

## ГЕНЕТИКА

УДК : 616.74 - 009 : 575

### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МИАСТЕНИИ (ОБЗОР)

Исмаилов Д.А., Мубараков Ш.Р., Мирджалалов У.У., Туропов Х.Р.  
Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи

#### ХУЛОСА

Миастения гравис - бу нерв-мушак синапсларнинг сурункали аутоиммун касаллиги бўлиб унинг асосий клиник кўриниши мушакларнинг кучсизлигидир. Миастения гравис барча ёшдаги одамларда учрашиши мумкин бўлсада, бу касаллик «ёш аёллар ва кекса эркакларнинг касаллиги» деб ҳисобланади. Миастения гравис касаллиги патогенезида генетик омил муҳим рол ўйнайди. Инсон лейкоцитлар антигени (HLA) локуси касаллик ривожланишида асосий хавф омил бўлиб қолмоқда. GWAS тадқиқоти маълумотларига кўра PTPN22, TNIP1 ва CTLA4 генларидаги мутациялар ушбу касалликни келтириб чиқарувчи сабаблардан бири эканлигини исботладилар.

**Калит сўзлар:** миастения гравис, ацетилхолин, мушак-специфик тирозинкиназа, мушак заифлиги.

Миастения Гравис (МГ) является наиболее частым расстройством нервной системы с очень полиморфной клинической картиной, проявляющейся преимущественно, как следует из этимологии («mys» означает «мышца», «asthenia» означает «слабость»), мышечной слабостью и утомляемостью [10]. МГ представляет собой самую многочисленную группу расстройств опорно-двигательного аппарата и возникает в результате нарушения нервно-мышечной передачи [20]. Учитывая его патогенетический механизм и специфическое анатомическое расположение, МГ стала как прототипом аутоиммунных расстройств, так и моделью для понимания синаптической функции [30]. Это аутоиммунное В-клеточно-опосредованное заболевание, которое коррелирует с наличием антител, направленных против ацетилхолинового рецептора (AChR), мышечной тирозинкиназы (MuSK), связанного с липопротеинами белка 4 (LRP4), белков Грин, Титина и Рианодина в постсинаптической мембране нервно-мышечного синапса [30]. Пациенты с МГ могут быть разделены на подтипы. Подтипы, основанные на клинической картине и серопозитивности, включают МГ с ранним началом, МГ с поздним началом, МГ вследствие тимомы, МГ вследствие антител к AChR, MuSK, LRP4 и глазная форма МГ [19].

#### Эпидемиология МГ

В зависимости от географического положения

#### SUMMARY

Myasthenia gravis is a chronic autoimmune disease of neuromuscular synapses with muscle weakness as the main clinical manifestation. Myasthenia gravis affects people all ages but it is considered as a “disease of young women and older men.” Genetic factors are actual in pathogenesis of myasthenia gravis. The human leukocyte antigen (HLA) locus remains the most closely related risk factor of development. GWAS trail has shown that mutations in the PTPN22, TNIP1, CTLA4 genes play an important role in the development of myasthenia gravis.

**Keywords:** myasthenia gravis, acetylcholine, muscle-specific tyrosinekinase, gene mutations.

распространенность МГ колеблется от 1,5 до 17,9 [10], или от 2,2 до 36,7 случаев на 100 000 населения. Это указывает на то, что, по оценкам, в Европе насчитывается от 56 000 до 123 000 пациентов [42], а в Соединенных Штатах Америки – 60 000 [48].

В последние десятилетия наблюдается дальнейший устойчивый рост заболеваемости МГ [2]. Причина этого – увеличение продолжительности жизни, старение населения, а также улучшение диагностики [7,45].

В настоящее время смертность от этого заболевания составляет 5-9% [24], общая госпитальная смертность составляет 2,2%, а при миастеническом кризе – 4,7%. Наиболее важными предикторами смерти являются возраст и дыхательная недостаточность [1]. Уровень смертности среди мужчин несколько выше (14%), чем среди женщин (11%) [24]. Основной или сопутствующей причиной смерти среди пациентов с МГ являются заболевания дыхательных путей, такие как пневмония и грипп. [44].

#### Роль этнического происхождения в развитии МГ

Определенное расовое или этническое происхождение может влиять на проявление и течение МГ. Например, возраст начала заболевания у кавказцев выше, чем у некавказцев [46]. Кроме того, МГ у женского пола превалирует среди испаноязычных, азиатских и афроамериканских этнических групп по срав-

нению с европеоидами [46].

Сообщалось, что уровень заболеваемости МГ был выше у афроамериканских женщин (0,01 на 1000 населения в год) по сравнению с белыми женщинами [1], вероятно, из-за предрасположенности афроамериканцев к развитию аутоиммунных заболеваний [46]. Также наблюдается более высокая заболеваемость глазной формой МГ среди чернокожих мужчин и женщин [47], в то время как у белых женщин наблюдаются более высокие показатели генерализованной формы МГ [46].

В Южной Африке было проведено многорасовое исследование [26], показавшее, что у чернокожих лиц коренного африканского происхождения вероятность развития глазной формы МГ была выше, чем у белых. У белых лиц чаще, чем у чернокожих, развивалась тяжелая генерализованная форма МГ, которая была резистентной к терапии и характеризовалась частыми повторяющимися миастеническими кризами [26].

Среди жителей Азии выявляется большее количество случаев раннего развития миастении, чаще всего глазной формы [30] среди детского (0 - 4 года) и юношеского контингента [38]. Эта эпидемиологическая особенность была связана с мутацией гена HLA-Bw46 и DR9 [30]. У 50% пациентов с ювенильной формой МГ в азиатских популяциях диагностируются антитела к AChR [37].

В японском эпидемиологическом исследовании [38] у 80,6% детей в группе с младенческим началом заболевания МГ была выявлена глазная форма, по сравнению с 14-30% в Европе и Северной Америке. Аналогичная высокая частота глазной формы МГ в юношеском возрасте отмечена в китайской популяции, что указывает на особый иммунологический механизм [38].

Поздний пик МГ менее выражен у пациентов в Японии, Индии и Китае [30]. У значительной доли пациентов из Азии наблюдается более высокий уровень МГ вследствие антител к MuSK [7].

Этнические эпидемиологические особенности были также изучены в когорте евреев-ашкенази и неашкенази из-за их разного происхождения [3]. Еврей-ашкенази происходили из Европы, в то время как еврей-неашкинази происходили из Ближнего Востока и Северной Африки, имея более разнообразную родословную. Результаты показали более высокую частоту глазной формы МГ в группе евреев-ашкинази [3].

Исследования мигрирующих популяций полезны для изучения генетических и экологических аспектов многофакторных заболеваний. В исследовании, проведенном в Норвегии и Нидерландах, была предпринята попытка определить эпидемиологические характеристики МГ у иммигрантов по сравнению с местными пациентами [8]. Исследование показало, что у азиатских иммигрантов чаще встречается МГ вследствие антител к MuSK и опухоли с тимомой, по сравнению с другими расовыми типами, что указывает на то, что эти пациенты привносят генетиче-

ские элементы или особенности образа жизни, приобретенные до миграции, которые поддерживают их особый фенотип.

#### **Возраст и пол**

МГ поражает людей всех возрастов, но считается “болезнью молодых женщин и пожилых мужчин”. Самый ранний возраст начала заболевания, о котором сообщалось, составляет 1 год [56], в то время как самый поздний возраст начала заболевания - 98 лет [30]. Наблюдается тенденция увеличения МГ с поздним началом в западноевропейских странах [38] и странах Азии [35] за последние 30 лет. Число пациентов с МГ в возрасте 50 лет и старше увеличилось в 1,5 раза, в то время как число пациентов в возрасте 65 лет и более увеличилось в 2,3 раза [38]. Это увеличение, вероятно, связано с улучшением распознавания заболевания и улучшением диагностических тестов. Однако это также может свидетельствовать об отличных иммунологических условиях у пожилых людей или о том, что могут быть задействованы факторы окружающей среды.

Наиболее распространенный возраст начала заболевания - от 20 до 39 лет у женщин [6] и от 50 до 70 лет у мужчин [30]. Возрастная кривая начала заболевания у женщин постоянно бимодальна, с ранним началом и поздним пиком, а у мужчин, как правило, наблюдается только один поздний пик. Причина такого распределения не давала покоя исследователям в течение многих лет. Пол является решающим фактором эпидемиологического риска развития аутоиммунных заболеваний, учитывая, что иммунная система подвержена половому диморфизму [14]. Многие аутоиммунные заболевания, в том числе МГ, чаще встречаются у женщин, чем у мужчин. При раннем проявлении МГ соотношение женщин и мужчин составляет 3:1 [33]. Эти наблюдения поднимают вопрос об эстрогенах как медиаторах половых различий в аутоиммунитете [16].

Приобретенная форма МГ может впервые проявиться во время беременности [30]. Беременность по-разному влияет на течение заболевания; у 41% пациенток может наблюдаться обострение, у 29% - наступает ремиссия, а в 30% случаев никаких изменений в течении заболевания не наблюдается [4]. Кроме того, женщины часто описывают ухудшение симптомов перед менструацией, когда уровень прогестерона снижается [31].

Гиперплазия вилочковой железы поражает пациенток женского пола (соотношение 9:1) в течение фертильного периода их жизни [41]. Рецепторы эстрогена экспрессируются на эпителиальных клетках вилочковой железы и тимоцитах [33]. На тимоцитах и Т-клетках была обнаружена повышенная экспрессия рецепторов эстрогена из мононуклеарных клеток периферической крови у пациентов с МГ [41]. Возможно, В-клетки пациентов с МГ проявляют аномальную реактивность на эстрогены и усиленный В-клеточный ответ [41].

Андрогены подавляют как Т-клеточный, так и В-клеточный иммунные реакции, что приводит к подавлению экспрессии заболевания и служит защитным фактором [14]. Одномодальное распределение среди мужчин может быть объяснено возрастным снижением уровня тестостерона [66]; однако это также может быть случайным.

#### **Генетика миастении**

МГ не является моноэтиологическим заболеванием [11, 61]. Эпидемиологические исследования показали структуру заболеваемости, при этом в ранние сроки (до 40 лет) заболевают преимущественно женщины, в поздние сроки - в основном мужчины [53, 57, 61]. Лица пожилого возраста имеют повышенный риск развития МГ.

Генетические факторы способствуют предрасположенности к развитию миастении. Выявленный более 30 лет назад локус человеческого лейкоцитарного антигена (HLA - human leukocyte antigen) остается наиболее тесно связанным фактором риска развития этого заболевания [9, 49, 61]. В ходе многоцентрового исследования GWAS (Genome-Wide Association Study), в котором приняли участие 649 пациентов с ранним началом МГ из скандинавских стран, Великобритании, Франции, Нидерландов, Германии и США, были выявлены мутации в генах RPTN22 (protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 22) и TNIP-1 (TNFAIP3 interacting protein 1) [23]. Ген CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), также ранее был предложен в качестве фактора предрасположенности к миастении на основе исследований генов-кандидатов [63]. Кроме того, пациенты с МГ часто имеют в собственном или семейном анамнезе другие аутоиммунные заболевания, в первую очередь аутоиммунные заболевания щитовидной железы, ревматоидный артрит и сахарный диабет 1 типа [13, 59], хотя генетическая основа, лежащая в основе этой предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям, неизвестна. Около 5% пациентов сообщают о наличии в семейном анамнезе тяжелой миастении, которая обычно передается по аутосомно-доминантному типу наследования [49, 58].

По современным данным механизмы нарушения толерантности к аутоантигенам связывают с изменениями экспрессии аутоантигенов, вызванными воздействием повреждающих факторов, а также генетическими особенностями. Многие генетические факторы влияют на предрасположенность и начало заболевания [12, 22]. Известно, что отсутствие иммунного ответа на собственные антигены является следствием формирования иммунологической толерантности на определенном этапе индивидуального развития. Существуют как активные, так и пассивные механизмы формирования ауто толерантности. Пассивные механизмы – игнорирование аутоантигенов иммунной системой, обусловленное их низкой концентрацией, либо изоляцией от нее. Активные включают в себя элиминацию аутоспецифических

клонов, исправление генов ауторецепторов, индукцию анергии аутоспецифических клонов, подавление иммунного ответа регуляторными клетками. На сегодняшний день ведется поиск новых генов-кандидатов, принимающих участие в патогенезе заболевания [11, 12, 32]. Более тридцати лет назад идентифицированы гены HLA-системы, которые связывают с повышенным риском развития миастении [25, 29]. Во время исследований, проведенных в последнее десятилетие, выделены такие гены, как ген протенин-тирозинфосфатазы нерецепторный тип 22 (RTPN22), TNFAIP3 – ген взаимодействующих белков 1 (TNIP1), ген цитотоксического Т-лимфоцита ассоциированного белка 4 (CTLA4), а также ряд других генов [12, 15, 34]. У больных детского возраста также выявлена взаимосвязь с указанными генами [27]. Этот факт может стать аргументом в пользу теории единых генетических механизмов формирования нарушений нервно-мышечной передачи.

Считается, что связь миастении с рядом других аутоиммунных заболеваний в последнее время становится более очевидной, у многих пациентов часто имеется отягощенный анамнез, или семейный анамнез по ряду других заболеваний, наиболее часто упоминается о связи миастении с аутоиммунным тиреоидитом, ревматоидным артритом, сахарным диабетом 1 типа [18, 39]. По данным разных авторов, у больных молодого возраста наиболее часто миастения ассоциирована с генами RPTN22 (ген, кодирующий тирозинфосфатазу, его дефект приводит к повышению аутореактивности), HLA и TNFAIP3 [33]. Ключевыми генами, принимающими участие в развитии миастении, являются IRF5 (ген регуляторного фактора интерферона-5), TNFAIP3 (ген предрасположенности ФНО- $\alpha$ -индуцированный белок 3, также известный как A20), и ген интерлейкина-10 (IL10); гены TNFSRF11 и CTLA4, из-за их регулирующей функции, имеют связь с миастенией пожилых. Поэтому целесообразно изучение в развитии миастении роли генов, относящихся не только к HLA системе [12, 25].

Распространенность семейных и монозиготных пациентов помогла объяснить роль наследственных факторов в патогенезе. Частота случаев семейного МГ у пациентов в целом составляет приблизительно 3-4% [40, 52], а совпадение между монозиготными близнецами МГ составляет приблизительно 35% [50], оба этих показателя превышают распространенность до 15-25/100 000 населения в общей популяции. Основываясь на этих результатах, можно предположить, что генетические факторы, вероятно, влияют на развитие МГ. Однако совпадение только в 35% случаев у монозиготных близнецов с МГ [36, 50].

Гены человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) всегда тесно связаны со многими аутоиммунными заболеваниями [28, 62]. Сообщалось, что гаплотип AN8.1 связан с ранним началом заболевания МГ у европеоидной популяции [60]. Общегеномное

исследование, проведенное в Турции, показало, что HLA-B\*08:01 и HLA-C\*07:01 связаны с ранним началом МГ вследствие антител к AChR; HLA-DQA1 и HLA-DQB1 связаны с поздним началом МГ вследствие антител к AChR; и HLA-DQB1\*05:02 связан с МГ вследствие антител к MuSK [54]. Однако другое североамериканское и итальянское исследование выявило связь между HLA-DQA1 и обоими подтипами через различные варианты [51]. Согласно двум исследованиям, проведенным в Китае, гаплотип DQ9 и аллели HLA-DRB1\*09 чаще встречаются в популяции южных ханьцев с глазной формой МГ и в популяции северных ханьцев с МГ, чем в контрольной группе, соответственно [67, 65]. Несколько исследований, проведенные в разных популяциях, в совокупности выявили ассоциацию аллелей DQ\*5 с MuSK-MG [5, 17, 29, 43]. Кроме того, были также идентифицированы некоторые ассоциированные локусы, отличные от HLA, такие как цитотоксический белок 4, ассоциированный с Т-лимфоцитами, суперсемейство рецепторов фактора некроза опухоли 11A (TNFRSF11A), нерецепторная протеинтирозинфосфатаза 22-го типа (PTPN22), индуцированный фактор некроза опухоли альфа белок 3-взаимодействующий белок 1 (TNIP1) и активатор рецептора лиганда ядерного фактора kB [23, 51, 55]. Наконец, было обнаружено, что полиморфизмы в генах CHRNA1 и CHRND, кодирующих субъединицы AChR, повышают риск развития МГ [21, 64] из-за возможной aberrантной структуры AChR, способствующая развитию аутоиммунных заболеваний.

Таким образом, на сегодняшний день генетические аспекты миастении представляют большой интерес у врачей неврологов. Дальнейшее изучение генетических механизмов патогенеза данного заболевания позволит разработать патогенетически обоснованный подход в диагностике и лечении миастении.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Alshekhlee A., Miles J.D., Katirji B., Preston D.C., Kaminski H.J. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. *Neurology*. 2009;72(18):1548–1554.
2. Andersen J.B., Heldal A.T., Engeland A., Gilhus N.E. Myasthenia gravis epidemiology in a national cohort; combining multiple disease registries. *Acta Neurol Scand*. 2014;129(S198):26–31.
3. Asmail A., Kesler A., Drory V.E., Kolb H., Karni A. Effect of ethnic origin and gender on the clinical manifestations of myasthenia gravis among the Jewish population in Israel. *J Neuroimmunol*. 2017;307:47–52.
4. Avidan N., Le Panse R., Berrih-Aknin S., Miller A.. Genetic basis of myasthenia gravis - A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2014;52:146–153.
5. Bartoccioni E., Scuderi F., Augugliaro A., Chiatamone R.S., Sauchelli D., Alboino P., et al. HLA class II allele analysis in MuSK-positive myasthenia gravis suggests a role for DQ5. *Neurology* (2009) 72:195–197. doi:10.1212/01.wnl.0000339103.08830.86
6. Beghi E., Antozzi C., Batocchi A.P., Cornelio F., Cosi V., Evoli A., et al. Prognosis of myasthenia gravis: A multicenter follow-up study of 844 patients. *J Neurol Sci*. 1991;106(2):213–220.
7. Bettini M., Chaves M., Cristiano E., Pagotto V., Perez L., Giunta D. et al. Incidence of Autoimmune Myasthenia Gravis in a Health Maintenance Organization in Buenos Aires, Argentina. *Neuroepidemiology*. 2017;48(3–4):119–123.
8. Boldingh M.I., Maniaol A., Brunborg C., Dekker L., Lipka A., Niks E.H., Tallaksen C. Prevalence and clinical aspects of immigrants with Myasthenia Gravis in northern Europe. *Muscle Nerve*. 2017;55(6):819–827.
9. Carlsson B., Wallin J., Pirskanen R., Matell G., Smith C.I. Different HLA DR-DQ associations in subgroups of idiopathic myasthenia gravis. *Immunogenetics*. 1990;31(5–6):285–292.
10. Carr A.S., Cardwell C.R., McCarron P.O., McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol*. 2010;10.
11. Cavalcante P., Bernasconi P., Mantegazza R. Autoimmune mechanisms in myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol*. 2012;25(5):621–629.
12. Cavalcante P., Cufi P., Mantegazza R. et al. Etiology of myasthenia gravis: Innate immunity signature in pathological thymus. *J Autoimmun. Rev*. 2013; 12: 863–874. doi:10.1016/j.autrev.2013.03.010.
13. Christensen P.B., Jensen T.S., Tsiropoulos I. et al. Associated autoimmune diseases in myasthenia gravis: a population-based study. *Acta Neurol Scand*. 1995;91(3):192–195
14. Da Silva J.A.P. Sex hormones and glucocorticoids: Interactions with the immune system. Vol. 876, *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1999. p. 102–118.
15. Dalakas M.C. Biologics and other novel approaches and new therapeutic options in myasthenia gravis: a view to the future. *Ann. N.Y. Acad.Sci* 2012; 1274: 168.
16. Delpy L., Douin-Echinard V., Garidou L., Bruand C., Saoudi A., Guéry J-C. Estrogen Enhances Susceptibility to Experimental Autoimmune Myasthenia Gravis by Promoting Type 1-Polarized Immune Responses. *J Immunol*. 2005;175(8):5050–5057.
17. Ehsan S., Amirzargar A., Yekaninejad M.S., Mahmoudi M., Mehravar S., Moradi B., et al. Association of HLA class II (DRB1, DQA1, DQB1) alleles and haplotypes with myasthenia gravis and its subgroups in the Iranian population. *J Neurol Sci* (2015) 359:335–42. doi:10.1016/j.jns.2015.11.021
18. Ge Y., Onengut-Gumuscu S., Quinlan A.R. et al. Targeted Deep Sequencing in Multiple-Affected Sibships of European Ancestry Identifies Rare

- Deleterious Variants in PTPN22 That Confer Risk for Type 1. *J. Diabetes*. 2016; 65(3): 794–802. doi: 10.2337/db15-0322
19. Gilhus N.E., Verschuuren J.J. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol*. 2015;14(10):1023–1036.
20. Gilhus N.E. Autoimmune myasthenia gravis. 2009;9(3):351–8.
21. Giraud M., Eymard B., Tranchant C., Gajdos P., Garchon H.J. Association of the gene encoding the delta-subunit of the muscle acetylcholine receptor (CHRND) with acquired autoimmune myasthenia gravis. *Genes Immun* (2004) 5:80–3. doi:10.1038/sj.gene.6364041.
22. Giraud M., Vandiedonck C., Garchon H.J. Genetic factors in autoimmune myasthenia gravis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2008; 1132: 180–192.
23. Gregersen P.K., Kosoy R., Lee A.T. et al. Risk for myasthenia gravis maps to a (151) Pro→Ala change in TNIP1 and to human leukocyte antigen-B\*08. *Ann Neurol*. 2012;72(6):927–935
24. Grob D., Brunner N., Namba T., Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle and Nerve*. 2008;37(2):141–149.
25. Hamza T.H., Zabetian C.P., Tenesa A. et al. Common genetic variation in the HLA region is associated with late-onset sporadic Parkinson’s disease. *Nat. Genet.* 2010; 42(9): 781–785.
26. Heckmann J.M., Owen E.P., Little F. Myasthenia gravis in South Africans: Racial differences in clinical manifestations. *Neuromuscul Disord*. 2007;17(11–12):929–934.
27. Hong Y., Skeie G.O., Zisimopoulou P. et al. Juvenile-onset myasthenia gravis: autoantibody status, clinical characteristics and genetic polymorphisms. *Journal of Neurology*. 2017; 264(5): 955–62. doi: 10.1007/s00415-017-8478-z
28. Jones E.Y., Fugger L., Strominger J.L., Siebold C. MHC class II proteins and disease: a structural perspective. *Nat Rev Immunol* (2006) 6:271–82. doi:10.1038/nri1805
29. Kanai T., Uzawa A., Kawaguchi N. et al. HLA-DRB1\*14 and DQB1\*05 are associated with Japanese anti-MuSK antibody-positive myasthenia gravis patients. *J. Neurol. Sci.* 2016; 363: 116–118.
30. Keeseey J.C. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. *Muscle and Nerve*. 2004; 29(4):484–505.
31. Leker R.R., Karni A., Abramsky O. Exacerbation of myasthenia gravis during the menstrual period. *J Neurol Sci.* 1998;156(1):107–111.
32. Li H.F., Hong Y., Zhang X. et al. Gene Polymorphisms for both autoantigen and immune-modulating proteins are associated with the susceptibility of autoimmune myasthenia gravis. *Mol. Neurobiol.* 2016; 54(6): 4771–4780. doi: 10.1007/s12035-016-0024-y
33. Lopomo A., Berrih-Aknin S. Autoimmune thyroiditis and myasthenia gravis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8(JUL):1–8.
34. Maniaol A.H., Elsaï A., Lorentzen A.R. et al. Late onset myasthenia gravis is associated with HLA DRB1\*15:01 in the Norwegian population. *PLoS One*. 2012; 7(5): 36603.
35. Matsui N., Nakane S., Nakagawa Y., Kondo K., Mitsui T., Matsumoto T. et al. Increasing incidence of elderly onset patients with myasthenia gravis in a local area of Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(10):1168–1171.
36. McAlpine D. Familial neuromyelitis optica: its occurrence in identical twins. *Brain* (1938) 61:430–48. doi:10.1093/brain/61.4.430.
37. Meyer A., Levy Y. Chapter 33: Geoepidemiology of myasthenia gravis. *Autoimmun Rev.* 2010;9(5):A383–386.
38. Murai H., Yamashita N., Watanabe M., Nomura Y., Motomura M., Yoshikawa H. et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. *J Neurol Sci.* 2011;305(1–2):97–102.
39. Nabi G., Akhter N., Wahid M. et al. Meta-analysis reveals PTPN22 1858C/T polymorphism confers susceptibility to rheumatoid arthritis in Caucasian but not in Asian population. *J. Autoimmun.* 2016; 49(3): 197–210. doi: 10.3109/08916934.2015.1134514.
40. Namba T., Brunner N.G., Brown S.B., Muguruma M., Grob D. Familial myasthenia gravis. Report of 27 patients in 12 families and review of 164 patients in 73 families. *Arch Neurol* (1971) 25:49–60. doi:10.1001/archneur.1971.00490010059009.
41. Nancy P., Berrih-Aknin S. Differential estrogen receptor expression in autoimmune myasthenia gravis. *Endocrinology*. 2005;146(5):2345–2353.
42. Nel M., Heckmann J.M. Myasthenia Gravis and Related Disorders. *Myasthenia Gravis Relat Disord*. 2018.
43. Niks E.H., Kuks J.B., Roep B.O., Haasnoot G.W., Verduijn W., Ballieux B.E. et al. Strong association of MuSK antibody-positive myasthenia gravis and HLA-DR14-DQ5. *Neurology* (2006) 66:1772–4. doi:10.1212/01.wnl.0000218159.79769.5c
44. Owe J.F., Daltveit A.K., Gilhus N.E. Causes of death among patients with myasthenia gravis in Norway between 1951 and 2001. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(2):203–207.
45. Park S.Y., Lee J.Y., Lim N.G., Hong Y.H. Incidence and prevalence of myasthenia gravis in Korea: A population-based study using the national health insurance claims database. *J Clin Neurol*. 2016;12(3):340–344.
46. Peragallo J.H., Bitrian E., Kupersmith M.J., Zimprich F., Whittaker T.J., Lee M.S. et al. Relationship between age, gender, and race in patients presenting with myasthenia gravis with only ocular manifestations. *J Neuro-Ophthalmology*. 2016;36(1):29–32.
47. Phillips L.H., Torner J.C., Anderson M.S., Cox G.M. The epidemiology of myasthenia gravis in central

- and western Virginia. *Neurology*. 1992;42(10):1888–1893.
48. Phillips L.H. The epidemiology of myasthenia gravis. *Semin Neurol*. 2004;24(1):17–20.
  49. Pirskanen R. Genetic aspects in myasthenia gravis: a family study of 264 Finnish patients. *Acta Neurol Scand*. 1977;56(5):365–388.
  50. Ramanujam R., Pirskanen R., Ramanujam S., Hammarström L. Utilizing twins concordance rates to infer the predisposition to myasthenia gravis. *Twin Res Hum Genet* (2011) 14:129–36. doi:10.1375/twin.14.2.129.
  51. Renton A.E., Pliner H.A., Provenzano C., Evoli A., Ricciardi R., Nalls M.A., et al. A genome-wide association study of myasthenia gravis. *JAMA Neurol* (2015) 72:396–404. doi:10.1001/jamaneurol.2014.4103.
  52. Salvado M., Canela M., Ponseti J.M., Lorenzo L., Garcia C., Cazorla S., et al. Study of the prevalence of familial autoimmune myasthenia gravis in a Spanish cohort. *J Neurol Sci* (2016) 360:110–4. doi:10.1016/j.jns.2015.11.049
  54. Sanders D.B., Andrews I., Howard J.F, Massey J.M. Seronegative myasthenia gravis. *Neurology*. 1997;48(suppl 5):S40-S45. doi:10.1212/WNL.48.Suppl\_5.40S.
  55. Saruhan-Direskeneli G., Hughes T., Yilmaz V., Durmus H., Adler A., Alahgholi Hajibehzad M. et al. Genetic heterogeneity within the HLA region in three distinct clinical subgroups of myasthenia gravis. *Clin Immunol* (2016) 16(6–167):81–8. doi:10.1016/j.clim.2016.05.003.
  56. Seldin M.F., Alkhairy O.K., Lee A.T., Lamb J.A., Sussman J., Pirskanen-Matell R. et al. Genome-wide association study of late-onset myasthenia gravis: confirmation of TNFRSF11A, and identification of ZBTB10 and three distinct HLA associations. *Mol Med* (2015) 21:769–81. doi:10.2119/molmed.2015.00232.
  57. Seybold M.E., Lindstrom J.M. Myasthenia gravis in infancy. *Neurology*. 1981 Apr 1;31(4):476 LP – 476.
  58. Somnier F.E. Myasthenia gravis. *Dan Med Bull*. 1996;43(1):1-10.
  59. Szobor A. Myasthenia gravis: familial occurrence: a study of 1100 myasthenia gravis patients. *Acta Med Hung*. 1989;46(1):13-21.
  60. Tsao C.Y., Mendell J.R., Lo W.D., Luquette M., Rennebohm R. Myasthenia gravis and associated autoimmune diseases in children. *J Child Neurol*. 2000;15(11):767-769.
  61. Vandiedonck C., Beaurain G., Giraud M., Hue-Beauvais C., Eymard B., Tranchant C. et al. Pleiotropic effects of the 8.1 HLA haplotype in patients with autoimmune myasthenia gravis and thymus hyperplasia. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2004) 101:15464–15469. doi:10.1073/pnas.0406756101.
  62. Vincent A., Palace J., Hilton-Jones D.. Myasthenia gravis. *Lancet*. 2001;357(9274):2122-2128.
  63. Wahren-Herlenius M., Dörner T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. *Lancet* (2013) 382:819–31. doi:10.1016/S0140-6736(13)60954-X
  64. Wang X.B., Pirskanen R., Giscombe R., Lefvert A.K. Two SNPs in the promoter region of the CTLA-4 gene affect binding of transcription factors and are associated with human myasthenia gravis. *J Intern Med*. 2008;263(1):61-69.
  65. Wilisch A., Gutsche S., Hoffacker V., Schultz A., Tzartos S., Nix W. et al. Association of acetylcholine receptor alpha-subunit gene expression in mixed thymoma with myasthenia gravis. *Neurology* (1999) 52:1460–6. doi:10.1212/WNL.52.7.1460.
  66. Xie Y.C., Qu Y., Sun L., Li H.F., Zhang H., Shi H.J., et al. Association between HLA-DRB1 and myasthenia gravis in a northern Han Chinese population. *J Clin Neurosci* (2011) 18:1524–7. doi:10.1016/j.jocn.2011.05.002.
  67. Zhong H., Zhao C., Luo S. HLA in myasthenia gravis: From superficial correlation to underlying mechanism. *Autoimmun Rev*. 2019;18(9).
  68. Zhu W.H., Lu J.H., Lin J., Xi J.Y., Lu J., Luo S.S., et al. HLA-DQA1\*03:02/DQB1\*03:03:02 is strongly associated with susceptibility to childhood-onset ocular myasthenia gravis in Southern Han Chinese. *J Neuroimmunol* (2012) 247:81–5. doi:10.1016/j.jneuroim.2012.03.018
-