

TİMOMA VE NÖROLOJİK HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

THYMOMA AND ITS RELATION WITH NEUROLOGIC DISEASES

Pervin İşeri, Sezer Komsuoğlu

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

e-posta: pervin.iseri@gmail.com

doi:10.5152/tcb.2012.06

Özet

Timomalar timusun epitelial hücrelerinde köken alan tümörlerdir. Hastaların üçte ikisi asemptomatiktir ve tanı sıklıkla rutin muayene ve incelemelerde konulabilir. Semptomatik olanların %50'si nörolojik paraneoplastik sendromlar ve bu tümörlerle en sık birlikteliği olan MG ile ilişkilidir. Son yıllarda immüno-lojik yöntemlerle yapılan araştırmalar timik patolojilerle MG arasındaki ilişkinin ve patogenezin aydınlatılmasında yardımcı olmuştur. Bu yazıda, MG başta olmak üzere timomaya eşlik eden nörolojik hastalıklar gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Timoma, nörolojik hastalıklar

Abstract

Thymomas are tumours arising from the epithelial cells of the thymus. One third of patients are asymptomatic, and the diagnosis is found on routine examination or investigation. Of those with symptoms up to 50% are associated with several neurological paraneoplastic conditions and MG which is the most common syndrome related with this tumour. The recent approaches using immunological methods have presented substantial progress in understanding the pathogenesis of myasthenia gravis and its relationship with thymic disorders. Herein, we review relationship between neurological disorders and timoma, and attempt to address the pathogenesis of thymoma-associated neurological disorders mainly myasthenia gravis.

Key words: Thymoma, neurologic diseases

Timus yunanca ruh, yürek anlamına gelen "thymos" kelimesinden türemiştir (1). Anterior mediastende yer alan bu dokunun önemi santral lenfoid bir organ olmasından kaynaklanır (2). Malign gelişimleri timoma ve timik karsinom olarak iki büyük gruba ayrılmıştır. Timomalar timusta yer alan epitelial dokulardan gelişen tümörlerdir. Her yaş grubunda görülmelerine rağmen myasthenia gravis (MG) başta olmak üzere nörolojik hastalıklarla birlikte 4. 5. dekatlarda pik yapar (3). Sıklıkla asemptomatik kalmakla birlikte semptomatik olanların yaklaşık %50'si nörolojik hastalıklar nedeniyle, %40'ı ise komşu dokulara bası gibi intratorasik kitle etkileriyle semptom verirler (4). Nörolojik açıdan bakıldığında ise MG'li olguların %10-15'ine timoma eşlik eder (5). MG ve paraneoplastik sendromlara ait nörolojik bulgular, başta timoma olmak üzere timusun diğer patolojilerinin araştırılması için anahtar rol oynarlar.

Timoma ve Myasthenia Gravis

Timomalarla birlikteliği en sık olan nörolojik bozukluk paraneoplastik myasthenia gravisdir. MG temel olarak asetilkolinin sinir kas kavşağında yer alan postsinaptik reseptörlerine karşı gelişen oto antikorlar sonucu klinikte kas güçsüzlüğü ve yorgunlukla karakterize heterojen bir grup hastalıktır (6). Bir kanserle birlikte görüldüğünde paraneoplastik sendromlar içinde yer alır. Paraneoplastik sendrom tanımı; var olan kanserli hücrelerin yüzeyinde bulunan epitoplara karşı oluşan oto antikorların, nörolojik sistem içinde yer alan ve aynı epitopa sahip olan hücreler üzerine gösterdiği reaksiyon sonucu kanserlerin uzak etkisi ile gelişen nörolojik bozukluklar şeklinde açıklanabilir. Paraneoplastik MG'de ise epitoplara ortak paydaları timik hiperplazi ve timomalar ile kas hücreleridir.

Paraneoplastik MG Patogenezi

Normal bir timusta T lenfositleri immatür olarak timusa gelirler ve buradan olgunlaşarak ayrılırlar. Multipl antijenlere karşı gelişen immatür T hücreleri timik kortekste olgunlaşırken otoreaktif T hücrelerin yok edildiği ya da sessizleştirildiği timik medullaya gönderilirler. Bu işlem sırasında içlerinde AchR alt ünitesinin de bulunduğu timusta gelişen antijenler meduller timik epitel hücreleri tarafından timositlere sunulurlar ve potansiyel olarak otoreaktif olan T hücreleri yok edilir. Timomalar olgunlaşmış T hücreleri ile sarılmış epitelial hücre maligniteleridir. Bu epitelial hücreler epitop olarak bilinen ve AChR, titin, and ryanodine reseptörü (RyR) gibi iskelet kası proteinlerine karşı çapraz reaksiyon oluşturan proteinler sentezler. Epitoplara T hücrelerine uyarıcı moleküller olarak sunulurlar. Bu epitoplara uyarılmış AChR ve titine duyarlı otoreaktif T hücreleri timomalı ve MG'li hastaların periferik dolaşımında tespit edilmiştir (7-9).

Paraneoplastik MG ile İlişkili Antikorlar

Paraneoplastik myastenia graviste klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olan asıl ajan asetilkolin reseptör oto-antikorlarıdır. Asetilkolin reseptör (AChR) antikorları birkaç yoldan reseptör sayısını azaltır. En önemli iki yol kompleman aktivasyonu ile postsinaptik membran harabiyeti ve reseptör sayısında azalmadır. Myastenik hastaların yaklaşık %80-90'ında AChR antikorları pozitifdir. Timomalı olgularda AChR antikorlarından başka anti-titin ve antiryanodin (RyR) antikorları da bulunmuştur. AChR antikorunu bulunmayan ve klinik bulgulara dayanarak MG tanısı konmuş olguların %70'inde ise postsinaptik transmembran proteini olan kas spesifik tirozin kinaz antikorunu pozitif bulunmuştur (Anti MUSK). Kalan %30 hastada ise antikor saptanamamıştır. Bu olgular sero-negatif tanımı içine girerler (10-13).

AChR Antikorları

Nikotinik asetil kolin reseptörleri bir katyon kanalının etrafında sıralanarak fiçı şeklini almış beş subünitten oluşur (14). Bu subünitlerin ikisini alfa (α) diğer üçünü beta (β), delta (δ) ve erişkinde epsilon (ϵ) subünitleri oluşturur. Bunlardan asıl immunojenik bölgeyi α -nAChR subüniti gerçekleştirir.

AChR yapısını oluşturan subünitlerden biri olan alfa subunit T ve B hücre yüzeylerinde bulunan epitoplara içermektedir. α -nAChR'e ait mRNA'nın timik epitelial hücrelerde eksprese olduğu gösterilmiştir (15). Postsinaptik asetilkolin reseptörleri voltaj bağımlı sodyum (Na) kanallarıdır ve reseptör Ach tarafından uyarıldığında içeri Na girişi sonucu depolarizasyon sağlanır. MG'de otoantikorlar bu reseptörlerin α subü-

nitinde immün reaksiyon oluşturarak reseptör sayısında azalmaya ya da reseptörü bloke ederek depolarizasyon oluşmasına engel olurlar. Bunun sonucu olarak son plak potansiyeli düşer veya bir kısmında son plak potansiyeli aksiyon potansiyeli oluşturabilecek amplitüde erişemez. Sinir kas kavşağında postsinaptik alanda aksiyon potansiyeli oluşamaz ve kas kontraksiyonu gerçekleşemez. Myastenia gravisli bir hastada oluşan ilk uyarıda bol miktarda asetilkolin salgılanır. Reseptör sayısı oluşan oto-immun yanıtlar nedeniyle azalmış olsa da, salgılanan asetil kolinin sağlam kalmış reseptörler ile birleşme oranı yüksektir. Bu nedenle yeterli sayıda kas lifinde aksiyon potansiyeli oluşur ve ilk uyarıda güçsüzlük ortaya çıkmaz. Fizyolojik olarak her yeni gelen impulsta serbest kalan asetil kolin miktarı azalır. Dolayısıyla son plak potansiyel amplitüdü düşer ve aksiyon potansiyeli oluşmaz. Böylece tekrarlanan uyarılar sonrası kas güçsüzlüğü kendini gösterir (16).

Diğer Antikorlar

Titin 3000 kilodaltonluk moleküler ağırlığa sahip olan, bilinen en büyük proteindir. Fonksiyonu sarkomer elastisitesinin regülasyonudur. MG tanısı almış ve anti-titin pozitif olgulara myozit ve kas atrofileri ile giden myopati eşlik edebilir (17-19).

Ryanodin (RyR) sarkolemmal retikulumda bulunan ve kalsiyum salınımında rol alan kalsiyum kanalıdır. Paraneoplastik MG olgularında RyR proteinine karşı oluşan antikorların sarkolemmal kalsiyum kanalını bloke ederek kalsiyum akışını önlediği gösterilmiştir (20). Timomalı MG olgularının %50-90'ında titin ve ryanodin antikor pozitifliği gösterilmiştir (16).

Anti MusK Antikorları

Paraneoplastik MG olgularının yaklaşık %90'ında antikor tespit edilmesine karşın hastaların %10'luk kısmında herhangi bir antikor tespit edilememiştir. Bu grup hastalara seronegatif MG tanısı konulmuştur. Ancak 2001 yılında seronegatif olarak kabul edilen olguların %70'inde anti MusK antikorları bulunmuştur (13). Muscle-specific reseptör tirozin kinaz (MuSK) sinir kas kavşağındaki oluşan sinyalizasyonun yürütülmesinde görevli bir transmembran son plak polipeptididir. Anti MusK proteininin patogenezi tam olarak açıklanamamakla birlikte AChR lerinin son plakta kümelenmelerini engelleyerek fonksiyonel AChR sayısında azalmaya neden olduğu düşünülmektedir (21).

Paraneoplastik MG Klinik Bulguları

Paraneoplastik MG herhangi bir yaş grubunda görülmekle birlikte 50 yaşlarında daha sık görüldüğü bir tepe noktası oluşturur. Erkek kadın oranı eşittir.

MG hastalarının ilk başvuruları sırasında %87'sinde jeneralize yorgunluk ve güçsüzlük bulguları olduğu bildirilmiştir. Olguların yaklaşık %20'sinde sadece oküller bulgular görülür (22). Non-paraneoplastik MG ile karşılaştırıldığında timomaya eşlik eden olgular AchR antikoru ile daha az birlikteliğe sahipken olguların %95'inde anti titin, %70'inde anti RyR antikoru pozitifliği izlenir (23, 24). RyR antikoru pozitif olgular sıklıkla hastalığın başlangıcında solunum, bulber ve boyun kaslarının tutulumu ile başvururlar. Bu nedenle ciddi bir klinik tablo oluştururlar. Anti-RyR antikoru pozitif olgular için boyun güçsüzlüğüne bağlı başın öne düşmesi, antitin antikoru pozitif olgular için solunum kaslarının tutulması ayırıcı özellikleri oluşturur. Paraneoplastik MG olgularının çoğunda RyR antikoru pozitif olması nedeniyle timomaya eşlik eden olgularda başlangıç semptomu sıklıkla ekstremiteler kaslarının etkilenmediği, boyun güçsüzlüğüdür (25, 26).

TANI

MG tanısı, hastalık öyküsü ve tipik klinik bulgulara dayanarak konur. Özgün elektrofizyolojik ve laboratuvar bulguları tanıyı destekler özelliktedir. Tanıyı doğrulamak için başvuru diğer yöntemlerden biri de farmakolojik doğrulama testleridir. MG de ortaya çıkan nöromuskuler iletim bozulmuş olması hastaların üçte ikisinde elektrofizyolojik olarak EMG incelemeleri sırasında repetitif sinir uyarımı sonucu 4. ve 5. kas aksiyon potansiyel amplitüdlerinde ortaya çıkan dekremental yanıtlarla desteklenir. Özellikle tutulan kaslarda uygulanan iğne EMG incelemelerinde jitter olarak isimlendirilen bir motor ünitede yer alan iki kas iğciğinin uyarılmaları arasındaki uzama, daha spesifik ve duyarlı bir tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır (27). Farmakolojik doğrulama yöntemi olarak kullanılan edrofonyum testi MG olgularının %90'ında pozitif sonuç verir. Edrofonyum uygulanan hastalarda MG hastalığına özgün klinik bulgularda dakikalar içinde iyileşme gözlenmekle birlikte yanlış pozitiflik riskini akılda tutmak gerekir. Diğer bazı sinir ve kas hastalıklarında da pozitif çıkma olasılığı vardır. Tanıyı paraneoplastik MG' de sıklıkla pozitif olan antikoru değerlendirilmesi ile desteklemek gerekebilir (23, 26, 27).

Paraneoplastik olup olmadığını değerlendirmek için başta timoma olmak üzere diğer malignitelerin araştırılması yerinde olur. Timoma tanısı patolojik olarak doğrulanması gereken bir tanı olmakla birlikte anterior mediasten radyolojik incelemesi tanıyı doğrular niteliktedir. Antititin veya antiRyR antikoru pozitifliği ise tanıyı kuvvetli bir şekilde destekler (26).

Paraneoplastik MG Tedavisi

Timoma tanısı alan hastalarda timektomi yapılması gerekli ve şarttır. Paraneoplastik MG tedavisinde malignitenin tedavisi ana prensibi oluşturmakla birlikte bazen timektomi sonrası MG kliniğinin devam ettiği gösterilmiştir. Timektomiden önce dolaşımında bulunan oto antikoru temizlenmesi önerilmektedir. Bu amaçla timektomi öncesi plazmaferez ya da IVIg tedavisi yapılmalıdır. Bu uygulamaların nedeni timektomi sonrası myastenik krizi ya da MG'in klinik bulgularının kötüleşmesinin önlenmesidir. Timektomi öncesi ya da sonrası MG kliniğinin stabilizasyonu ya da düzeltilmesi için kullanılan ilaçlar başta steroidler olmak üzere siklofosfamid siklosporin, metotreksat mikofenolat mofetil, rituksimab gibi immun supresan ajanlardır. Prednizolon hastalarda ilk birkaç hafta içinde kötüleşmeye neden olduğundan tedaviye sıklıkla düşük dozlarla başlanıp giderek artırılması önerilmekle birlikte, 60-80 mg dozda başlanarak yavaş yavaş düşük dozlara inilmesi şeklinde uygulanan tedavi prensipleri de vardır. Hastalar sıklıkla 10-20 mg/gün dozda tutulmaya çalışılmalıdır (23, 28). Takrolimus ise anti-RyR antikoru pozitif hastalarda RyR modülatörü ve immun supresan olarak kullanılmaktadır. Monoterapi veya prednizolona ek tedavide ikinci ilaç olarak yararlı olabilir (26).

Timomaya Eşlik Eden Diğer Nörolojik Hastalıklar

Paraneoplastik sendromlar bir malignitenin neden olduğu oto antikoru nörolojik dokulara karşı oluşturduğu çapraz reaksiyon aracılığı ile kanserlerin uzak etkisi sonucu gelişen klinik tablolardır. Timoma ile birlikte olan ve paraneoplastik sendromların nörolojik penceresinde yer alan hastalıklar içinde MG dışında farklı nörolojik sistemleri tutan hastalıklar yer almaktadır. Bunlar arasında kanser ilişkili retinopati (29), stiff person sendromu (30), timoma ilişkili paraneoplastik ensefalit (31), nöromyotoni (32) ve periferik nöropati sayılabilir.

Paraneoplastik limbik ensefalit primer olarak mezial temporal lobları ve limbik alanları etkiler. Hastalar tipik olarak bellek kaybı, konfüzyon, psikiyatrik bulgular ve nöbetle hastaneye başvururlar. Ancak bu ağır tablodan önce sıklıkla kişilik değişiklikleri, halüsinasyon, ajitasyon, depresyon gibi bulgular vardır. Limbik ensefalitli olguların %80'ini akciğerin küçük hücreli kanseri ve testis tümörleri ile birlikteyken, kalan %20 olguya ilerde timomanın da olduğu diğer kanserler eşlik eder (32). Timomaya eşlik eden limbik ensefalit nadir görülen bir durumdur. Literatürde şu ana kadar limbik ensefalite eşlik eden 28 timoma olgusu yayınlanmıştır (31).

Nöromyotini periferik sinir hipereksitabilitesidir. Hastalar kaslarında seyirme ve myokimi bulguları ile gelirler. Diğer bulguları kaslarda katılık, kas kontraksi-

yonları ile belirginleşen ağrılı kramplar, hiperhidrosis, kas hipertrofisi ve pseudomyotonidir. EMG incelemelerinde yüksek frekanslı sürekli olan multipl motor ünit potansiyelleri (MÜP) görülür (33). Voltaj bağımlı K⁺ kanallarına karşı gelişen antikolar motor sinir uyarımında artışa ve çok sayıda Ach salınımına neden olurlar. Burada oluşan antikolar paraneoplastik sendromlarda kliniğe neden olan otoantikolardır. MG ile birlikteliği olan timoma olgularında sıklıkla karşımıza çıkar. Nöromyotoni timoma dışında nadiren akciğerin küçük hücreli kanserlerinde ve Hodgkin lenfomada da bulgu veren bir paraneoplastik sendromdur (34). Tedavide asıl olan timomanın rezeksiyonu ve ek olarak plazmaferezdir. Semptomatik tedavide kas kontraksiyonlarının önlenmesi amacıyla kullanılan karbamazepin ve fenitoin gibi antikonvülzan ajanlardan faydalanılabilir (32).

SONUÇ

Timusun immun regülasyonda rol alması nedeniyle timüs kaynaklı bir tümör olan timomalar özellikle sinir kas kavşağı, periferik sinir ve limbik bölgeler gibi sinir sistemi ve kas hücrelerinin yüzeylerinde yoğun olarak bulunan ve daha çok transmembran protein özelliğine sahip proteinlere karşı oluşan oto immun antikoların gelişmesini tetikler. Nörolojik tutulumların başında neredeyse adı timomayla birlikte anılan paraneoplastik MG gelir. Diğer paraneoplastik nörolojik hastalıkların timomayla birlikteliği daha nadir olmakla birlikte üzerinde dikkatle araştırma yapılması gereken durumlardır. Bu tür paraneoplastik hastalıkların tanınması malignitelerin erken tanısında önemlidir ve klinik yaklaşım yönünden yol gösterici olmaktadır. Tedavileri; sıklıkla eşlik eden timik malignitenin çıkarılması ve dolaşan oto antikoların temizlenmesi prensibine dayanmakla birlikte semptomatik yaklaşım da tedavide önemli bir yer tutar.

KAYNAKLAR

- Nishino M, Ashiku SK, Kocher ON, et al. The thymus: a comprehensive review. *Radiographics* 2006;26:335-48. [\[CrossRef\]](#)
- Miller JF. Events that led to the discovery of T-cell development and function--a personal recollection. *Tissue Antigens* 2004;63:509-17. [\[CrossRef\]](#)
- Lewis JE, Wick MR, Scheithauer BW, et al. Thymoma. A clinicopathologic review. *Cancer* 1987;60:2727-43. [\[CrossRef\]](#)
- López-Cano M, Ponseti-Bosch JM, Espin-Basany E, et al. Clinical and pathologic predictors of outcome in thymoma-associated myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1643-9. [\[CrossRef\]](#)
- Marx A, Müller-Hermelink HK, Ströbel P. The role of thymomas in the development of myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 2003;998:223-6. [\[CrossRef\]](#)
- Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. *Lancet* 2001;357:2122-8. [\[CrossRef\]](#)
- Romi F, Bø L, Skeie GO, et al. Titin and ryanodine receptor epitopes are expressed in cortical thymoma along with costimulatory molecules. *J Neuroimmunol* 2002;128:82-9. [\[CrossRef\]](#)
- Skeie GO, Bentsen PT, Freiburg A, et al. Cell-mediated immune response against titin in myasthenia gravis: evidence for the involvement of Th1 and Th2 cells. *Scand J Immunol* 1998;47:76-81. [\[CrossRef\]](#)
- Scarpino S, Di Napoli A, Stoppacciaro A, et al. Expression of autoimmune regulator gene (AIRE) and T regulatory cells in human thymomas. *Clin Exp Immunol* 2007;149:504-12. [\[CrossRef\]](#)
- Conti-Fine BM, Malani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest* 2006;116:2843-54. [\[CrossRef\]](#)
- Evoli A, Minicuci GM, Vitaliani R, et al. Paraneoplastic diseases associated with thymoma. *J Neurol* 2007;254:756-62. [\[CrossRef\]](#)
- Evoli A. Clinical aspects of neuromuscular transmission disorders. *Acta Neurol Scand Suppl* 2006;183:8-11. [\[CrossRef\]](#)
- Hoch W, McConville J, Helms S, et al. Autoantibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 2001;7:365-8. [\[CrossRef\]](#)
- Wu J, Lukas RJ. Naturally-expressed nicotinic acetylcholine receptor subtypes. *Biochem Pharmacol* 2011;82:800-7. [\[CrossRef\]](#)
- Levinson AI, Zheng Y, Gaulton G, et al. A new model linking intrathymic acetylcholine receptor expression and the pathogenesis of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2003;998:257-65. [\[CrossRef\]](#)
- Pal J, Rozsa C, Komoly S, Illes Z. Clinical and biological heterogeneity of autoimmune myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 2011;231:43-54. [\[CrossRef\]](#)
- Granzier H, Labeit S. Structure-function relations of the giant elastic protein titin in striated and smooth muscle cells. *Muscle and Nerve* 2007;36:740-55. [\[CrossRef\]](#)
- Somnier FE, Skeie GO, Aarli JA, Trojaborg W. EMG evidence of myopathy and the occurrence of titin autoantibodies in patients with myasthenia gravis. *Eur J Neurol* 1999;6:555-63. [\[CrossRef\]](#)
- Luckman SP, Skeie GO, Helgeland G, Gilhus NE. Morphological effects of myasthenia gravis patient sera on human muscle cells. *Muscle Nerve* 2006;33:93-103. [\[CrossRef\]](#)
- Zorzato F, Fujii J, Otsu K, et al. Molecular cloning of cDNA encoding human and rabbit forms of the Ca²⁺ release channel (ryanodine receptor) of skeletal muscle sarcoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 1990;265:2244-56.
- Vincent A, Leite MI. Neuromuscular junction autoimmune disease: muscle specific kinase antibodies and treatments for myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol* 2005;18:519-25. [\[CrossRef\]](#)
- Mantegazza R, Beghi E, Pareyson D, et al. A multicentre follow-up study of 1152 patients with myasthenia gravis in Italy. *J Neurol* 1990;237:339-44. [\[CrossRef\]](#)

23. Romi F, Gilhus NE, Aarli JA. Myasthenia gravis: clinical, immunological, and therapeutic advances. *Acta Neurol Scand* 2005;111:134-41. [\[CrossRef\]](#)
24. Romi F, Skeie GO, Aarli JA, Gilhus NE. Muscle autoantibodies in subgroups of myasthenia gravis patients. *J Neurol* 2000;247:369-75. [\[CrossRef\]](#)
25. Romi F, Aarli JA, Gilhus NE. Myasthenia gravis patients with ryanodine receptor antibodies have distinctive clinical features. *Eur J Neurol* 2007;14:617-20. [\[CrossRef\]](#)
26. Skeie GO, Romi F. Paraneoplastic myasthenia gravis: immunological and clinical aspects. *Eur J Neurol* 2008;15:1029-33. [\[CrossRef\]](#)
27. Pascuzzi RM. The edrophonium test. *Semin Neurol* 2003;23:83-8. [\[CrossRef\]](#)
28. Deymeer F. Myasthenia Gravis'te Tedavi. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul. Klinik Gelişim 104-9.
29. Katsuta H, Okada M, Nakauchi T, et al. Cancer-associated retinopathy associated with invasive thymoma. *Am J Ophthalmol* 2002;134:383-9. [\[CrossRef\]](#)
30. Nicholas AP, Chatterjee A, Arnold MM, et al. Stiff-persons' syndrome associated with thymoma and subsequent myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1997;20:493-8. [\[CrossRef\]](#)
31. Erkmen CP, Fadul CE, Dalmau J, Erkmen K. Thymoma-associated paraneoplastic encephalitis (TAPE): diagnosis and treatment of a potentially fatal condition. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:e17-20. [\[CrossRef\]](#)
32. Toothaker TB, Rubin M. Paraneoplastic neurological syndromes: a review. *Neurologist* 2009;15:21-33. [\[CrossRef\]](#)
33. Maddison P. Neuromyotonia. *Clin Neurophysiol* 2006;117:2118-27. [\[CrossRef\]](#)
34. Mygland A, Vincent A, Newsome-Davis J, et al. Autoantibodies in thymoma associated myasthenia gravis with myositis or neuromyotonia. *Arch Neurol* 2000;57:527-31. [\[CrossRef\]](#)