

# ไมแอสทีเนีย กราฟวิส : วิเคราะห์ผู้ป่วย 55 ราย พร้อมกับทบทวนเอกสาร

กัมมันต์ พันธุมจินดา\* เสงวน ลิขสิทธิ์\*  
ธีระวัฒน์ เหมะจุฑา\* ชัยชน โลว์เจริญกุล\*

**Phanthumchinda K, Likasit C, Hemachudha T, Lochareernkul C. Myasthenia gravis : analysis of 55 cases with review of literatures. Chula Med J 1988 Feb; 32 (2) : 137-148**

*Fifty-five cases of myasthenia gravis were analyzed. Male : female ratio was 1:2.7. The average age of onset in the male and female were 37 and 30 years respectively. The most frequent presenting symptoms were ptosis and diplopia. Ptosis was also the commonest finding on admission. The patients in group II A predominated in this series (42%). The pharmacologic test seemed to be more sensitive than electrodiagnosis. Apart from 3 cases of hyperthyroidism, no other autoimmune disease were observed. Thymoma was demonstrated by chest x-ray in one case. Transsternal thymectomies were performed in 35 cases and in all grade of severity except in group I; there was no morbidity or mortality from this operation. Thymus hyperplasia was the most common pathological finding (77%) and thymoma was found in 2 cases. It has been demonstrated in this series that patients with disease of shorter duration tend to have less severe histologic changes in the thymus. Current literatures concerning various aspects of myasthenia gravis are also reviewed in this paper.*

Reprint requests : Phanthumchinda K, Department of Internal of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10500, Thailand.

Received for publication. July 20, 1987.

Myasthenia (Gravis (MG) เป็นโรคบริเวณรอยเชื่อมต่อระหว่างเส้นประสาทและกล้ามเนื้อ (Neuro-muscular junction) ซึ่งเกิดจากปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันโรคผิดปกติ (autoimmune disease) บริเวณนี้ ลักษณะทางคลินิกที่สำคัญของโรคนี้คือ<sup>(1-5)</sup>

1. มีอาการอ่อนแรงอย่างผิดปกติ (abnormal weakness) และอาการเมื่อยล้า (fatigability) ของกล้ามเนื้อที่อยู่ภายใต้การควบคุมของจิตใจ (voluntary muscle) บางมัดหรือทุกมัด

2. อาการอ่อนแรงจะเป็นมากขึ้น เมื่อมีการออกกำลังกายซ้ำ ๆ กันหรือออกแรงอยู่เป็นระยะเวลาสั้น ๆ แต่อาการเหล่านี้จะดีขึ้นเมื่อได้พักผ่อนและอาการอ่อนแรงเหล่านี้จะเป็นมากตอนบ่าย

3. อาการอ่อนแรงและเมื่อยล้าตอบสนองต่อยาด้านโคลีนเอสเตอเรส (anticholinesterase drug)

MG เป็นโรคที่ไม่พบบ่อย แต่ก็พบได้ทั่วโลก<sup>(6)</sup> สำหรับประเทศไทยยังไม่ได้มีการศึกษาเกี่ยวกับอุบัติการณ์และความชุกของโรคนี้มาก่อน กลุ่มผู้รายงานได้ทำการศึกษาศูนย์ผู้ป่วย MG ในหน่วยประสาทวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อข้อมูลเกี่ยวกับลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย โรคที่พบร่วมกับ MG และความผิดปกติของต่อมไทมัส (Thymus gland) ในผู้ป่วย MG ที่ได้ทำการผ่าตัดต่อมไทมัส (Thymectomy)

## วัสดุและวิธีการ

ได้ทำการศึกษาศูนย์ผู้ป่วย MG ที่รับเข้ารับรักษาในหน่วยประสาทวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ มกราคม 2525 ถึง ธันวาคม 2527 จำนวน 55 ราย ทุกคนมีอาการแสดงทางคลินิกตามข้อ 1 และ 2 ดังได้กล่าวมาแล้ว และทุกรายตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาด้านโคลีนเอสเตอเรสที่ให้คือ ไพริโดสติกมีน โบรไมด์ (Pyridostigmine bromide) ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น MG ทุกรายจะได้รับการซักประวัติ, ตรวจร่างกายทั่วไป และตรวจร่างกายทางระบบประสาทอย่างละเอียด เพื่อหาขอบเขตของกล้ามเนื้อที่มีอาการของ MG และเพื่อหาโรคที่อาจเกิดร่วมกับ MG ผู้ป่วยทุกรายได้รับการตรวจเลือด (complete blood count) การตกตะกอนของเลือดโดยวิธีเวสต์เอร์เกน (ESR, Westergren technique) การตรวจ LE preparation, antinuclear factor (ANF), rheumatoid factor และระดับคอมพลีเมนต์ (complement level) เพื่อหาโรคปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันผิดปกติที่อาจเกิดร่วมกับ MG ผู้ป่วยทุกรายยังได้รับการตรวจ การทำงานของต่อมไทรอยด์ (Thyroid func-

tion test) โดยทำ Serum  $T_3$ ,  $T_4$  และ Free  $T_4$  ตลอดจนตรวจ Thyroid antibody เพื่อหาความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ ซึ่งมักเกิดร่วมกับผู้ป่วย MG นอกจากนี้ผู้ป่วยทุกรายยังได้รับการตรวจภาพรังสีทรวงอก ในท่าตรงและท่าข้าง เพื่อหาเนื้องอกของต่อมไทมัส ผู้ป่วยใหม่ที่ไม่เคยได้รับการวินิจฉัยมาก่อน หรือผู้ป่วยที่ยังสงสัยเกี่ยวกับการวินิจฉัย บางรายจะได้รับการตรวจกล้ามเนื้อด้วยไฟฟ้าโดยการกระตุ้นซ้ำ (Repetitive stimulation) และตรวจสอบด้วยโปรสติกมีน (prostigmine test) เพื่อยืนยันการวินิจฉัย

ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัยจากลักษณะทางคลินิกว่าเป็น MG แล้วจะได้รับการจัดแบ่งออกตามความรุนแรงตามวิธีของ Osserman<sup>(7)</sup> ออกเป็น

กลุ่ม I มีอาการเฉพาะการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อในการกลอกตา (Ocular MG)

กลุ่ม II A มีอาการอ่อนแรงทั่วตัว แต่การหายใจปกติและผู้ป่วยยังคงสามารถปฏิบัติงานได้ (Mild generalized MG)

กลุ่ม II B มีอาการอ่อนแรงเหมือนในกลุ่มที่ II A แต่อาการอ่อนแรงเป็นมากจนไม่สามารถปฏิบัติงานได้เป็นปกติ (Severe generalized MG)

กลุ่ม III เป็นกลุ่มที่มีอาการรุนแรงเป็นทั่วร่างกาย และมีความผิดปกติเกี่ยวกับกล้ามเนื้อที่ใช้ในการหายใจ (Acute fulminating MG)

กลุ่ม IV เป็นกลุ่มที่ 2A หรือ 2B ที่เป็นนาน 2 ปี หรือมากกว่านั้น (Late severe MG)

ผู้ป่วยในกลุ่มสองขึ้นไปจะได้รับการผ่าตัดต่อมไทมัส (Thymectomy) โดยวิธี Transsternal thymectomy ถ้าสภาพผู้ป่วยเหมาะที่จะทำการผ่าตัด และผู้ป่วยยินยอมที่จะทำการผ่าตัด ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดต่อมไทมัสแล้ว ต่อมไทมัสที่ตัดออกจะถูกส่งตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ที่ภาควิชาพยาธิวิทยา ผู้ป่วยทุกรายไม่ว่าจะได้รับการผ่าตัดต่อมไทมัสหรือไม่จะได้รับการรักษาด้วยไพริโดสติกมีน โบรไมด์ (Pyridostigmine bromide) ในบางรายจะได้คอร์ติโคสเตียรอยด์ (Corticosteroids) ในรูปของเพรดนิโซโลน (Prednisolone) ร่วมด้วยเนื่องจาก MG เป็นโรคเรื้อรัง และผู้ป่วยจำเป็นต้องติดตามการรักษาเป็นระยะเวลายาวนาน จึงจะประเมินผลการรักษาด้วยวิธีการต่าง ๆ ได้ ในอนุกรมนี้ผู้ป่วยมาติดตามการรักษาน้อยกว่า 80% จึงไม่สามารถวิเคราะห์ผลของการรักษาให้ได้ผลแน่นอนได้ จึงจะไม่นำเรื่องผลการรักษามาวิเคราะห์ในที่นี้

## ผลการวิจัย

### การกระจายของอายุและเพศ

ตารางที่ 1 แสดงการกระจายของผู้ป่วย 55 ราย ตามอายุและเพศเฉลี่ย อายุของผู้ป่วยมีตั้งแต่ 15-72 ปี โดยมีค่าเฉลี่ยของอายุทั้งหมด 32 ปี ในเพศหญิงค่าเฉลี่ยของอายุท่าน 30 ปี และเพศชายค่าเฉลี่ยของอายุเท่ากับ 37 ปี

อัตราส่วนของเพศหญิงต่อเพศชาย ในทุกอายุ = 2.7:1 ในช่วงอายุ 40 ปีแรก อัตราส่วนเพศหญิงต่อเพศชายเท่ากับ 3.5:1 และในช่วงอายุหลัง 40 ปี อัตราส่วนระหว่างเพศหญิงต่อเพศชายเท่ากับ 1:1

**Table 1** Age and Sex distribution.

Age (Years)	Female	Male	Total
11-20	8	3	11
21-30	18	4	22
31-40	9	3	12
41-50	2	1	3
51-60	2	1	3
61-70	1	2	3
71-80	-	1	1
Total	40	15	55

### อาการเริ่มแรก

ตารางที่ 2 แสดงอาการอ่อนแรงเริ่มแรก ในผู้ป่วย 55 ราย ซึ่งอาการส่วนใหญ่จะเป็นอาการแสดงของการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อในการกลอกตา อันได้แก่หนังตาตก และ/หรือ เห็นภาพซ้อน พบในผู้ป่วยทั้งหมด 42 ราย ใน 55 ราย โดยที่ในจำนวนนี้มีเฉพาะอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อตาอย่างเดียว 17 ราย ใน 55 ราย อาการอ่อนแรงของ

กล้ามเนื้อเกี่ยวกับการเคี้ยว กล้ามเนื้อหน้าและกล้ามเนื้อเกี่ยวกับการกลืนและออกเสียง (bulbar muscle) พบรองลงมา คือ พบทั้งหมด 30 ราย กล้ามเนื้อตามลำตัวและแขนขา (extremities) พบรองลงมาเป็นอันดับถัดไป ส่วนอาการที่เกิดจากกล้ามเนื้อเกี่ยวกับการหายใจอ่อนแรง ซึ่งทำให้เกิดอาการเหนื่อยหายใจได้ไม่เต็มทีนั้น พบเป็นอาการนำน้อยที่สุด

**Table 2** Initial symptoms

Motor Involvement	Number of patients
Ocular	17
Bulbar	8
Extremities	5
Respiratory	-
Ocular + Bulbar	5
Ocular + Extremities	3
Ocular + Bulbar + Extremities	15
Ocular + Bulbar + Extremities + Respiratory	2
Total cases	55
Total ocular	42
Total bulbar	30
Total extremities	25
Total respiratory	2

**อาการแสดงเมื่อแรกรับ**

ตารางที่ 3 แสดงอาการแสดงเมื่อแรกรับเข้าในโรงพยาบาล จะเห็นว่าอาการแสดงของกล้ามเนื้อในการกลอก

ตาก็พบมากที่สุดคือ 45 รายใน 55 ราย ส่วนกล้ามเนื้อกลุ่มอื่น ๆ ทั้งที่เกิดการอ่อนแรงเป็นกลุ่มเดียวหรือรวมกับกลุ่มอื่น ๆ ก็พบรองลงมา

**Table 3** Signs on admission

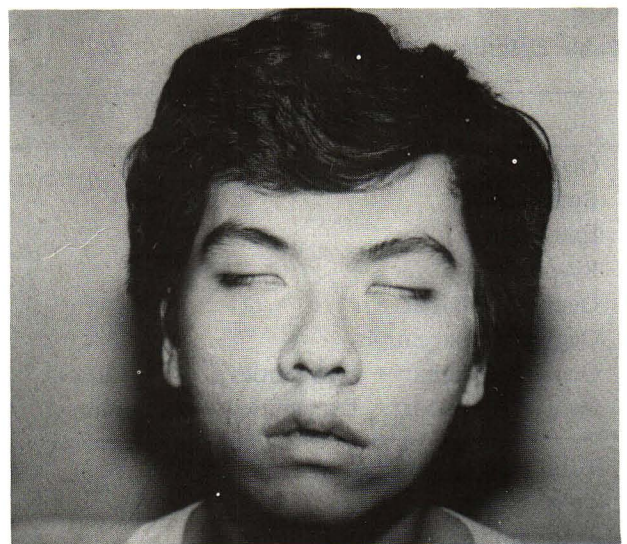
Motor Involvement	Number of patients
Ocular	6
Bulbar	4
Extremities	1
Ocular + Bulbar	3
Ocular + Extremities	19
Bulbar + Extremities	4
Ocular + Respiratory	1
Extremities + Respiratory	1
Ocular + Bulbar + Extremities	10
Ocular + Respiratory + Extremities	4
Ocular + Bulbar + Respiratory + Extremities	2
Total cases	55
Total ocular	45
Total bulbar	23
Total extremities	41
Total respiratory	8

ตารางที่ 4 A แสดงรายละเอียดของการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อในการกลอกตามัดต่าง ๆ (ocular muscle) ที่พบว่ามีอาการอ่อนแรง ซึ่งพบว่าอาการหนังตาตกทั้งสองข้างพบมากที่สุดคือ 22 ราย ในจำนวนผู้ป่วยที่มีอาการทางตาทั้งหมด 45 ราย (รูปที่ 1)



**Figure 1** A 18 year-old female MG patient with bilateral ptosis

ตารางที่ 4 B แสดงรายละเอียดของการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อบริเวณใบหน้า, กล้ามเนื้อในการเคี้ยว กล้ามเนื้อในการกลืนและการออกเสียง (bulbar muscle) ซึ่งพบว่าการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อบริเวณใบหน้าทั้งสองข้าง (Facial diparesis) พบมากที่สุดคือ พบทั้ง 23 ราย ในผู้ป่วยที่มีอาการในกลุ่มนี้ทั้ง 23 ราย (รูปที่ 2)



**Figure 2** A 20 year-old male MG patient with facial diparesis



**Table 5** Pharmacologic and electrodiagnostic test in Myasthenia gravis.

Investigation	Number of cases			Total
	Positive Test	Negative Test	Not performed	
Prostigmine test	28	2	25	55
Pyridostigmine test	55	-	-	55
Electromyography	29	11	15	55

### การหาโรคที่เกิดจากปฏิกิริยาคุ้มกันโรคผิดปกติที่อาจพบร่วมกับ MG

ในผู้ป่วย 55 ราย ที่ทำการศึกษา ผลจากการตรวจร่างกายและตรวจเลือดไม่พบโรคที่เกิดจากปฏิกิริยาคุ้มกันโรคผิดปกติที่อาจพบร่วมกับ MG เลย

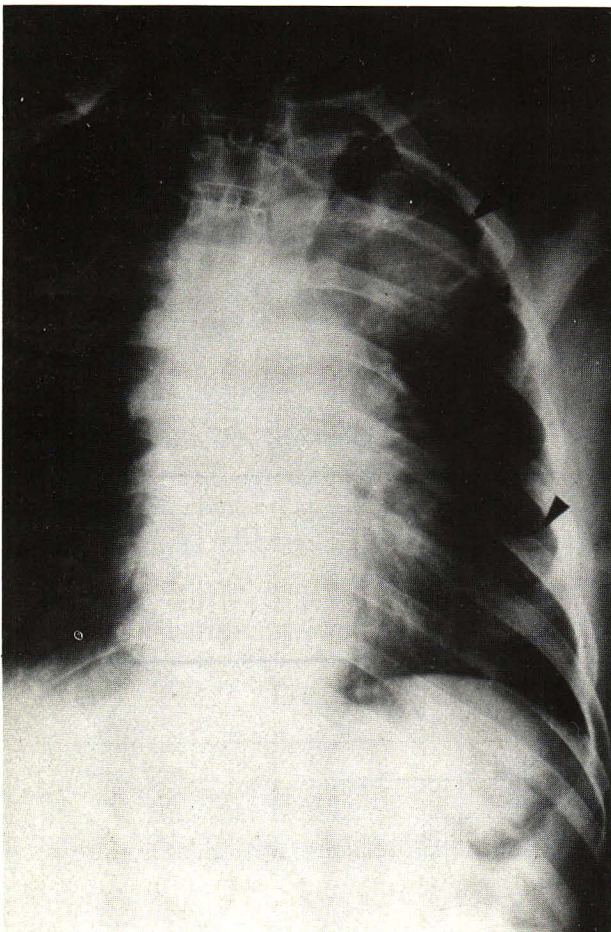
### การหาโรคของต่อมไทรอยด์

ในจำนวนผู้ป่วยทั้ง 55 ราย พบผู้ป่วยที่มีอาการแสดงทางคลินิก ของภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานมากกว่าปกติ (hyperthyroidism) ร่วมกับต่อมไทรอยด์โต และการตรวจ

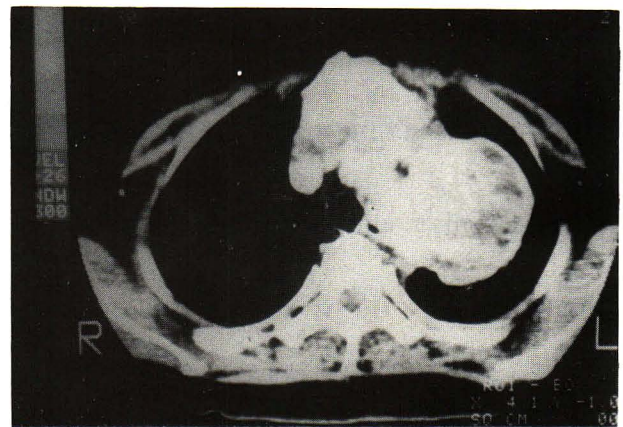
เลือดพบระดับไทรอยด์ฮอร์โมนสูง จำนวน 3 ราย ในจำนวนนี้พบ antimicrosomal antibody ขึ้น 1 ราย

### การตรวจหาต่อมไทมัส

ได้ทำการตรวจหาต่อมไทมัส (Thymus gland) โดยทำการตรวจรังสีของทรวงอกในท่าตรงและท่าข้าง พบเนื้องอกของต่อมไทมัสเพียงรายเดียว และในรายนี้มีการกระจายของเนื้องอกไปตามเยื่อหุ้มปอด ซึ่งได้ตรวจยืนยันจากการทำคอมพิวเตอร์โทโมแกรมของทรวงอก รูปที่ 4 A และ B



**Figure 4 A** Typical Thymoma with pleural metastasis (arrow) in a case of MG



**Figure 4 B** CT-scan of chest revealed thymoma in the anterior mediastinum in a case of MG

### การผ่าตัดไทมัส

ตารางที่ 6 แสดง อายุ, เพศ, จำนวนผู้ป่วย, ความรุนแรงของโรคและพยาธิวิทยาของต่อมไทมัสที่พบหลังการผ่าตัดต่อมนี้ ในผู้ป่วย 35/55 ราย ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (19/35) อายุอยู่ระหว่าง 21-30 ปี และเป็นหญิง (28/35) เนื่องจากในอนุกรมนี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นหญิง และอยู่ในกลุ่ม II A (20/35) เนื่องจากผู้ป่วยในกลุ่มนี้แม้มีอาการอ่อนแรงโดยทั่วไปแล้วแต่อาการอ่อนแรงยังไม่มากจึงทนต่อ

การผ่าตัดได้ดี ส่วนผู้ป่วยในกลุ่ม IV ทำผ่าตัด 2 ใน 3 ราย และทั้งสองรายพบว่ามีเนื้องอกของต่อมไทมัส (Thymoma) พยาธิสภาพที่พบในต่อมไทมัสเป็น hyperplasia

ของต่อมไทมัสมากที่สุด (27/35) และพบรองลงมาก็เป็นต่อมไทมัสปกติ (6/35) การผ่าตัดต่อมไทมัสในอนูกรมนี้ไม่พบภาวะแทรกซ้อนและอัตราตายเลย

**Table 6** Thymectomy in 35 cases of Myasthenia gravis.

Age		Sex		Stage				Pathology of Thymus		
Rabge	No	Female	Male	IIA	IIB	III	IV	Normal	Hyperplasia	Thymoma
11-20	5	3	2	3	1	1	-	1	4	-
21-30	19	17	2	14	5	-	-	2	17	-
31-40	8	7	1	2	4	2	-	3	5	-
41-50	1	-	1	-	-	-	1	-	-	1
51-60	2	1	1	1	-	-	1	-	1	1
Total	35	28	7	20	10	3	2	6	27	2

ตารางที่ 7 แสดงระยะเวลาที่เริ่มมีอาการและพยาธิสภาพของต่อมไทมัสในระยะเวลาต่าง ๆ เป็นเดือน ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มมีอาการของ MG และการทำผ่าตัดต่อมไทมัส มีพิสัยตั้งแต่ 3-36 เดือน และมีระยะเวลาเฉลี่ย 15 เดือน ถ้าดูอัตราส่วนระหว่างพยาธิวิทยาของต่อมไทมัสที่ปกติและ

ผิดปกติในระยะเวลา 18 เดือน แรกหลังจากมีอาการจะมีอัตราส่วน = 1:3.6 และหลังจาก 18 เดือนหลังจากเริ่มมีอาการอัตราส่วนระหว่างไทมัสที่ปกติและผิดปกติจะเป็น 1:11 และในจำนวนนี้มีเนื้องอกของต่อมไทมัส 2 ราย

**Table 7** Duration of Myasthenia gravis and Thymus pathology.

Duration (months)	Normal	Thymus pathology Hyperplasia	Thymoma
0-6	1	7	-
7-12	3	11	-
13-18	1	-	-
19-24	1	9	-
> 24	-	-	2
Total	6	27	2

## วิจารณ์

Myasthenia Gravis (MG) พบครั้งแรกโดยแพทย์ชาวอังกฤษชื่อ Thomas Willis ในปี ค.ศ. 1672<sup>(8)</sup> ต่อมาก็มียุทธศาสตร์เกี่ยวกับโรคนี้ออกมาเรื่อย ๆ<sup>(9)</sup> จนกระทั่งในปี 1895 Jolly<sup>(10)</sup> จึงได้ตั้งชื่อโรคนี้เป็นคนแรก โดยเรียกว่า “Myasthenia Gravis Pseudoparalytica” ผู้ที่พบว่า MG ตอบสนองต่อการให้ยาต้านโคลีนเอสเตอเรสคือ Mary Walker<sup>(11)</sup> และ Remen<sup>(12)</sup> ซึ่งการพบนี้ทำให้หลักการวินิจฉัยและรักษาอาการใน MG ดีขึ้นมาก Strauss<sup>(13)</sup> และ Simpson<sup>(14)</sup> เป็นผู้ตั้งทฤษฎีว่า MG เป็นโรคที่เกิดจากปฏิกิริยาคุ้มกันโรคผิดปกติที่เกิดขึ้นบริเวณรอยเชื่อมระหว่างเส้นประสาทและกล้ามเนื้อ และในทศวรรษที่ผ่านมาได้มีการพบที่ยืนยัน ทฤษฎีนี้จนในปัจจุบันอาจกล่าวได้ว่า MG

เป็นโรคที่เกิดจากปฏิกิริยาคุ้มกันผิดปกติที่ทราบกลไกการเกิดได้ดีกว่าโรคอื่น ๆ ในกลุ่มนี้และอาจใช้ MG เป็นต้นแบบในการศึกษาโรคอื่น ๆ ในกลุ่มนี้ได้ต่อไปในอนาคต<sup>(15-18)</sup>

MG เป็นโรคที่พบได้ทั่วโลก โดยมีอุบัติการณ์ประมาณ 2-5 รายต่อประชากรล้านคนต่อปี และมีความชุกประมาณ 13-64 รายต่อประชากรล้านคน<sup>(6)</sup> โรคนี้พบได้ทุกอายุตั้งแต่แรกเกิดจนถึงอายุ 80 ปี แต่โดยเฉลี่ยแล้วอายุที่เริ่มมีอาการที่พบมากที่สุดคือ ในหญิงพบอายุ 26 ปี และในชายพบอายุ 31 ปี<sup>(19)</sup> ในอนูกรมนี้พบอายุที่เริ่มเป็นในหญิงคืออายุ 30 ปี และในชายคือ 37 ปี ซึ่งใกล้เคียงกับรายงานอื่น ๆ และเหตุที่พบว่าอายุเฉลี่ยที่เริ่มเป็นนั้นสูงกว่า ในรายงานอื่น 4-6 ปีนั้น คงเป็นเพราะไม่ได้รวมผู้ป่วยเด็กเข้าในการศึกษาด้วย อัตราส่วนระหว่างเพศหญิงและชาย ในช่วง 40 ปี

แรกเท่ากับ 3:1 ถึง 4:1 และหลังจากอายุ 40 ปี ไปแล้ว อัตราส่วนนี้จะเท่ากัน<sup>(19)</sup> ซึ่งก็เหมือนกับที่พบในอนุกรมนี้ โรคนี้มีในบางรายที่พบประวัติการเป็นในครอบครัวโดยเฉพาะเป็นในลูกพี่ลูกน้องของผู้ป่วย<sup>(19)</sup> แต่ในรายงานนี้ไม่พบประวัติการเป็นในครอบครัวเลย

ผู้ป่วย MG ส่วนมากจะมีอาการเริ่มแรกเป็นอาการผิดปกติจากการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อที่เกี่ยวกับการกลอกตา (Extraocular muscle) จะทำให้เกิดอาการหนังตาตกและมองเห็นภาพซ้อน ซึ่งพบได้ 50-90%<sup>(19-21)</sup> ในอนุกรมนี้ พบอาการดังกล่าว 76% ส่วนอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อกลุ่มอื่น ๆ อันได้แก่ กล้ามเนื้อบริเวณใบหน้า, กล้ามเนื้อเกี่ยวกับการบดเคี้ยว กล้ามเนื้อเกี่ยวกับการกลืนและพูด (bulbar muscle) พบ 10-29%, กล้ามเนื้อบริเวณแขนขา (Extremities) พบ 6-40% และกล้ามเนื้อเกี่ยวกับการหายใจ พบ 0-13%<sup>(19-21)</sup> ในอนุกรมนี้พบอาการทั้ง 3 ชนิดนี้เท่ากับ 55%, 45% และ 4% ตามลำดับ การตรวจร่างกายผู้ป่วยก็มักจะพบความผิดปกติในอัตราส่วนต่าง ๆ ที่คล้ายกันกับอาการแสดงเริ่มแรก แต่อาจพบอาการอื่นนอกเหนือไปจากอาการทางกล้ามเนื้อตามากขึ้น เนื่องจากผู้ป่วยมีอาการมากขึ้น จึงมาพบแพทย์<sup>(19-21)</sup> รายงานนี้ก็พบแนวโน้มดังกล่าวเช่นกัน

ความผิดปกติของกล้ามเนื้อในการกลอกตาที่พบบ่อยที่สุดคือ หนังตาตกซึ่งอาจเป็นข้างเดียว หรือสองข้าง<sup>(21)</sup> นอกจากนั้นก็เป็นความผิดปกติของการกลอกตา (External ophthalmoplegia)<sup>(21)</sup> ส่วนกล้ามเนื้อในการกลอกตาที่ผิดปกติแต่ละมัดนั้นพบว่า medial rectus, lateral rectus และ superior rectus พบบ่อยกว่ากล้ามเนื้อในการกลอกตามัดอื่น ๆ<sup>(22)</sup> ในอนุกรมนี้ก็พบความผิดปกติต่าง ๆ เช่นกัน

ความผิดปกติของกล้ามเนื้อ bulbar ซึ่งได้แก่ กล้ามเนื้อที่ควบคุมด้วยประสาทสมองคู่ที่ 5,7,9,10,11,12 ที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ อาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อหน้า และรองลงมาคือกล้ามเนื้อเกี่ยวกับการออกเสียง, กล้ามเนื้อเกี่ยวกับการกลืนและการบดเคี้ยว<sup>(21)</sup> ซึ่งในอนุกรมนี้ก็พบลักษณะเช่นเดียวกัน

การแบ่งกลุ่มของผู้ป่วย MG อาจทำได้หลายวิธี เช่น Osserman แบ่งกลุ่มตามกล้ามเนื้อที่เกิดอาการ, ความรุนแรงของอาการและระยะเวลาที่เป็น<sup>(7)</sup> ซึ่งเป็นการแบ่งที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย และใช้เป็นวิธีการแบ่งในอนุกรมนี้ ส่วน Simpson ใช้การแบ่งโดยอาศัยลักษณะการดำเนินและระยะเวลาการดำเนินโรคว่าเป็นกลุ่ม active stage, inactive

stage และ burned out stage<sup>(23)</sup> และ Engel<sup>(24)</sup> แบ่งโดยอาศัยอายุและการพบหรือไม่พบเนื้องอกของต่อมไทมัส ร่วมด้วยและแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มคือ พวกที่มีเนื้องอกของต่อมไทมัส, พวกที่ไม่มีเนื้องอกของต่อมไทมัส อายุที่เริ่มมีอาการต่ำกว่า 40 ปี และพวกที่ไม่มีเนื้องอกของต่อมไทมัส และอายุเริ่มมีอาการหลัง 40 ปี ในการแบ่งแบบนี้ยังสามารถแบ่งผู้ป่วยออกตามระดับของ acetylcholine receptor antibody, ระบบ HLA antigen ได้ด้วย<sup>(24)</sup>

จากการแบ่งโดยใช้วิธีของ Osserman พบว่า ผู้ป่วย ในอนุกรมใหญ่ ๆ ที่นำมาวมกัน มีจำนวนในกลุ่มต่าง ๆ ดังนี้คือ กลุ่ม I 20% กลุ่ม II A 35% กลุ่ม 2B 25% กลุ่ม III 11% และกลุ่ม IV 9% ในอนุกรมนี้พบกลุ่ม I 7% กลุ่ม II A 42% กลุ่ม II B 31% กลุ่ม III 15% และกลุ่ม IV 5% จะเห็นว่าต่างจากอนุกรมอื่นบ้างซึ่งเหตุผลเป็นเพราะผู้ป่วยในกลุ่ม I นั้น มักจะไม่ได้รับเข้าไว้ในโรงพยาบาล และกลุ่ม II A และกลุ่ม II B เป็นกลุ่มที่รับเข้ารักษาในโรงพยาบาลมากที่สุด เนื่องจากอาการมากและผู้ป่วยรับเข้าไว้เพื่อทำการผ่าตัดต่อมไทมัส ส่วนกลุ่ม III และ IV นั้น ไม่แตกต่างจากในอนุกรมอื่นมากผลที่แตกต่างไปเพราะจำนวนผู้ป่วยในอนุกรมนี้ยังน้อยเมื่อเทียบกับอนุกรมอื่น ๆ รวมด้วย

การทดสอบทางเภสัชวิทยา โดยการฉีดยาต้านโคลินเอสเตอเรส เป็นการช่วยยืนยันอาการแสดงทางคลินิก ยาที่ใช้บ่อยได้แก่ Edrophonium (Tensilon) และ Prostigmine เนื่องจากปัจจุบัน Edrophonium ไม่มีจำหน่ายในท้องตลาดและการใช้ Prostigmine อาจแปลผลได้ดีกว่า Edrophonium เพราะฤทธิ์ของยาอยู่นานกว่าและไม่มีผลข้างเคียงเหมือนใน Edrophonium<sup>(21)</sup> การตรวจทดสอบด้วย Prostigmine จะเริ่มด้วยการฉีด Atropine 0.5 มก. นำไปก่อนหลังจากนั้นฉีด Prostigmine 1.5-2.0 มก. เข้ากล้ามเนื้อและคอยดูการตอบสนองใน 10-15 นาที<sup>(9)</sup> พบว่าผู้ป่วยที่เป็น MG จะตอบสนองต่อการทดสอบนี้ 85-95%<sup>(9)</sup> ในรายงานนี้มีผู้ที่ตอบสนองด้วยการทดสอบนี้ 93% (28/30) การตรวจกล้ามเนื้อด้วยไฟฟ้าด้วยวิธี กระตุ้นซ้ำ ๆ ด้วยความถี่ 3 รอบต่อวินาทีที่เส้นประสาท median ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐานที่ใช้กันทั่วไป และถือว่าการทดสอบนี้จะให้ผลบวก ถ้ามีการลดลงของ amplitude ของ action potential ลง 10% หลังการกระตุ้น 4-5 ครั้ง<sup>(26)</sup> การทดสอบนี้ใน MG โดยทั่วไปจะให้ผลบวก 44%<sup>(26)</sup> ซึ่งในรายงานนี้ให้ผลบวก 72% เนื่องจากผู้ป่วยส่วนมากในรายงานนี้เป็น MG ที่มีอาการทั่วตัวแล้วผลจากการทำ repetitive stimulation

test บริเวณเส้นประสาท median. จึงมีโอกาสให้ผลบวกได้มากกว่าในอนุกรมอื่น ๆ ที่รวม ocular MG เข้ามาด้วยมาก การทดสอบโดยการตรวจทางไฟฟ้าด้วยเทคนิคอื่น ๆ เช่น Single fiber EMG, Stapedial reflex fatigue, ocular muscle function<sup>(26)</sup> อาจช่วยให้การวินิจฉัยแม่นยำขึ้น แต่ไม่สามารถทำได้ในโรงพยาบาลนี้ การตรวจแอนติบอดีต่อ Acetylcholine receptor จะพบได้ใน MG 90% ของผู้ป่วย MG และช่วยยืนยันการวินิจฉัย แต่ระดับแอนติบอดีอาจไม่สัมพันธ์โดยตรงกับความรุนแรงทางคลินิก<sup>(27)</sup> การตรวจนี้ยังไม่มีในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

โรคที่เกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาคุ้มกันผิดปกติที่อาจพบร่วมกับ MG ได้แก่ rheumatoid arthritis, pernicious anemia, systemic lupus erythematosus, sarcoidosis, Sjogren's syndrome, polymyositis, chronic ulcerative colitis, pemphigus<sup>(28)</sup> และเมื่อรวมผู้ป่วยในอนุกรมต่าง ๆ แล้วพบว่า อาจพบโรคเหล่านี้โรคหนึ่งโรคใดประมาณ 3.6%<sup>(28)</sup> แต่ในรายงานนี้ไม่พบความผิดปกติดังกล่าว นอกจากนี้อาจพบโรคไทรอยด์ร่วมกับ ได้ประมาณ 13.1% ซึ่งมีทั้ง Hyperthyroid 5.7%, hypothyroid 5.3% และ non toxic goiter 2.1% และใน MG ที่เป็น hyperthyroid อาจพบ circulating antibody ได้ 41%<sup>(25)</sup> ในรายงานพบผู้ป่วย MG ที่เป็น hyperthyroid 5.5% และในจำนวนนี้พบ thyroid antibody เพียง 1 ราย

การตรวจเนื้องอกของต่อมไทมัสด้วยการถ่ายภาพรังสีทรวงอกในท่าตรงและท่าข้างมีความไวพอควรในการสืบค้นหาเนื้องอกของต่อมไทมัส แต่การใช้คอมพิวเตอร์โทโมแกรมของทรวงอกจะช่วยให้การสืบค้นนี้มีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น<sup>(29)</sup> ในรายงานนี้มีผู้ป่วยที่เป็นเนื้องอก 2 ราย, 1 ราย พบจากการตรวจด้วยภาพถ่ายภาพรังสีทรวงอก และยืนยันด้วยการตรวจคอมพิวเตอร์โทโมแกรมของทรวงอก อีก 1 ราย ไม่พบเนื้องอกจากการถ่ายภาพรังสี แต่พบจากการผ่าตัด

ความสัมพันธ์ระหว่างผลของการผ่าตัดต่อมไทมัสและอาการ MG นั้น Blalock เป็นผู้บรรยายไว้เป็นรายแรก<sup>(30,31)</sup> และหลังจากนั้นก็ได้มีการประเมินผลของการผ่าตัดต่อมไทมัสในผู้ป่วย MG ซึ่งพอสรุปได้ว่า การผ่าตัดต่อมไทมัสช่วยให้อาการ MG ดีขึ้น โดยเฉพาะเมื่อเริ่มทำการผ่าตัดเร็ว อย่างไรก็ตาม แม้ว่าจะทำการผ่าตัดช้า แต่ผู้ป่วยก็ยังสามารถดีขึ้นได้จากการทำการผ่าตัดชนิดนี้ การผ่าตัดต่อมไทมัสในระยะแรก อาจทำให้โรคสงบลงและอาจป้องกันการเกิดเนื้องอกของต่อมไทมัสในระยะต่อมา<sup>(32)</sup> ยังไม่มีข้อบ่งชี้แน่ชัด

ว่า ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะตอบสนองต่อการผ่าตัด แต่โดยทั่วไปเชื่อว่าถ้าทำการผ่าตัดในผู้ป่วยอายุ 25-45 ปี และผู้ป่วยเป็นหญิงและมีระยะเวลาที่เป็นโรคสั้นก่อนการผ่าตัดจะได้ผลดีที่สุด<sup>(32)</sup> ข้อบ่งชี้ในการทำการผ่าตัดต่อมไทมัสคือ ในผู้ป่วยที่พบว่าเป็นเนื้องอกของต่อมไทมัสจะมีหรือไม่มีอาการ MG ก็ตาม และในผู้ป่วย MG ที่มีอาการตั้งแต่พวก II A ขึ้นไป<sup>(33)</sup> ในรายงานผู้ป่วยนี้ทำการผ่าตัดต่อมไทมัสส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่ม II A และ II B มีส่วนน้อยอยู่ในกลุ่ม III และกลุ่ม IV การผ่าตัดทำได้ 2 วิธีคือ transsternal และ transcervical thymectomy<sup>(33)</sup> ในรายงานนี้ทำแบบ transsternal thymectomy ทั้งหมด

พยาธิสภาพที่พบในต่อมไทมัสในผู้ป่วย MG พบว่าจะพบความผิดปกติของต่อมไทมัสได้ 47-81%<sup>(21)</sup> และพบเนื้องอกของต่อมไทมัสได้ 9-16%<sup>(21)</sup> ในรายงานนี้พบความผิดปกติของต่อมไทมัสคือ Thymic hyperplasia 77% และพบเนื้องอกของต่อมไทมัส 6% ระยะเวลาที่ทำการผ่าตัดต่อมไทมัสหลังจากมีอาการเฉลี่ย 15 เดือน และพบว่าผู้ป่วยที่ผ่าตัดภายใน 18 เดือน หลังจากมีอาการ มีอัตราส่วนของต่อมไทมัสปกติ : ต่อมไทมัสผิดปกติ 1:3.6 ส่วนผู้ที่ผ่าตัดหลัง 18 เดือน พบว่า อัตราส่วนนี้จะเป็น 1:11 ซึ่งก็เข้าได้กับการสังเกตในรายงานอื่น ๆ ว่า ถ้าผ่าตัดช้ามักพบความผิดปกติของต่อมไทมัสมากขึ้น และอาจพบเนื้องอกของต่อมไทมัสในอัตราที่สูงขึ้น<sup>(33)</sup> ผลการผ่าตัดต่อมไทมัสที่ทำให้ผู้ป่วยดีขึ้น เชื่อว่า อาจเกิดจากเมื่อตัดต่อมนี้ออกไปแล้วจะทำให้เกิดการกดระบบภูมิคุ้มกันโดยทั่วไป หรือมีการเปลี่ยนแปลงในสมดุลของ suppressor, cytotoxic หรือ helper cell หรือมีการลดลงของ antibody หรือ cell-mediated immune ต่อ acetylcholine receptor หรือลดการกระตุ้นทางภูมิคุ้มกัน โดยตัดเอา myoid cell ในต่อมไทมัส ซึ่งเชื่อว่าเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันออกไป<sup>(33)</sup>

การฉายแสงบริเวณต่อมไทมัส (Thymus irradiation) เป็นวิธีการอีกอย่างหนึ่งในการรักษา MG แทนการผ่าตัดต่อมไทมัสแต่พบว่าการรักษาดังกล่าวไม่มีประโยชน์มากกว่าการผ่าตัดต่อมไทมัสโดยตรง นอกจากนี้ภาวะแทรกซ้อนจากการฉายแสงอาจมากกว่าการผ่าตัด ดังนั้นในปัจจุบันจึงไม่แนะนำให้ฉายแสงบริเวณต่อมไทมัสแทนการผ่าตัด ในกรณีที่ผู้ป่วย MG อยู่ในสภาพที่เหมาะสมแก่การผ่าตัด<sup>(34)</sup>

ยาต้านโคลิเนอร์จิก เป็นยาที่ใช้รักษาอาการอ่อนแรงจาก MG ผลของยานี้จะไปเพิ่มระดับอะเซทิลโคลีนในบริเวณรอยเชื่อมต่อระหว่างเส้นประสาทและกล้ามเนื้อ



ยานี้เป็นยารักษาตามอาการมิได้ออกฤทธิ์โดยตรงต่อกลไกที่ทำให้เกิด MG ยาในกลุ่มนี้ที่นิยมใช้มากในปัจจุบันคือ ไพริโดสติกมีน (pyridostigmine) และนีโอสติกมีน (neostigmine)<sup>(35)</sup>

ยาที่มีผลต่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย และเป็นยาที่ออกฤทธิ์โดยตรงต่อกลไกที่ทำให้เกิด MG ที่นิยมใช้ในปัจจุบันคือ คอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroid) อะซาไทโอพรีน (azathioprine) และไซโคลฟอสฟาไมด์ (cyclophosphamide) คอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นยาในกลุ่มนี้ ตัวแรกที่มีผู้นำมาใช้รักษา MG และได้รับการพิสูจน์อย่างแน่นอนแล้วว่า มีผลทำให้อาการ MG ดีขึ้น และทำให้โรคสงบลงได้ คอร์ติโคสเตียรอยด์จะทำให้ระดับของ anti-acetylcholine receptor antibody ลดลง ซึ่งจะสัมพันธ์กับอาการทางคลินิกที่ดีขึ้น และยังมีผลต่อต่อมไทมัส ทำให้จำนวน germinal center และโดยเฉพาะ cortical thymocyte ลดจำนวนลง<sup>(36,37)</sup> อะซาไทโอพรีน และไซโคลฟอสฟาไมด์ เป็นยาใหม่ที่มีผู้นำมาใช้ในการรักษา MG และพบยาทั้งสองมีประสิทธิภาพในการรักษา MG แต่กว่าอาการจะดีขึ้น หลังจากการใช้ยาอาจใช้เวลานาน 6 เดือนถึง 1 ปี และถ้าหยุดยา อาการของ MG ก็กลับมาในระยะเวลา 3-11 เดือน<sup>(38-40)</sup>

Plasmapheresis เป็นวิธีการที่สามารถช่วยคุมอาการของ MG ในระยะที่มีอาการรุนแรง (crisis) ได้อย่างรวดเร็ว และนอกจากนี้ยังอาจใช้ร่วมกับยาที่มีผลต่อระบบภูมิคุ้มกันตัวต่าง ๆ ดังกล่าวแล้ว ในการรักษา MG ในระยะยาวได้ด้วย<sup>(41-42)</sup> การทำ leukoplasmapheresis ยังไม่มีหลักฐานแน่นอนว่าจะมีประโยชน์ในการรักษา MG ได้หรือไม่เพียงใด<sup>(43)</sup> ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์การรักษา MG นอกจากการผ่าตัดต่อมไทมัสแล้วก็ใช้ยาต้านโกลบูลินเอสเตอเรสและคอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นหลัก การทำ plasmapheresis ทำในบางรายที่มีอาการหนัก (crisis) เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยออกจากเครื่องช่วยหายใจเร็วขึ้น

การดำเนินโรคของ MG อาจแบ่งออกเป็น 3 ระยะ<sup>(23)</sup> ระยะแรก (stage I) 5-7 ปี ซึ่งภายในระยะนี้อาการของโรคจะแปรเปลี่ยนได้มาก และผู้ป่วยมักจะเสียชีวิตในระยะนี้ ระยะที่ 2 (stage II) เกิดภายหลังจากเป็นโรคแล้วประมาณ 10 ปี ระยะนี้อาการของโรคจะเริ่มคงที่ และผู้ป่วยมักจะไม่เสียชีวิต ส่วนในระยะสุดท้าย (stage III) เป็นระยะหลังจากเริ่มมีอาการแล้ว 15 ปีขึ้นไป เป็นระยะโรคสงบและผู้ป่วยมักจะมีกล้ามเนื้อฝ่อลีบหลงเหลืออยู่ อาการสงบและอาการกำเริบของ MG ตลอดระยะเวลาการดำเนินโรคมักจะมีลักษณะไม่คงที่ เช่น ในระยะแรกที่เริ่มมีอาการหนังตาตกหรือมองเห็น

ภาพซ้อนอยู่ระยะหนึ่ง อาการก็อาจหายไปเป็นระยะเวลาหลายเดือนถึงหลายปี แต่อาการเหล่านี้ก็อาจกลับเป็นใหม่เมื่อใดก็ได้ ส่วนใหญ่แล้วช่วงที่มีอาการสงบจริง ๆ จะน้อยกว่าหนึ่งเดือน และจะเกิดในระยะแรก ถ้า MG เดิมเป็นเฉพาะกับกล้ามเนื้อตาและโรคสงบไปเป็นระยะเวลานาน และกลับเป็นใหม่และอาการใหม่มีมากกว่าอาการทางกล้ามเนื้อตา โรคที่เกิดในลักษณะนี้ก็มักจะเป็นมากขึ้นเรื่อย ๆ (progressive)<sup>(19)</sup> อัตราตายในผู้ป่วย MG ในระยะหลังนี้ลดน้อยลงเหลือประมาณ 6%<sup>(44)</sup> เนื่องจากมียาที่ได้ผลดี มีวิธีการใหม่ เช่น plasmapheresis, การใช้เครื่องช่วยหายใจและความเจริญก้าวหน้าในการดูแลผู้ป่วยในหออภิบาล ในอนุกรมของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์นี้มีอัตราตาย 4% และผู้ป่วยที่เสียชีวิตอยู่ในกลุ่มที่ II และเสียชีวิตในระยะแรกของโรค (stage I) เนื่องจากภาวะแทรกซ้อนทางระบบหายใจ<sup>(44)</sup>

## สรุป

ได้ทำการวิเคราะห์ผู้ป่วย MG จำนวน 55 ราย พบว่าอัตราระหว่างเพศหญิงและเพศชายเป็น 2.7 : 1 ผู้ป่วยหญิงเริ่มมีอาการเมื่ออายุ 30 ปี ส่วนผู้ป่วยชายเริ่มมีอาการเมื่ออายุ 37 ปี อาการเริ่มแรกจะเป็นอาการทางตา ได้แก่ หนังตาตกและมองเห็นเป็นสองภาพ ส่วนอาการแสดงที่ตรวจพบบ่อยที่สุดคือ อาการหนังตาตก ลักษณะทางคลินิกเหล่านี้เหมือนกับในอนุกรมใหญ่อื่น ๆ ความรุนแรงของโรคพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ในอนุกรม II A คือ 42% การทดสอบทางเภสัชวิทยาพบว่า ได้ผลบวกมากกว่า การทดสอบด้วยการตรวจกล้ามเนื้อด้วยไฟฟ้า ในอนุกรมนี้ไม่พบโรคที่เกิดจากปฏิกิริยาคุ้มกันโรคผิดปกติร่วมด้วย แต่พบการทำงานของต่อมไทรอยด์มากกว่าปกติ 3 ราย การตรวจต่อมไทมัสจากภาพรังสีทรงอกพบเนื้องอกของต่อมไทมัส 1 ราย ได้ทำการผ่าตัดต่อมไทมัสโดยวิธี transsternal thymectomy ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงในกลุ่ม II ขึ้นไป 35 ราย การผ่าตัดนี้ไม่พบภาวะแทรกซ้อนและอันตรายตาย พยาธิสภาพของต่อมไทมัสผิดปกติแบบ hyperplasia พบมากที่สุดคือ 77% และพบเนื้องอกของต่อมไทมัส 2 ราย พยาธิสภาพของต่อมไทมัสจะมีการเปลี่ยนแปลงมากขึ้นถ้ายังทำการผ่าตัดหลังเกิดอาการนอกร่างกาย นอกจากได้วิเคราะห์ข้อมูลของผู้ป่วย MG ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์แล้วผู้วิจัยยังได้ทบทวนความรู้ใหม่เกี่ยวกับ MG ไว้ด้วย

## อ้างอิง

1. Campbell H, Bram-Well E. Myasthenia gravis. *Brain* 1900 23 : 277-336
2. Wilson KSA. *Neurology*. 2nd Ed. London : Butterworths, 1955, 1730
3. Viète HR, Schwab RS. Thymectomy for Myasthenia Gravis. Springfield, Illinois : Charles C Thomas, 1960.
4. Simpson JF, Westbery MR, Moger KR. Myasthenia gravis : an analysis of 295 cases. *Acta Neurol Scand* 1966; Suppl 23 : 1-27
5. Osserman KE, Genkins G. Studies in myasthenia gravis : review of twenty-year experience in over 1200 patients. *Mt. Sinai J Med* 1971 Nov-Dec; 38 : 497-537
6. Kurtzke JF, Kurland L. Epidemiology of Neurologic disease, In : Baker AB, Baker LH, eds. *Clinical Neurology*. vol 3. Hagerstown : Harper and Row, 1977.
7. Osserman KE. *Myasthenia Gravis*. New York : Grune & Stratton, 1958.
8. Willis TH. *De Anima Brutorum*. Oxford : Theatro Sheldoniano, 1972. 404
9. Viets HR. Historical review of myasthenia gravis from 1672 to 1900. *JAMA* 1953 Dec 5; 153 : 1273-1280
10. Jolly F. Ueber Myasthenia gravis pseudoparalytica. *Berliner Klemische Wochanschrift* 1985; 32 : 1-7
11. Walker MA. Treatment of myasthenia gravis with physostigmine. *Lancet* 1934; I : 1200-1201
12. Remen L. Zur pathogenese and therapie der Myasthenia gravis pseudo paralytica. *Deutsches Zeitschrift fur Nervenheikunde* 1932; 128 : 66-78
13. Strauss AJ, Seegal BC, Hsu KC, Burkholder PM, Nastuk WL, Osserman KE. Immuno fluorescence demonstration of a muscle binding complement fixing serum globulin fraction in myasthenia gravis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1960 Oct; 1 : 184-191
14. Simpson JA. Myasthenia gravis : a new hypothesis. *Scot Med J* 1960 Oct; 5 : 419-486
15. Engel AG, Senta T. Histometric analysis of the ultrastructure of the neuromuscular function in myasthenia gravis and in myasthenic syndrome. *Ann NY Acad Sci* 1971 Sep 15; 183 : 46-63
16. Bender AN, Ringel SP, Engel WK, Vogel & Daniels MP. Immunoperoxidase localization of alpha bungarotoxin : a new approach to myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1976; 274 : 20-30
17. Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whithingham S, Duane DD. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia aravis, prevalence clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology* 1976 Nov; 26(11) : 1054-1059
18. Engel AG, Lambert EH, Howard FM. Immune complexes (IgG and C<sub>3</sub>) at the motor endplate in myasthenia gravis : ultrastructural and light microscopic localization and electrophysiological correlations. *Mayo Clin Proc* 1977 May; 52 (5) : 267-286
19. Simpson JA. Myasthenia gravis and myasthenic syndromes. In : Walton JN ed. *Disorders of Voluntary Muscle*. 4 th ed. Edinbergh : Churchill Livingstone. 1981. 654-655
20. Oosterhuis HJ. Studies in Myasthenia gravis. 1. A clinical study of 180 patients. *Neurol Sci* 1964 Nov-Dec; 1(6) : 512-546
21. Oosterhuis HJ. *Myasthenia gravis*. Edinburgh : Churchill Livingstone, 1984.
22. Walsh FB, Hoyt WF. *Clinical Neuro-Ophthalmology* vol II.3 rd. ed. Baltimore : William & Wilkins, 1969. 1283
23. Simpson JA. Myasthenia gravis : a personal view of pathogenesis and mechanisms, pt I & II. *Muscle Nerve* 1978; 1 : 45-56, 151-156
24. Engel AG. Myasthenia gravis and other disorders of neuromuscular transmission. In : Harrison's Principles of Internal Medicine 2. Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdard RG, Wilson JD, Martin JB, eds. New York : McGraw Hill, 1987. 2079-2081
25. Engle AG. Myasthenia gravis. In : Vinken PJ, Bruyn GW. eds. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 41. Amsterdam : North Holland Publication 1979. 2079-2081
26. Stalberg E, Sanders DB. Electrophysiological tests for neuromuscular transmission. In : Stalberg E, Young RR, eds. *Clinical Neurophysiology*. London : Butterworths, 1981.
27. Vincent A, Newsom-Davis J. An tiacetylcholine receptor antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980 Jul; 43(1) : 590-600
28. Penn As, Sctrotland DL, Rowland LP. Immunology of muscle disease. *Ass Res Nerv Dis Proc* 1971; 49 : 215-240
29. Pascuzzi RM, Johns TR. Myasthenia gravis : the patient evaluation. *Semin Neurol* 1982 Sep; 2(3) : 231-238

30. Blalock A, Mason MF, Morgan HJ, Riven SS. Myasthenia gravis and tumors of the thymic region : report of case in which the tumor was removed. *Ann Surg* 1939 Oct; 110 : 544-561
31. Blalock A. Thymectomy in treatment of myasthenia gravis : report of twenty cases. *J Thoracic Surg* 1944 Aug; 13 : 316-339
32. Jonn Tr. Treatment of myasthenia gravis by thymectomy. *Semin Neurol* 1982 Sep; 2(3) : 271-272
33. Lisak RP, Barchi RL. *Myasthenia Gravis*. Philadelphia : W.B. Saundeer., 1982.
34. Currior RD, Routh A, Hickman BT, Douglas MA. Thymus irradiation for myasthenia gravis. *Radiology* 1983 Jan; 146(1) : 199-201
35. Aquilonius S, Eckernas SA, Hartvig P, Lindstrom B, Osterman PO, Stalberg E. Clinical pharmacology of pyridostigmine and neostigmine in patients with myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983 Oct; 46(10) : 929-935
36. Pascuzzi RM, Coslett B, John TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis : report of 116 patients. *Ann Neurol* 1984 Mar; 15(3) : 291-298
37. Craven C, Reddy PK, Ringel SP, Rutherford RB. Effect of corticosteroids on the thymus in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 191 Sep-Oct; 4 (5) 425-428
38. Witte AS, Cornblath DR, Parry GJ, Lisak RP, Schats NJ. Azathioprine in the treatment of myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1984 Jun; 15(6) : 602-605
39. Pen AS. Myasthenia gravis. In : Johnson RT, ed. *Current Therapy in Neurologic Disease* 2, Toronto : B.C. Decker, 1987. 328-331
40. Hohlfeld R, Toyka KV, Besinger UA, Gerhold B, Heininger K. Myasthenia gravis : reactivation of clinical disease and of autoimmune factors after discontinuation of long-term azathioprine, *Ann Neurol* 1985 Mar; 17(3) : 238-242
41. Milner-Brown HS, Miller RG. Time plasma course of improved neuromuscular function following exchange alone and plasma exchange with prednisolone/azathioprine in myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 1982 Dec; 57(2-3) : 357-368
42. Rodnitzky RL, Bosch BP. Chronic long-interval plasma exchange in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 1984 Jul; 41(7) : 715-717
43. Seybold ME, Tsoukas C, Lindstrom J, Fong S, Vaughan J. Leukoplasmapheresis for myasthenia gravis : acetylcholine receptor antibody production. *Arch Neurol* 1982 Jul; 39(7) : 433-435
44. Cohen MS, Younger D. Aspects of the natural history of myasthenia gravis : crisis and death. *Ann N Y Acad Sci* 1981; 377 : 670-677