후천적 신경근육이음부질환 환자에 대한 접근방법

조정희

국민건강보험 일산병원 신경과

Approach to Patients with Acquired Neuromuscular Junction Diseases

Jeong Hee Cho

Department of Neurology, National Health Insurance Service Ilsan Hospital, Goyang, Korea

Neuromuscular junction (NMJ) diseases include myasthenia gravis, Lambert-Eaton myasthenic syndrome, botulism and congenital myasthenic syndromes. NMJ diseases have a wide range of clinical presentations. A common feature of these conditions is muscle weakness that predominates in certain muscle groups and fluctuates in response to effort and rest. The diagnosis of NMJ diseases is established by neurologic manifestations, serologic tests and neurophysiologic tests. The clinical presentation determines which diagnostic tests should be used in patients with these diseases. This review summarizes the approach to patients with acquired NMJ diseases.

Key Words: neuromuscular junction diseases, neurologic manifestations, serologic tests, neurophysiology

서론

신경근육이음부질환에는 중증근무력증, Lambert-Eaton 근무력증후군(Lambert-Eaton myasthenic syndrome, LEMS), 보툴리누스중독(botulism) 및 선천근무력증후군(congenital myasthenic syndrome)이 있으며, 근력이 운동이나 휴식에 따라 변동하는 특징을 갖는다.¹ 시냅스 이후질환(postsynaptic diseases)에서는 근력약화가 운동 후 더 심해지고 쉬면 호전되는 반면, 시냅스이전질환(presynaptic diseases)에서는 운동 후 근력약화가 호전되

거나 변하지 않는다.² 신경근육이음부질환은 모두 근력약화를 특징으로 하지만 근력약화의 양상, 비운동 증상의 유무, 혈청학적 검사소견, 전기생리학적 검사소견 및 치료가 다르다.³ 본문에서 후천적 신경근육이음부질환의 특징적인 임상 증상과 검사소견에 대해 살펴보고자 한다.

중증근무력증

1) 임상증상

중증근무력증은 근육을 사용하면 근력약화가 심해지고 쉬면 호전되는 양상을 특징으로 하고, 주로 오후에 증상이 더 심하다. 눈 증상은 눈꺼풀처짐과 복시로 나타나고, 숨쉬 증상은 안면마비, 발음장애, 씹기장애, 삼킴장애로 나타나고, 팔다리 증상은 주로 근위부 근육의 근력약화로 나타난다.⁴ 약 50%의 중증근무력증 환자는 눈 증상으로 시작되고 그 중 약 절반은 2년 이내에 전신 증상이 나타난다.⁵ 중

Received April 29, 2019

Revised (1st) August 24, 2019, (2nd) September 16, 2019

Accepted October 1, 2019

Corresponding Author: Jeong Hee Cho

Department of Neurology, National Health Insurance Service Ilsan Hospital, 100 Ilsan-ro, Ilsan-donggu, Goyang 10444, Korea

Tel: 82-31-900-3026, Fax: 82-31-900-0343, E-mail: jhcho.neuro@gmail.com

중증근무력증 환자의 15~20%는 기계호흡이 필요한 중증근무력증위기(myasthenic crisis)를 경험하는 데, 주로 진단 후 2년 이내에 발생한다.⁶ 중증근무력증에서 근력약화 이외의 증상은 나타나지 않기 때문에 감각증상이나 자율신경 증상은 없고 건반사도 정상이다.³ 환자에게 수분간 위를 쳐다보게 하여 눈꺼풀처짐이 나타나거나 악화되는 것을 확인할 수 있고, Quantitative Myasthenia Gravis (QMG)⁷를 이용하여 눈 증상, 숨뇌 증상, 팔다리 증상의 근육피로를 확인하고 중증도를 분류할 수 있다.

근특이티로신키나아제(muscle-specific tyrosine kinase, MuSK) 항체 양성인 중증근무력증 환자는 대부분 전신증상을 보이며 눈에만 국한되는 경우는 드물고, 숨뇌 증상과 경부신전근의 근력약화가 현저하고, 호흡위기가 조기에 빈번하게 나타난다. 얼굴, 깨물근(masseter muscle), 혀 근육의 국소적인 위축이 발생하기도 하고 중증근무력증의 전형적인 증상인 변동하는 근력약화가 없거나 미미하다.^{8,9}

2) 혈청학적 검사(Table 1)

아세틸콜린수용체(acetylcholine receptor, AChR) 항체는 기전에 따라 AChR 결합항체(binding antibody), AChR 차단항체(blocking antibody), AChR 조절항체(modulating antibody)로 분류된다.^{1,10} AChR 결합항체는 신경근육이음부에서 보체에 결합하여 보체를 활성화시켜서 시냅스이후 근육막의 손상을 유발한다.¹⁰ 이는 전신형 중증근무력증 환자의 80~85%, 안구형 중증근무력증 환자의 50~75%에서 관찰되고 방사면역측정법(radioimmunoassay, RIA)으로 측정한다.¹¹ AChR 차단항체는 AChR의 결합 부위에서 아세틸콜린과 경쟁하여 이온

채널이 활성화되고 열리는 것을 차단한다.^{10,11} 이는 전신형 중증근무력증 환자의 약 절반에서 관찰되고 AChR 결합항체가 음성인 환자의 1% 미만에서 관찰된다.¹ AChR 조절항체는 IgG1과 IgG3 분자에 의해 교차연결된(cross-linking) AChR의 내부화(internalization)로 막표면의 AChR 소실을 유발한다.^{10,11} 이는 AChR 결합항체가 음성인 환자의 3~4%에서 관찰되지만, 용혈이 되거나 세균오염이 있거나 혈청이 주위의 열에 노출되면 위양성이 될 수 있다.¹

임상적으로 중증근무력증이 의심되지만 AChR 항체가 음성일 때 MuSK 항체를 검사한다. MuSK 항체는 AChR 항체가 음성인 전신형 중증근무력증 환자의 40~50%에서 검출되고 안구형 중증근무력증 환자에서는 거의 관찰되지 않는다.⁹

AChR 항체와 MuSK 항체가 모두 음성일 때 이중혈청반응음성(double seronegative) 중증근무력증이라 하는 데, 중증근무력증 환자의 6~12%에 해당한다. 이중혈청반응음성 중증근무력증은 전기생리학적 소견과 피리도스티그민, 혈장교환술, 스테로이드, 면역억제제, 흉선절제술 등의 치료에 대한 반응이 AChR 항체 양성 중증근무력증과 비슷하다.¹²

세포기반분석(cell-based assay, CBA)으로 친화도가 낮은(low-affinity) 혹은 군집화된(clustered) AChR 항체를 측정할 수 있고 이중혈청반응음성 중증근무력증 환자의 50%에서 양성을 보인다. 이 환자들은 표준 AChR 항체 양성 환자와 유사한 임상증상을 보인다.^{12,13} 친화도가 낮은 AChR 항체에 대한 세포기반분석은 아직 임상에서 처방이 가능하지 않고 연구목적으로 시행된다.

Low density lipoprotein receptor-related protein

Table 1. Classification of Myasthenia Gravis Patients According to Autoantibody Profile²⁴

	Solubilized AChR	MuSK	LRP4	Clustered AChR
Percentage of patients	85%	~5%	~2%	~5%
Targeted populations	Early onset: F > M Late onset: F = M	Young females	Young females	Similar to solubilized AChR
Severity grade	All severity grades: ocular and generalized forms	Mainly severe form	Mainly mild form	Ocular and generalized forms
Pathogenicity	In vitro and in vivo	In vitro and in vivo	In vitro	In vitro
Isotypes	IgG1, IgG3	IgG4	IgG1	IgG1
Role of complement	Yes	No	Likely	Likely
Thymic pathology	Early onset: follicular hyperplasia Late onset: thymoma	No	?	Mild follicular hyperplasia
Correlation of Ab titer with disease grade	No	Yes	?	?

AChR: acetylcholine receptor, MuSK: muscle-specific tyrosine kinase, LRP4: low density lipoprotein receptor-related protein 4, F: female, M: male, IgG: immunoglobulin G, Ab: antibody

4 (LRP4)는 시냅스이후 근육막에 있는 단백질로 agrin의 수용체이면서 MuSK의 활성제로 AChR 기능을 유지하는데 필요하다. LRP4 항체는 이중혈청반응음성 중증근무력증 환자의 2~27%에서 발견된다. LRP4 양성 중증근무력증 환자의 대부분은 안구형이나 경증의 전신형 환자이고 MuSK 항체가 같이 발견되지 않으면 호흡부전은 드물다.^{12,13} LRP4 항체검사는 아직 임상에서 처방이 가능하지 않다.

Agrin과 cortactin 항체는 다른 자가항체와 함께 중증근무력증 환자에서 관찰될 수 있지만, 다른 표적단백질과의 기능적인 연관성은 아직 밝혀지지 않았다.¹³ Titin과 ryanodine 수용체 항체는 AChR 항체 양성 중증근무력증 환자에서 관찰되는 데, 생체 내에서 근육세포로 들어가지 않고 근력약화를 매개하지 않으므로 중증근무력증의 병인에 관여하기보다는 질병표지자로 이용될 수 있다. Titin과 ryanodine 수용체 항체는 흉선종이 동반된 중증근무력증과 만기발병 중증근무력증에서 주로 관찰되고 조기발병 중증근무력증이나 안구형 중증근무력증에서는 거의 관찰되지 않는다. ELISA를 이용한 titin 수용체 항체검사는 임상에서 처방이 가능하지만, ryanodine 수용체 항체검사는 처방이 가능하지 않다.¹³

새로운 항원의 발견과 검사의 민감도가 향상되면서 혈청 반응음성 중증근무력증 환자의 비율이 감소하였고, 자가항체 프로파일에 따라 중증근무력증을 분류하기도 한다(Table 1). 자가항체가 음성인 중증근무력증은 시냅스이후 근육막에 아직 밝혀지지 않은 항원에 대한 병인항체를 가지고 있을 가능성도 있지만, 다른 신경근육이음부 질환이나 근육병 등 다른 질환의 가능성도 있으므로 진단에 더 주의를 기울여야 한다.

3) 전기생리학적 검사(Table 2)

반복신경자극검사를 시행할 때 체온은 32~36°C로 유지하고 운동인공물(movement artifact)을 줄이기 위

해 근육을 고정시키고 최대초과자극(supramaximal stimulation)을 주는 것이 중요하다.^{3,14} 2~5 Hz의 저빈도로 5~10회 반복신경자극 후 첫째 복합근육활동전위(compound muscle action potential, CMAP)와 넷째나 다섯째 CMAP이나 가장 크기가 작은 CMAP의 진폭을 비교하여 10% 이상 감소반응(decrement)을 보이면 양성으로 판단한다. 10초간 최대자발수축(maximal voluntary contraction) 후 반복신경자극검사를 시행하면 20~50% 정도의 감소반응의 회복이 20~30초간 지속된다. 30~60초간 최대자발수축 후 반복신경자극검사를 시행하면 2~4분 후 활성화후소진(post-activation exhaustion, PAE)이 나타난다(Table 2).^{1,3,14} 반복신경자극검사는 전신형 중증근무력증에서는 약 79%의 민감도와 97%의 특이도를 보이지만, 안구형 중증근무력증에서는 29%의 민감도와 94%의 특이도를 보인다.³ 중증근무력증 환자에서 반복신경자극검사를 시행할 때 근력약화가 있는 근육을 평가하는 것이 중요하고 원위부 근육보다 근위부 근육에서의 양성률이 높다.^{3,14}

반복신경자극검사가 음성이거나 모호한 경우 단일섬유근전도(single fiber electromyography)를 시행한다. 단일섬유근전도는 특수바늘을 사용하여 동일한 운동단위에 속하는 2~3개의 근섬유로부터 발생하는 활동전위를 기록하여 섬유밀도, 지터, 차단율 평가한다.³ 단일섬유근전도는 전신형 중증근무력증에서 98%의 민감도와 98%의 특이도를 보이고 안구형 중증근무력증에서 86~97%의 민감도와 73~92%의 특이도를 보인다.³ 반복신경자극검사와 마찬가지로 근력약화가 있는 근육을 평가하는 것이 중요하다. 단일섬유근전도는 중증근무력증의 진단에 매우 예민한 검사이고 특히 안구형 중증근무력증의 진단에 도움이 되지만, 숙련된 검사자가 시행해야 하고 많은 시간이 소요되며 신경근육이음부질환 뿐만 아니라 신경병과 근육병에서도 이상소견을 보일 수 있다.¹

Table 2. Repetitive Nerve Stimulation Findings in Acquired Neuromuscular Disorders^{3,14}

	CMAP at rest	RNS 2-5 Hz, 5-10 stimuli	CMAP after 10s MVC	RNS 20-50 Hz, for 5-10 sec	RNS after 30-60s MVC
MG	Normal/reduced	> 10% decrement	Repair of decrement	No PAF	PAE, most at 2-4 min
LEMS	Reduced	> 10% decrement	PAF, > 100% increment	PAF, > 100% increment	PAE
Botulism	Normal/reduced	Variable	PAF, modest increment, last up to 20 min	PAF, modest increment, last up to 20 min	No PAE

CMAP: compound motor action potential, RNS: repetitive nerve stimulation, MCV: maximal voluntary contraction, MG: myasthenia gravis, PAF: postactivation facilitation, PAE: postactivation exhaustion, LEMS: Lambert-Eaton myasthenic syndrome

4) 약물 반응 검사

중증근무력증 환자에서 에드로포늄(edrophonium)이나 네오스티그민(neostigmine)과 같은 아세틸콜린에스테르분해효소 억제제(acetylcholine esterase inhibitor, AChE-I)를 투여한 후 근력이 호전되는 것을 관찰할 수 있는데, 에드로포늄은 현재 우리나라에서 사용할 수 없는 약제이다. 네오스티그민의 무스카린 효과에 의한 부작용을 차단하기 위해 아트로핀 0.5 mg을 수분 전에 투여하고 네오스티그민 1.5 mg을 근육주사한다. 네오스티그민의 효과는 주사 후 20분에 최대에 도달하여 1시간 정도 지속된다. 이 검사의 문제점은 위양성으로 중증근무력증 이외에도 LEMS, 보툴리누스중독, 운동신경원병, 뇌줄기신경아교종, 압박성 동맥류, 길랭-바레증후군, 말기신부전에서 양성반응이 보고되었다.¹

MuSK 항체 양성 중증근무력증 환자의 50~70%는 AChE-I 투여 후 근력이 호전되지만, 일부 환자에서는 AChE-I 투여 후 근경련과 광범위한 근섬유다발수축(fasciculations)이 나타나거나 근력약화가 심해지기도 한다. 이는 신경근육이음부의 아세틸콜린에스테르분해효소의 밀도가 현저히 감소해서 나타나는 콜린성 과민반응에 의한 것으로 생각된다.⁸

5) 기타 검사

중증근무력증 환자의 근육을 차갑게 하면 신경근육전달이 촉진되고 종판전위가 향상되어 중증근무력증의 증상이 호전될 수 있다. 얼음찜질검사(icepack test)는 얼음팩을 눈 위에 2~5분 동안 올려놓은 후 눈꺼풀처짐이나 복시가 호전되는 것을 관찰하는 검사로 중증근무력증의 진단에 있어서 90~99%의 민감도와 94~100%의 특이도를 가진다.¹

중증근무력증 환자의 10~12%에서 흥선종이 동반되므로 중증근무력증이 진단되면 흥선종을 확인하기 위해 흉부 컴퓨터단층촬영을 반드시 시행한다.¹⁵

Lambert-Eaton 근무력증후군(Lambert-Eaton myasthenic syndrome, LEMS)

1) 임상증상

LEMS는 근위부 근육의 근력약화, 자율신경장애, 건반사의 소실을 특징으로 한다.^{16,17} LEMS의 증상은 보통 서서히 진행하지만 아급성으로 발병하는 경우도 있다. 근력약화는 대부분 다리 근위부에서 시작하여 팔의 근위부

로 진행하고, 이후에 원위부 근력약화가 발생하고 눈 증상과 숨겨 증상이 나타난다.^{16,17} LEMS에서 눈 증상만 있거나 눈 근육 마비가 관찰되는 경우는 극히 드물고 호흡부전도 흔하지 않다.¹⁶⁻¹⁸ LEMS 환자의 80~96%에서 자율신경장애가 나타나고 가장 흔한 증상은 입마름이며 발기부전, 변비, 기립불안, 배뇨곤란, 건성안, 발한장애가 나타날 수 있다.^{16,17} LEMS 환자에서 건반사는 감소되거나 소실된다. 짧은 지속운동 후에 근력이 증가하고 건반사가 일시적으로 나타나는 운동후촉진(post-exercise facilitation)은 LEMS의 고유한 임상소견이다.¹⁶⁻¹⁸

2) 혈청학적 검사

LEMS 환자의 85~90%에서 P/Q형 전압작동칼슘통로(P/Q type voltage gated calcium channel, VGCC-P/Q) 항체가 관찰된다.¹⁶ VGCC-P/Q 항체검사는 LEMS에 부합하는 임상소견과 전기생리학적 특징을 갖는 환자에서 확진의 수단이 되지만, 중증근무력증 환자, LEMS가 동반되지 않은 폐암 환자, 신생물탈립 또는 비신생물탈립 소뇌변성 등에서 관찰될 수 있기 때문에^{17,19} 항체검사만으로 LEMS를 진단할 수는 없다. LEMS 환자 10~15%에서는 VGCC-P/Q 항체가 검출되지 않는데, 이는 VGCC-P/Q 항체수치가 검출되지 않을 정도로 낮거나 시냅스이전 근육막에 아직 밝혀지지 않은 항원에 대한 병인항체를 가지고 있을 가능성이 있다.¹⁷

SOX1 항체는 소세포폐암이 동반된 LEMS에서 95%의 특이도를 갖지만 민감도는 65%에 불과하다. SOX1 항체는 LEMS 환자에서 소세포폐암이 나타날 가능성을 예측하는 표지자로서의 역할을 할 수 있다.^{16,17}

3) 전기생리학적 검사(Table 2)

LEMS는 안정기에 얻은 CMAP의 진폭이 작고 2~5 Hz의 저빈도 반복신경자극 후 10% 이상의 감소반응이 나타난다. 10초간 최대자발수축 후 신경자극을 시행하거나, 20~50 Hz의 고빈도 반복신경자극을 5~10초간 시행하면 안정기의 기본진폭에 비해 진폭이 100% 이상 증가하는 활성화후촉진(post-activation facilitation, PAF)이 나타나고 20~30초간 지속된다(Table 2).^{3,16,18} PAF를 100% 이상의 증가반응으로 정의하면 LEMS 진단의 민감도는 85%, 특이도는 100%이지만 PAF를 60% 이상의 증가반응으로 정의할 경우 민감도는 97%, 특이도는 99%로 LEMS 진단의 민감도가 향상되므로 PAF 기준으로 60%를 제시하기도 한다.²⁰

LEMS는 근위부 근육의 근력약화가 특징이지만 반복신경자극검사의 이상소견은 원위부 근육과 근위부 근육에서 모두 관찰된다. LEMS의 특징적인 전기생리학적 이상을 보이는 가장 민감한 근육은 새끼별립근(abductor digiti minimi), 짧은엄지별립근(abductor pollicis brevis), 팔꿈치근(anconeus)으로 LEMS 진단을 위해서 새끼별립근이나 짧은엄지별립근에서 반복신경자극검사를 시행하는 것으로도 충분하다는 의견도 있다.¹⁶

중증근무력증과 마찬가지로 LEMS에서도 단일섬유근전도에서 비정상적인 지터와 차단이 나타난다.^{14,16,18} 그리고 LEMS 환자에서 신생물말림증후군으로 인해 감각신경병이 동반되는 경우도 있다.³

4) 기타 검사

LEMS 환자의 50~60%는 소세포폐암이 동반되므로, LEMS가 진단되면 흉부 컴퓨터단층촬영이나 양전자방출단층촬영을 시행하여 악성종양 유무를 확인해야 한다. 암검진은 3~6개월마다 적어도 2년동안 시행한다.^{16,17}

보툴리누스중독(Botulism)

보툴리누스균은 토양과 수계에 널리 분포하는 그람양성의 혐기성 세균이다. 보툴리누스중독은 독소에 노출되는 경로에 따라 식품유래 보툴리누스중독(food-borne botulism), 유아 보툴리누스중독(infant botulism), 상처 보툴리누스중독(wound botulism), 흡입 보툴리누스중독(inhalational botulism)으로 구분된다.^{21,22} 식품유래 보툴리누스중독은 저장식품의 혐기상태에서 균이 증식하여 만들어진 독소가 있는 음식을 섭취할 때 발생하고, 대부분 통조림 음식이나 발효된 생선류 등 장시간 보관된 음식물이 원인이 된다. 유아 보툴리누스중독은 장내 정상 미생물총이 형성되지 않은 1세 미만의 영아들이 꿀과 같은 음식물이나 카펫과 같은 생활환경에서 보툴리눔 포자에 노출되고, 장에서 포자가 집락을 형성하고 독소를 생산하여 발생하는 것으로 생각된다. 상처 보툴리누스중독은 상처를 통해 감염된 보툴리누스균의 포자에서 독소가 생성되어 발생하고, 헤로인과 같은 마약의 피하주사 후에 생긴 상처에서 발생할 수 있다. 흡입 보툴리누스중독은 생물테러나 생물학전 같은 의도적인 살포에 의해 발생한다.^{21,22}

1) 임상증상

보툴리누스중독은 급성으로 발병하여 빠르게 진행된다. 안면마비, 발음장애, 씹기장애, 삼킴장애, 눈꺼풀처짐, 안구움직임 장애가 나타나고 하행하는 근력약화와 자율신경장애가 특징으로 호흡부전이 발생하기도 한다. 일반적으로 동공이 확장되어 있고 빛과 조절(accommodation)에 대한 동공반응이 약하다. 자율신경증상이 흔하고 기립저혈압, 변비, 땀감소, 입마름, 소변정체가 나타난다.^{18,22} 식품유래 보툴리누스중독은 메스꺼움, 구토, 변비 등의 위장증상으로 시작하는 경우가 많다.^{18,22} 건반사는 대부분 정상이나 심한 경우 감소할 수 있다.

2) 균 배양검사와 독소 검사

보툴리누스균은 정상인의 장에서도 서식할 수 있기 때문에 대변이나 직장 도말에서 균이 자란다고 보툴리누스중독을 진단할 수는 없다. 의심되는 음식에서 10^5 /g 이상의 균이 자라거나 대변에서 10^6 /g 이상의 균이 동정되면 진단적 가치가 있다. 또한 의심되는 음식이나 환자의 대변에서 보툴리누스 독소 검사를 시행할 수도 있다.²³

3) 전기생리학적 검사(Table 2)

보툴리누스중독은 안정기의 CMAP의 진폭은 작지만 LEMS처럼 심하지 않고 저빈도의 반복신경자극 후 감소반응은 드물게 나타난다. 10초간 최대자발수축 후 신경자극을 시행하거나, 고빈도의 반복신경자극을 시행하면 PAF가 나타나지만 LEMS처럼 현저하지 않고 30~100%의 증가반응을 보이고 최대 40분까지 지속된다(Table 2).^{3,14,18} 단일섬유근전도에서 비정상적인 지터와 차단이 나타나고^{14,18} 근전도검사에서도 비정상적인 자발전위와 짧은 지속기간의 다상운동단위전위가 관찰된다.³

결론

운동이나 휴식에 따라 변동하는 근력약화는 신경근육이 음부질환의 특징적인 임상양상이지만 각 질환에서의 근력약화의 특징이 다르고 눈증상, 자율신경증상, 건반사의 변화에도 차이가 있다. 임상적인 특징을 숙지하여 추가적인 혈청학적 검사, 전기생리학적 검사, 영상검사를 통해 신경근육음부질환의 진단과 치료계획을 세운다. 특히 중증근무력증과 LEMS에서는 흉선종양이나 폐암에 대한 평가가 필수이다.

중증근무력증에서 새로운 항체의 발견으로 신경근육이음부질환 특히 중증근무력증의 진단과정과 분류체계에 많은 변화가 있었고 이는 치료에 대한 반응도 이해할 수 있는 근거가 되었다. 향후 혈청음성 중증근무력증과 LEMS에서 병인이 되는 항체가 발견되어 치료에도 도움이 되길 기대한다.

References

- Meriggioli MN, Sanders DB: Advances in the diagnosis of neuromuscular junction disorders. *Am J Phys Med Rehabil* 2005; 84: 627-638
- Ha JC, Richman DP: Myasthenia gravis and related disorders: pathology and molecular pathogenesis. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852: 651-657
- Liang CL, Han S: Neuromuscular Junction Disorders. *Pm R* 2013; 5: S81-88
- Verschuuren JJ, Palace J, Gilhus NE: Clinical aspects of myasthenia explained. *Autoimmunity* 2010; 43: 344-352
- Smith SV, Lee AG: Update on Ocular Myasthenia Gravis. *Neurol Clin* 2017; 35: 115-123
- Hehir MK, Silvestri NJ: Generalized Myasthenia Gravis: Classification, Clinical Presentation, Natural History, and Epidemiology. *Neurol Clin* 2018; 36: 253-260
- Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keeseey JC, Penn AS, et al: Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* 2000; 55: 16-23
- Evoli A, Padua L: Diagnosis and therapy of myasthenia gravis with antibodies to muscle-specific kinase. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 931-935
- Morren J, Li Y: Myasthenia gravis with muscle-specific tyrosine kinase antibodies: a narrative review. *Muscle Nerve* 2018; 58: 344-358
- Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ: Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest* 2006; 116: 2843-2854
- Meriggioli MN, Sanders DB: Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis? *Expert Rev Clin Immunol* 2012; 8: 427-438
- Evoli A: Myasthenia gravis: new developments in research and treatment. *Curr Opin Neurol* 2017; 30: 464-470
- Gilhus NE, Verschuuren JJ: Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2015; 14: 1023-1036
- Howard JF Jr: Electrodiagnosis of Disorders of Neuromuscular Transmission. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2013; 24: 169-192
- Priola AM, Priola SM: Imaging of thymus in myasthenia gravis: from thymic hyperplasia to thymic tumor. *Clin Radiol* 2014; 69: e230-245
- Kesner VG, Oh SJ, Dimachkie M, Barohn RJ: Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Neurol Clin* 2018; 36: 379-394
- Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ: Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2011; 10: 1098-1107
- Gable KL, Massey JM: Presynaptic Disorders: Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome and Botulism. *Semin Neurol* 2015; 35: 340-346
- Bekircan-Kurt CE, Derle Çiftçi E, Kurne AT, Anlar B: Voltage gated calcium channel antibody-related neurological diseases. *World J Clin Cases* 2015; 3: 293-300
- Oh SJ: Distinguishing Features of the Repetitive Nerve Stimulation Test Between Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome and Myasthenia Gravis, 50-Year Reappraisal. *J Clin Neuromuscul Dis* 2017; 19: 66-75
- Lindström M, Korkeala H: Laboratory diagnostics of botulism. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 298-314
- Carrillo-Marquez MA: Botulism. *Pediatr Rev* 2016; 37: 183-192
- Ryu CB, Lee MS: Food poisoning. *J Korean Med Assoc* 2011; 54: 617-626
- Berrih-Aknin S, Frenkian-Cuvelier M, Eymard B: Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. *J Autoimmun* 2014; 48-49: 143-148