای مختلف استان فرق دارد، در شهرهای سردسیر بیشتر است (نمودار ۱). این یافته با بررسی که در این استان در رابطه با بیماری مولتیپل اسکلروزیس انجام شده همخوانی دارد. در آن مطالعه هم در مناطق سردسیر شیوع مولتیپل اسکلروزیس بیشتر دیده شد، همچنین میزان شیوع که در زنان بیش از مردان است [۲۱].

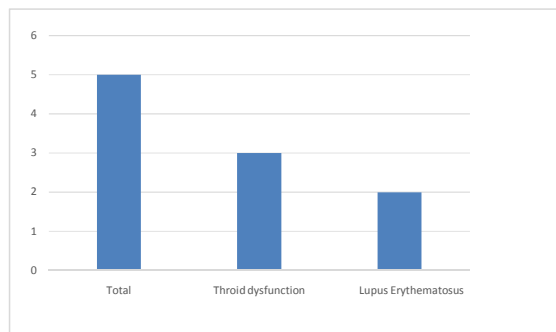
این یافته را با سایر گزارشات می‌توان مقایسه کرد: در یونان میزان بروز ۷/۴ مورد در میلیون [۲۲]، در کروواسی ۶/۵۲ مورد در میلیون [۲۳]، در اسپانیا ۲۱ مورد در میلیون [۲۴]، در بریتانیا ۱۵ مورد در میلیون [۲۵]، در یوگسلاوی سابق ۷/۱ مورد در میلیون [۲۶] است. میزان شیوع در ناحیه‌ای از ایتالیا ۱۰۵/۳ در میلیون [۲۷]، در حالی که میزان بروز سالیانه در همین ناحیه ۷/۸ مورد در میلیون است [۲۸]، و در ناحیه دیگری میزان شیوع ۲۰۰ مورد در میلیون [۲۹-۳۰] و میزان بروز ۱۱/۱ مورد در میلیون گزارش شده است [۳۱]. در جنوب هلند میزان بروز ۶/۴۸ مورد در میلیون [۳۲]، در نروژ ۴ مورد در میلیون [۳۳]، در سوئد میزان شیوع ۱۴۱ مورد در میلیون [۳۴]، در دانمارک میزان بروز ۵ مورد در میلیون است [۳۵]. در تمام مطالعات ذکر شده در زنان بیشتر بوده است.

اختلاف معنی‌دار در میزان بروز بیماری میاستنی گراو در سنین زیر ۴۶ سال با بالاتر دیده می‌شود ( $P > 0.05$ ). نسبت گرفتاری زن به مرد ۲ به ۱ است.



### نمودار شماره ۱- میزان بروز بیماری میاستنی گراو در شهرهای پرجمعیت استان کرمان با نشان دادن میانگین درجه حرارت

میانگین بروز سالیانه در استان کرمان ۵/۶ نفر در یک میلیون جمعیت است. در دو شهر در این برهه زمانی گزارشی از مورد جدید میاستنی گراو نبوده است (شهر بابک و بردسیر).



### نمودار شماره ۲- وجود بیماری‌های همراه با میاستنی گراو در بیماران مراجعه‌کننده به مرکز پزشکی شفا کرمان

آسیب‌شناسی غده تیموس (۴۵ مورد) شامل: ۷ مورد تیموما (۱۶٪)، ۱۳ مورد هیپرپلازی (۲۹٪) است. تمام بیماران دچار تیموما بالای ۴۵ سال بودند بدون اختلاف معنی‌دار از نظر جنس.

## بحث و نتیجه‌گیری

بیماری میاستنی گراو یک اختلال اتوایمون است که ارتباط عصبی-

۱۰-۱۵٪ موارد میاستنی گراو گزارش شده است [۵۱]. در گزارش دکتر سلطان‌زاده از ایران در ۷۵٪ موارد هیپریپلازی، ۱۸/۱٪ موارد تیموما بوده است [۵۲]. یافته‌های ما با گزارش میشل مارینو مشابه است، در ۶۱ مورد از ۱۲۹ مورد غده تیموس غیر طبیعی (۳۹ مورد هیپریپلازی و ۲۲ مورد تیموما) بوده است. در بیماران میاستنی گراو با علائم چشمی تنها، تیموس غیر طبیعی در (۸/۸٪) است که کمتر از موارد با علائم ژنرالیزه (۶۳٪) است [۵۳]. در مطالعه دیگری که در ایران انجام شد است میزان تیموما را ۱۸/۷۵٪ و هیپریپلازی تیموس را در ۵۰٪ موارد آورده است [۵۶]. این اختلافات ممکن است ناشی از اختلاف انتخاب بیماران در بیمارستان‌های خصوصی با غیر خصوصی باشد.

مواردی از بیماری که تشخیص داده نشده باشد و یا به سایر مراکز خارج از استان کرمان رفته باشند از محدودیت‌های این گزارش است. لازم به ذکر است به لحاظ مرجعیت مرکز پزشکی شفا و همچنین محدود بودن متخصصین بیماری‌های مغز و اعصاب به مرکز استان بیمارانی که به خارج از استان رفته باشند جهت پیگیری باز به این مرکز معرفی می‌شوند.

در استان کرمان برآورد می‌شود بین ۵-۱۰ نفر در یک میلیون نفر در سال دچار میاستنی گراو می‌شوند. در زنان دو برابر مردان است. در شهرهای سردسیر میزان بروز بیشتر است.

### سپاسگزاری:

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی به عنوان پایان‌نامه دانشجویی آقای دکتر مهدی چگین در دانشگاه علوم پزشکی کرمان است.

ولی در مورد میزان بروز و رابطه آن با میانگین در جه حرارت گزارشی پیدا نشد.

در این مطالعه بیماری‌های تیروئید همراه در ۶/۲۵٪ موارد و سیستمیک لوپوس اریتماتو در ۴/۱٪ دیده شد، به طور کلی بیماری‌های اتوایمون همراه در ۱۰/۵٪ موارد (نمودار ۲) بود. وجود بیماری‌های اتوایمون همراه با میاستنی گراو کاملاً شناخته شده و گزارشات متعددی وجود دارد [۳۶ و ۳۷ و ۳۸ و ۳۹ و ۴۰]. در مورد وجود اختلال فعالیت تیروئیدی همراه هم گزارش‌های متعدد ارائه شده است [۳۷ و ۴۱ و ۴۲]. مطالعه‌ای در چین انجام شده و میزان بیماری‌های اتوایمون همراه در ۱۳٪ بیماران میاستنی گراو [۴۳] گزارش شده است. بیمارانی که میاستنی چشمی دارند اختلال فعالیت تیروئید بیشتر دارند [۴۱ و ۴۴ و ۴۵ و ۴۶].

در یک مطالعه میزان بروز تیروئیدیت اتوایمون را در ۱۰/۴٪ موارد و لوپوس اریتماتو سیستمیک را در ۸/۳٪ گزارش کرده است که با اغلب گزارشات متفاوت است و نسبت به مطالعه ما هم بیشتر است [۴۷]. نتیجه تیمکتومی در بیماران زیر ۴۶ سال در مطالعه ما خوب بوده است، در این بیماران غده تیموس محل تحریک آنتی‌بادی علیه گیرنده‌ای استیل کلین است. اغلب گزارشات در ایران نتیجه تیمکتومی را خوب گزارش کرده‌اند [۴۸ و ۴۹]. در این مطالعه میزان تیموس غیر طبیعی ۴۵٪ (۱۶٪ تیموما و ۲۹٪ هیپریپلازی غده تیموس)، و تمام بیماران دچار تیموما بالای ۴۵ سال و بدون اختلاف از نظر جنس بودند.

بیماری میاستنی گراو اختلال اتوایمون عصب عضله است و اغلب با بیماری تیموس همراه است [۳۶ و ۵۰]. تومور غده تیموس در

### مراجع

- 1- Hughes T, The early history of myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord.* 2005 Dec; 15(12): 878-86. Epub 2005 Nov 9.
- 2- Rismanchian M- AR Vakilian - MA Shafa - J Ahmady Kahnali Association between myasthenia gravis and HLA antigens in patients *Hormozgan Medical Journal* 1999;8:3
- 3- P. B Christensen1, \*, T. S. Jensen1, I. Tsiropoulos2, T. SOrensen3, M. Kjaer4, E. Højer-Pedersen5, M. J. K. Rasmussen6, E. Lehfeldt7 Associated autoimmune diseases in myasthenia gravis A population-based study *Volume 91, Issue 3, pages 192–195, March 1995.*
- 4- Claire Vandiedonck, Matthieu Giraud and Henri-Jean Garchon , Genetics of autoimmune myasthenia gravis: The multifaceted contribution of the HLA complex . *Journal of Autoimmunity* Volume 25, Supplement 1, 2005, Pages 6-11
- 5- M. Giraud, G. Beaurain, A. M. Yamamoto, B. Eymard, C. Tranchant, P. Gajdos, and H.-J.

- Garchon. Linkage of HLA to myasthenia gravis and genetic heterogeneity depending on anti-titin antibodies. *Neurology* 2001;57:1555-1560.
- 6- Allan H. Ropper, Robert H. Brown. ADAMS AND VICTOR'S PRINCIPLES OF NEUROLOGY, 8th edition 2005 McGraw-Hill MEDICAL PUBLISHING p 1251.
- 7- Phillips LH, epidemiology of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad sci.* 2003 Sep; 998:407-12.
- 8- Milind J. Kothari, DO, Myasthenia Gravis. *JAOA • Vol 104 • No 9 • September 2004 • 377-384*
- 9- Bershad EM; Feen ES; Suarez JI, myasthenia gravis crisis. *South Med J* 2008;101:63-69
- 10- Phillips LH, The epidemiology of myasthenia gravis. *Semin Neurol* 2004; 24: 17-20.
- 11- A Evoli, A P Batocchi, G Zelano, A Uncini, M T Palmisani, and P Tonali. Familial autoimmune myasthenia gravis: report of four families. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995 June; 58(6): 729-731.
- 12- Bergoffen J, Zmijewski CM, Fischbeck KH. Familial autoimmune myasthenia gravis. *Neurology.* 1994 Mar;44(3 Pt 1):551-4.
- 13- A Evoli, A P Batocchi, G Zelano, A Uncini, M T Palmisani, and P Tonali. Familial autoimmune myasthenia gravis: report of four families. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995 June; 58(6): 729-731.
- 14- Hossein Ali Ebrahimi, Three cases of MG in a family. *Journal of Kerman University of medical sciences (Persian language)* 1998 Volume 5 – Number 3 (s)-2.
- 15- Akbar Soltanzadeh, Myasthenia gravis in children and adolescents. *Acta Medica Iranica* Vol 32, winter 1994.
- 16- Lindberg C, Andersen O, Larsson S, Odén A. Remission rate after thymectomy in myasthenia gravis when the bias of immunosuppressive therapy is eliminated. *Acta Neurol Scand.* 1992 Sep;86(3):323-8.
- 17- Guptill JT; Sanders DB; update on muscle specific tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol* 2010; 23 530-535.
- 18- [www.geography.kermanedu.ir](http://www.geography.kermanedu.ir)
- 19- Aisling S Carr, Xhris R Cardwell, Peter O McCarron and J McConville. A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis. *BMC Neural* 2010;10:46.
- 20- Pourmand R. Myasthenia gravis [review]. *Dis Mon.* 1997;43:65 -109.[Medline]
- 21- Hossein Ali Ebrahimi MD, Behnaz Sedighi MD Prevalence of multiple sclerosis and environmental factors in Kerman province, Iran. *Neurology Asia* 2013; 18(4) : 385 – 389
- 22- Poulas K, Tsibri E, Kokla A, Papanastasiou D, Tsouloufis T, Marinou M, Tsantili P, Papapetropoulos T, Tzartos SJ. Epidemiology of seropositive myasthenia gravis in Greece. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 292001 Sep; 71(3):352-6.
- 23- Zivadinov R, Jurjevic A, Willheim K, Cazzato G, Zorzon M. Neuroepidemiology. Incidence and prevalence of myasthenia gravis in the county of the coast and Gorski kotar, Croatia, 1976 through 1996. *Neurology.* 1998;17(5):265-72.
- 24- Aragonés JM, Bolibar I, Bonfill X, Buñill E, Mummány A, Alonso F, Illa I. Myasthenia gravis: a higher than expected incidence in the elderly. Incidence and prevalence of myasthenia gravis in the county of the coast and Gorski kotar, Croatia, 1976 through 1996. *Neurology.* 2003 Mar 25;60(6):1024-6.

- 25- Robertson NP, Deans J, Compston DA. Myasthenia gravis: a population based epidemiological study in Cambridgeshire, England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Oct; 65(4): 492-6.
- 26- Lavrnjic D, Jarebinski M, Rakocevic-Stojanovic V, Stevic Z, Lavrnjic S, Pavlovic S, Trikić R, Tripkovic I, Neskovic V, Apostolski S. 44 Epidemiological and clinical characteristics of myasthenia gravis in Belgrade, Yugoslavia (1983-1992). *Acta Neurol Scand*. 1999 Sep; 100(3): 168-74.
- 27- Tola MR, Granieri E, Paolino E, Caniatti L, Quatralè R, Mazzanti B, D'Alessandro R. Epidemiological study of myasthenia gravis in the province of Ferrara, Italy. *J Neurol*. 1989 Oct; 236(7): 388-90.
- 28- Guidetti D, Sabadini R, Bondavalli M, Cavalletti S, Lodesani M, Mantegazza R, Cosi V, e Solime F. Epidemiological study of myasthenia gravis in the province of Reggio Emilia, Italy. *Eur J Epidemiol*. 1998 Jun; 14(4): 381-7.
- 29- Casetta I, Fallica E, Govoni V, Azzini C, Tola M, Granieri E. Incidence of myasthenia gravis in the province of Ferrara: a community-based study. Incidence and prevalence of myasthenia gravis in western Denmark: 1975 to 1989. *Neuroepidemiology*. 2004 Nov-Dec; 23(6): 281-4. Epub 2004 Aug 05.
- 30- Phillips LH 2nd. The epidemiology of myasthenia gravis [review]. *Neurol Clin*. 1994; 12: 263 -271. [Medline]
- 31- Aiello I, Pastorino M, Sotgiu S, Pirastru MI, Sau GF, Sanna G, Rosati G. Epidemiology of myasthenia gravis in northwestern Sardinia. *Neuroepidemiology*. 1997; 16(4): 199-206.
- 32- Wirtz PW, Nijhuis MG, Sotodeh M, Willems LN, Brahim JJ, Putter H, Wintzen AR, Verschuuren JJ; Dutch Myasthenia Study Group. The epidemiology of myasthenia gravis, Lambert-Eaton myasthenic syndrome and their associate tumours in the northern part of the province of South Holland. *J Neurol*. 2003 Jun; 250(6): 698-701
33. Storm-Mathisen A. Epidemiology of myasthenia gravis in Norway. *Acta Neurol Scand*. 1984 Oct; 70(4): 274-84.
34. Kalb B, Matell G, Pirskanen R, Lambe M. Epidemiology of myasthenia gravis: a population-based study in Stockholm, Sweden. *Neuroepidemiology*. 2002 Sep-Oct; 21(5): 221-5.
35. Christensen PB, Jensen TS, Tsiropoulos I, Sorensen T, Kjaer M, Hojer-Pedersen E, Rasmussen MJ, Lehfeldt E, de Fine Olivarius B. Incidence and prevalence of myasthenia gravis in western Denmark: 1975 to 1989. *Neurology*. 1993 Sep; 43(9): 1779-83
- 36- Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1797.
37. Rennie GE. 1908 Exophthalmic goitre combined with myasthenia gravis. *Rev Neurol Psychiatry*. 6: 229 -233.
38. Drachman DB. 1962 Myasthenia gravis and the thyroid gland. *N Engl J Med*.
39. Oosterhuis HJGH. 1964 Studies in myasthenia gravis. I. A clinical study of 180 patients. *J Neurol Sci*. 1: 512-546. 5: 330 -333.
40. Galbraith RF, Summerskill WHJ, Murray J. 1964 Systemic lupus erythematosus,
41. Garlepp MJ, Dawkins RI, Christiansen FT. 1981 Autoimmunity in ocular and generalized myasthenia gravis. *J Neuroimmunol*. 1: 325-332.
42. Millikan CH, Haines SF. 1953 The thyroid gland in relation to neuromuscular disease. *Arch Intern Med*. 92: 5-39.

43. Mao ZF, Yang LX, Mo XA, Qin C, Lai YR, He NY, Li T, Hackett ML. Frequency of autoimmune diseases in myasthenia gravis. *Int J Neurosci* 2011 Mar;121(3):121-9.
44. Bartoccioni E, Scuderi F, Evoli A, Provenzano C, Flamini G. 1986 Ocular myasthenia gravis: two different disease. *Lancet*. 1:1038–1039.
45. Zimmermann CW, Eblen F. 1993 Repertoires of autoantibodies against homologous eye muscle in ocular and generalized myasthenia gravis differ. *Clin Invest*. 71:445–451.
46. Seybold MB. 1983 Myasthenia gravis: a clinical and basic science review. *JAMA*. 205:2516–2521.
- 47-Thorlacius S, Aarli JA, Riise T, Matre R, Johnsen HJ, Associated disorders in myasthenia gravis: autoimmune diseases and their relation to thymectomy. *Acta Neurol Scand*. 1989 Oct;80(4):290-5.
- 48- Aminian A - Karimian F - Harirchian MH - Mirsharifi R - Moulavi S - Fazeli MS , The clinical outcome of thymectomy in myasthenia gravis. *Tehran University Medical Journal* | No | Publish date : 2/3/2009
- 49-Inaloo S; Ghofrani M; Eftekharian H, myasthenia gravis in Iranian children. *Iranian Red Crescent Medical Journal* Volume 10, Number 1 (1-2008)
50. Schluep M, Willcox N, Vincent A, Dhoot GK, Newsom-Davis J. 1987 Acetylcholine receptors in human thymic myoid cells in situ: an immunohistological study. *Ann Neurol*. 22:212–222.
- 51-Ropper H, Brown H, ADAMS AND VICTOR'S PRINCIPLES of NEUROLOGY 8th Edition McGraw-Hill MEDICAL PUBLISHING DIVISION USA 2005. P 1252.
- 52-Newsom-Davis J. Myasthenia Gravis. *Prescribers' Journal* 2000; 40(2): 93-98.
- 53- Akbar Soltanzadeh, Katayoun Alikhani, MYASTHENIA GRAVIS: A CLINICAL STUDY OF ONE-HUNDRED PATIENTS. *Acta Medica Iranica* 1995;33(3-4) : 103-105
- 54-Michele Marino; Roberta Ricciardi; Aldo Pinchera; Giuseppe Barbesino; Luca Manetti; Luca Chiovato; Lewis E; Braverman; Bruno Rossi; Alberto Muratorio and Stefano Mariotti, Mild clinical expression of myasthenia gravis associated with autoimmune thyroid diseases. *Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1997; 82:2 438.