

ORIGINAL

Epidemiología de la miastenia gravis en la provincia de Ourense (Galicia, noroeste de España)



D.A. García Estévez*, L.M. López Díaz, M. Pardo Parrado, G. Pérez Lorenzo, N.A. Sabbagh Casado, G. Ozaita Arteche y D. Rodríguez Gómez

Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense, España

Recibido el 6 de noviembre de 2019; aceptado el 12 de junio de 2020

Accesible en línea el 6 de septiembre de 2020

PALABRAS CLAVE

Miastenia gravis;
Incidencia;
Prevalencia;
Timoma;
Vitamina D;
Autoinmunidad

Resumen

Introducción: La miastenia gravis (MG) es un enfermedad autoinmune que afecta a la transmisión nerviosa a nivel de la unión neuromuscular causando debilidad muscular típicamente fluctuante. Los estudios epidemiológicos constatan un aumento de las tasas de prevalencia de la MG y es especialmente evidente en la población anciana.

Objetivo: Realizar un estudio epidemiológico retrospectivo para conocer las tasas de incidencia y prevalencia en la provincia de Ourense (Galicia) caracterizada por el envejecimiento poblacional.

Material y métodos: Los pacientes fueron reclutados de nuestra base de datos clínica de enfermedades neuromusculares y a través de la búsqueda de pacientes con prescripción activa de bromuro de piridostigmina. La tasa de incidencia se estimó entre los años 2009-2018. Se estableció la fecha de prevalencia al 31/12/2018. El censo de la provincia de Ourense al 1/1/2019 era de 307.651 habitantes, de los que 96.544 (31,4%) tenían una edad \geq de 65 años.

Resultados: Se identificaron 80 casos de MG. La prevalencia fue de 260 casos/1.000.000 habitantes (IC95%: 202,7-316,4), y en la población \geq 65 años de 517,9/1.000.000 habitantes (IC95%: 363,2-672,9). La incidencia acumulada en el periodo de estudio fue de 15,4 casos/1.000.000 habitantes-año. El inicio precoz (\leq 50 años) ocurrió en el 29,1% de los casos.

Conclusión: La prevalencia de la MG en nuestra área sanitaria es de las más altas entre las cifras previamente reportadas, y es una enfermedad muy prevalente en la población anciana.

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Daniel.apolar.garcia.estevez@sergas.es (D.A. García Estévez).

KEYWORDS

Myasthenia gravis;
Incidence;
Prevalence;
Thymoma;
Vitamin D;
Autoimmunity

Epidemiology of myasthenia gravis in the province of Ourense (Galicia, Spain)**Abstract**

Introduction: Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disease affecting nerve transmission at the level of the neuromuscular junction, and typically causes fluctuating muscle weakness. Epidemiological studies show an increase in MG prevalence, particularly among the older population.

Objective: We performed a retrospective epidemiological study to determine the incidence and prevalence of MG in the province of Ourense (Galicia, Spain), characterised by population ageing.

Material and methods: Patients were selected from our clinical neuromuscular diseases database by searching for patients with an active prescription for pyridostigmine bromide. Incidence was estimated for the period 2009-2018. We calculated prevalence at 31/12/2018. According to census data for the province of Ourense, the population on 1/1/2019 was 307,651, of whom 96,544 (31.4%) were aged ≥ 65 years.

Results: We identified 80 cases of MG, with a prevalence rate of 260 cases/1 000 000 population (95% CI, 202.7-316.4), rising to 517.9/1 000 000 population in those aged ≥ 65 (95% CI, 363.2-672.9). Cumulative incidence in the study period was 15.4 cases per 1 000 000 person-years. Early onset (≤ 50 years) was recorded in 29.1% of cases.

Conclusion: The prevalence of MG in our health district is one of the highest published figures, and the disease is highly prevalent in the older population.

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad de etiología autoinmune en la que diversos anticuerpos, fundamentalmente aquellos dirigidos frente a los receptores de la acetilcolina (Ach-R) situados a nivel postsináptico en la unión neuromuscular, son responsables de la clínica característica consistente en debilidad muscular fluctuante. Aunque la positividad para dichos anticuerpos es alta, alcanzando el 85% en las formas generalizadas, hay casos en los que no son detectados y constituye la MG seronegativa; en estos casos otros anticuerpos, fundamentalmente los dirigidos frente a la quinasa músculo específica (MuSK) y en menor medida frente LRP4, pueden ser detectados. La clínica característica puede ser ocular (ptosis palpebral, diplopía), bulbar (disartria, disfagia) o generalizada con debilidad en extremidades. Un agravamiento de la clínica que cause insuficiencia respiratoria con la necesidad de ventilación mecánica es conocido como crisis miasténica. A nivel electrofisiológico esta debilidad se traduce en una reducción en los potenciales de acción muscular con la estimulación nerviosa repetitiva. El tratamiento implica fármacos sintomáticos como la piridostigmina y modificadores del curso evolutivo de la enfermedad, es decir los inmunosupresores, entre los que destacan la prednisona, la azatioprina y el mofetilato de mofetilato^{1,2}.

La MG puede presentarse a cualquier edad, desde el nacimiento a la senectud. Los estudios epidemiológicos son consistentes en señalar para las mujeres una incidencia bimodal, con un pico entre los 20-40 años y otro entre los 60-80 años, mientras que en los varones predomina en edades avanzadas con un incremento sostenido desde los 60 años³. Esta distribución bimodal en el sexo femenino no se

ha observado en la población coreana, en la que se produce un aumento continuo de la prevalencia hasta los 80 años en ambos sexos⁴.

Los estudios epidemiológicos también están constatando un incremento en las tasas de incidencia y prevalencia de la MG en las últimas décadas⁵⁻⁸, y lo que es más llamativo se está reportando un aumento de la prevalencia en la población anciana⁹⁻¹², lo que también se ha demostrado a través de la selección de pacientes por medio de bases de datos clínicos, a nivel de laboratorio a través de las positividades en la determinación de los anticuerpos anti-Ach-R^{13,14}, y a través de los registros de farmacia sobre el consumo de piridostigmina¹⁵.

De los estudios epidemiológicos se concluye que la prevalencia de la MG está incrementando en la población anciana, y muy probablemente está clínicamente infradiagnosticada por la concomitancia con otras patologías más frecuentes en este grupo de edad como la enfermedad cerebrovascular o la asimilación de síntomas de debilidad y fatiga con el mero proceso de envejecimiento. En este sentido, la provincia de Ourense es una de las que presenta un mayor envejecimiento poblacional, representando los mayores de 65 años el 31% de la población. El objetivo de nuestro estudio es conocer las tasas de incidencia y prevalencia de MG en nuestra provincia, e intentar confirmar este aumento de la incidencia que apuntan los más recientes estudios epidemiológicos.

Pacientes y métodos

El objetivo de nuestro estudio es calcular las tasas de prevalencia de la miastenia gravis en la provincia de Ourense, por medio de un estudio epidemiológico de diseño retrospectivo,

tomando como fecha de la prevalencia el 31 de diciembre del 2018, y se estimó la incidencia de la MG en el periodo 2009-2018.

Los pacientes se recopilaron a través de las consultas externas del Servicio de Neurología en la provincia de Ourense (Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Hospital Comarcal de Verín, y Hospital Comarcal de O Barco de Valdeorras), y se contactó con las clínicas de asistencia médica privada en la provincia. A través del servicio de farmacia se realizó una búsqueda de pacientes que estuvieran en tratamiento con bromuro de piridostigmina (Mestinon®), y que se cruzó con la base de datos clínica. Finalmente, por medio del servicio de Documentación Clínica, se solicitarán los ingresos hospitalarios en los que figurase como diagnóstico principal o secundario la codificación para MG.

Definición de caso. Se consideró el diagnóstico de MG si el paciente presentaba una clínica compatible (debilidad muscular fluctuante, bien ocular, bulbar o generalizada), y además positividad para los anticuerpos Ach-R o MuSK, y/o un estudio neurofisiológico compatible con un decremento >10% en el potencial acción muscular en la estimulación nerviosa repetitiva o una prolongación del jitter en la electromiografía de fibra aislada. Los pacientes fueron clasificados siguiendo los criterios de la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) clinical classification¹⁶.

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de Galicia. Los pacientes firmaron el consentimiento informado para acceder a sus datos clínicos y realizar determinaciones serológicas que fueran necesarias.

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS. Se comprobó la normalidad de las variables (bondad de ajuste) con el test de Kolmogorov-Smirnov, empleando a continuación las pruebas estadísticas paramétricas (media, desviación estándar, t de Student) o no paramétrica (mediana, rango, test de Mann-Whitney) según fue apropiado. Se consideró significación estadística con un valor de $p < 0,05$.

Resultados

El censo de la provincia de Ourense al 1/1/2019 era de 307.651 habitantes. A la fecha de prevalencia (31/12/2018), se detectaron 80 pacientes con MG (el paciente más anciano, con 92 años, disponía de un informe médico con el diagnóstico de miastenia gravis y se hallaba bajo tratamiento con piridostigmina, sin historia clínica digitalizada, ni se disponía de historia en papel, por lo que salvo para la tasa de prevalencia, el resto de las variables se calcularon sobre una población de 79 pacientes). La edad al diagnóstico fue de 57 ± 18 años (mediana 61 años, rango: 20-85 años) y la edad a la fecha de la prevalencia fue de 68 ± 16 años (mediana 72 años, rango: 30-92 años); con una evolución clínica de $9,8 \pm 9,2$ años (mediana 8 años, rango 1-50 años). El sexo femenino representó el 53,8% de los casos.

La prevalencia fue de 260,0 casos/ 10^6 habitantes ($IC_{95\%}$: 202,7 – 316,4). Los pacientes con edad \geq de 65 años representaron el 62,5% de los casos ($n = 50$). El censo de población para este grupo etario en la provincia de Ourense fue de 96.544 habitantes (31,4% de la población total), en consecuencia la prevalencia de MG en este grupo fue de 517,9

casos/ 10^6 de habitantes ($IC_{95\%}$: 363,2 – 672,9). La presentación precoz (< 50 años) ocurrió en el 29,1% de los casos ($n = 23$) y el inicio tardío (≥ 50 años) en el 70,9% ($n = 56$). La presentación precoz fue significativamente más frecuente en mujeres que en varones (39,1% vs. 60,9%, $p < 0,05$). En la [tabla 1](#) y en el [figura 1](#) se muestran las tasas de prevalencia global y por sexo a la fecha de la prevalencia.

En el periodo del 2009-2018 se registraron 48 casos nuevos de MG, lo que supone una tasa de incidencia anual de 15,44 casos/ 10^6 habitantes-año ($IC_{95\%}$: 2,14-28,73).

La presentación clínica más frecuente fue la ocular representando el 57,7% (clase MGFA-I, $n = 45$) y le siguen en frecuencia la clase MGFA-IIB con un 29,5% ($n = 23$) y la clase MGFA-IIA con el 10,3% ($n = 8$). Es decir, en el 92,5% de los casos la forma de presentación fue la ocular pura o las formas generalizadas leves.

A nivel serológico, el 79,7% de los casos ($n = 63$) eran una MG con anticuerpos anti-Ach-R, el 3,8% ($n = 3$) era MG con anticuerpos anti-MuSK, y en 16,5% casos la MG fue doblemente seronegativa ($n = 13$).

Se realizó timectomía en el 31,6% de los casos ($n = 25$), y en 12 pacientes el diagnóstico anatomopatológico fue de timoma. Un paciente con datos radiológicos en la TC-torácica de presentar timoma no se sometió a cirugía por comorbilidades médicas. La tasa de MG asociadas a timoma (paraneoplásicas) fue del 16,5%.

El nivel de vitamina D fue insuficiente (< 30 ng/mL) en el 85,1% de los pacientes, con una mediana de 17 ng/mL (rango: 3-66 ng/mL). La comorbilidad autoinmune estuvo presente en el 35,4% de los casos ($n = 28$), destacando la patología tiroidea con 13 casos (12 hipotiroidismo, uno enfermedad de Graves-Basedow), 8 casos con déficit de vitamina B12 y gastritis crónica atrófica, 3 casos con trombocitopenia autoinmune, 2 casos de enfermedades dermatológicas (dermatitis atópica, vitiligo), un caso de artritis reumatoide y un paciente con síndrome poliglandular inmune tipo 2. Tres pacientes con déficit de vitamina B12 presentaron concomitantemente hipotiroidismo ($n = 1$) y trombocitopenia ($n = 2$) ([fig. 2](#)).

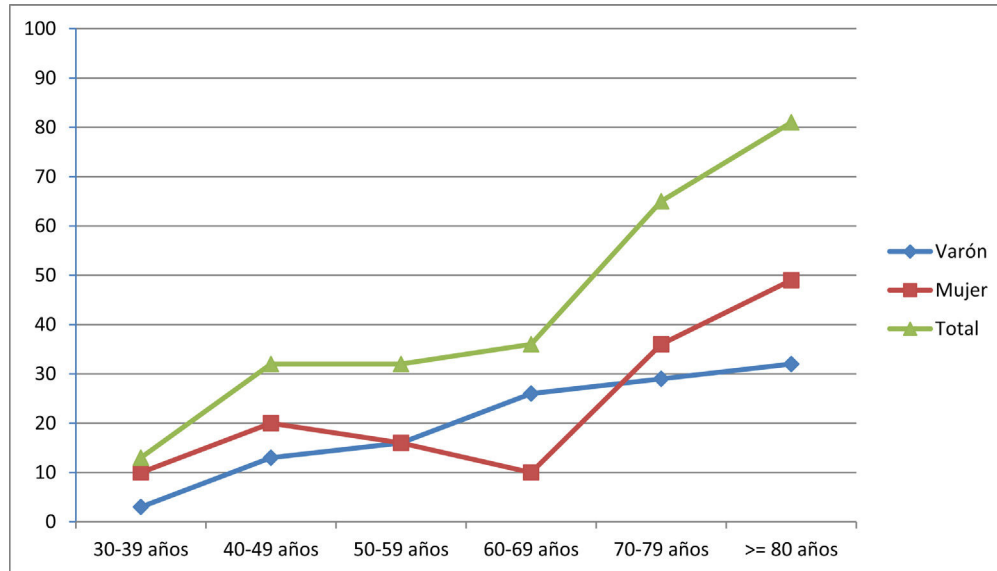
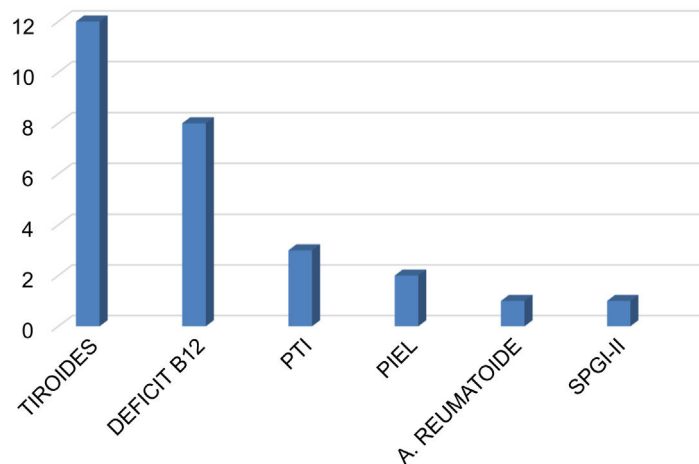
Solo dos pacientes se hallaban en situación de remisión completa. El 91,3% de los pacientes tomaban piridostigmina. Un tratamiento inmunosupresor lo recibían el 87,5% de los pacientes ($n = 70$), y de estos 47 casos tomaban prednisona ($13,2 \pm 11,3$ mg/día), 18 casos azatioprina, 4 casos micofenolato de mofetilo, 2 pacientes rituximab, y un paciente tacrolimus. Durante el curso de la enfermedad 21 pacientes (26,6%) precisaron un ingreso hospitalario por agravamiento de la clínica miasténica o una crisis miasténica, recibiendo como primera elección tratamiento con IVIg frente a la plasmaféresis y asociada a altas dosis de corticosteroides intravenosos.

Discusión

Una revisión sistemática del año 2010 sobre los estudios epidemiológicos realizados en MG, constatan un amplio abanico de cifras para la tasa de incidencia de 5,3 casos/ 10^6 habitantes-año ($IC_{95\%}$ 4,4-6,1) y de prevalencia de 77,7 casos/ 10^6 habitantes ($IC_{95\%}$ 64,0-94,3)/ 10^6 habitantes. Por tanto se clasifica dentro de las enfermedades raras ya

Tabla 1 Prevalencia por millón de habitantes de los pacientes con MG agrupados por décadas de edad y separados por género

	30-39 años	40-49 años	50-59 años	60-69 años	70-79 años	≥80 años
Varón	3,24	12,94	16,18	25,88	29,12	32,35
Mujeres	9,71	19,41	16,18	9,71	35,39	48,53
Total	12,94	32,35	32,35	35,59	64,70	80,88

**Figura 1** Prevalencia de la miastenia gravis en función de la edad y del sexo por millón de habitantes. Se constata una distribución bimodal en el sexo femenino y un incremento continuo en el sexo masculino. A partir de los 65 años el incremento de la prevalencia es exponencial.**Figura 2** Comorbilidades autoinmunes en la población de pacientes con miastenia gravis. La afectación más frecuente fue la patología tiroidea. En tres pacientes con déficit de vitamina B12 hubo asociación con un caso de hipotiroidismo y dos casos de PTI. PTI: púrpura trombocitopénica inmune; SPGI-II: síndrome poliglandular autoinmune tipo II.

que su prevalencia en la población es < 50 casos /100.000 habitantes³. En la [tabla 2](#) se resumen las tasas de incidencia y prevalencia en la MG de los diferentes estudios epidemiológicos publicados^{4,15,17-37}.

Nuestro estudio muestra una de las tasas más elevadas de prevalencia de MG reportadas hasta la actualidad. Además confirma que es una entidad más prevalente en edades

avanzadas, en este sentido la prevalencia entre los mayores de 65 años se situó en 518 casos/10⁶ habitantes. De forma indirecta también se aprecia en las formas de presentación tardía (≥50 años) que representan el 71% de los pacientes y la mediana de edad de los pacientes con MG que se sitúa en 72 años. La incidencia en el periodo de estudio (15.44 casos/10⁶ habitantes) también se sitúa entre las más altas

Tabla 2 Tasas de prevalencia e incidencia de MG en diversos estudios epidemiológicos

Autor	Origen	Año (periodo)	Población	Incidencia (x10 ⁶)	Prevalencia (x 10 ⁶)
Zieda A et al. ¹⁷	Letonia	2010-2014	2.041.885	9,7	113,8
Lee HS et al. ⁴	Corea	2010-2014	50.420.000	6,9	129,9
<i>Quintero-López C et al.¹⁸</i>	Cuenca	2014			105
Santos E et al. ¹⁹	Portugal (norte)	2013	3.689.682	6,3	111,7
<i>Aragonès JM et al.²⁰</i>	Osona (Barcelona)	2013	155.069		328,9
Breiner a et al. ²¹ (≥ 18 años)	Ontario (Canadá)	1996-2013	11.274.236	28	320
Joensen P ²²	Faroe Islands	1986-2013	48.101	9,4	
<i>Diaz Marín C²³</i>	Marina Baixa (Alicante)	2012	198.233		186,6
Park SY et al. ²⁴	Corea	2010-2011	50.908.646	24,4	106,6
Gattellari M et al. ¹⁵	Australia	2009	21.874.920	24,9	117,1
Pallaver F et al. ²⁵	Trento (Italia)	2005-2009	524.826	14,8	129,6
Lai C-H et al. ²⁶	Taiwan	2007	22.960.000	21	140
Heldal AT et al. ²⁷	Noruega	1995-2007	4.737.171	7,0	
Casetta I et al. ²⁸	Ferrara (Italia)	1985-2000	360.950	20	
Robertson NP et al. ²⁹	Cambridgeshire (England)	1992-1997	684.000	15	111
Poulas K et al. ³⁰	Grecia	1983-1997	10.475.878	7,4	70,63
<i>Villagra-Cocco A et al.³¹</i>	La Palma (Islas Baleares)	1996	81.507		85,9
Cisneros AD et al. ³²	Cuba	1996		4,52	29,22
Christensen PB et al. ³³	Dinamarca occidental	1975-1989	2.800.000	5,0	78
Somnier FE et al. ³⁴	Dinamarca	1987		4,4	77
Õöpik M et al. ³⁵	Estonia	1970-1986	1.462.130	4,0	99
Philips LH et al. ³⁶	Virginia (EE. UU.)	1970-1984	555.851	9,1	142
Storm-Mathisen A et al. ³⁷	Noruega	1951-1981		4,0	90

En cursiva figuran los estudios epidemiológicos realizados en España.

reportadas, y es de destacar que la mediana del tiempo de evolución desde el diagnóstico fue de 8 años, lo que significa que la mitad de los pacientes fueron diagnosticados en ese periodo de tiempo.

A nivel del género no hallamos un predominio sexual, representando la muestra de mujeres el 54% de la serie, que mostraron el típico patrón de incidencia bimodal con un discreto pico en el grupo de 40-49 años y un incremento sostenido después de 60-69 años. El predominio del sexo femenino se constató en las formas de presentación menores de 50 años. En los varones se aprecia un incremento dependiente de la edad, más evidente a partir de los 50 años.

A nivel nacional hemos encontrado cuatro referencias sobre la epidemiología de la MG en España. Entre ellos destaca el trabajo de Aragonés et al. realizado en la comarca de Osona (Barcelona) ya que es el que refleja la mayor tasa de prevalencia, cifrada en 329 casos/10⁶ habitantes²⁰. Resaltaban los autores el hecho de que se hallaban ante una población muy envejecida con un porcentaje de pacientes con edad ≥ 65 años, en el año 2013, del 16,87%, de forma que en este grupo de edad la prevalencia fue de 122,35 (CI: 79,9-164,7) casos /10⁵ habitantes frente al grupo de 25 a 64 años donde la prevalencia era de 21,87 (CI: 12,03-31-70) casos

/10⁵ habitantes. En global nuestros datos epidemiológicos son similares, mostrando una tasa de prevalencia alta de 260 casos/10⁶ habitantes, y claramente mostrando que es una patología más prevalente en la población mayor de 65 años. Sin embargo, dado el mayor envejecimiento de la población en nuestra provincia esperábamos todavía una mayor tasa de prevalencia en este grupo etario, que aunque elevada de 518 casos/10⁶ habitantes, es sensiblemente inferior a los valores reportados por Aragonés et al.²⁰. Por tanto, debemos estar atentos a la clínica fluctuante e inespecífica en nuestros pacientes mayores por si se estuviera produciendo un infradiagnóstico de la enfermedad en nuestra área sanitaria.

Los restantes estudios epidemiológicos fueron realizados en la isla de La Palma (1996) con una prevalencia de 86 casos/10⁶ habitantes³¹, en la provincia de Cuenca (2014) con 105 casos/10⁶ habitantes¹⁸, y en Marina Baixa (Alicante, 2012) la prevalencia fue 186,6 casos/10⁶ habitantes²³.

De los estudios epidemiológicos a nivel internacional queremos destacar por su proximidad geográfica, y por tanto con unas coordenadas de latitud/longitud asimilables a la nuestra, el realizado por Santos et al. en la región norte de Portugal¹⁹. Estos autores reportaron para el año 2013, sobre un censo de población de 3.644.195 habitantes, una tasa de incidencia de 6,3 casos/10⁶ habitantes-año, y una

prevalencia de 111,7 casos/10⁶ habitantes. En las mujeres la incidencia es bimodal con un pico en la franja de 15-49 años y otro en las ≥ 65 años, mientras que en los varones tanto ambas tasas de incidencia y prevalencia aumentan en cada franja de edad. La prevalencia en las mujeres es mayor cuando la clínica tiene un inicio precoz (< 50 años) mientras que predomina en el varón cuando el inicio de la clínica es tardío (≥ 50 años).

La vitamina D tiene un efecto modulador sobre la inmunidad innata y adaptativa³⁸, y se ha comunicado su deficiencia en diversas enfermedades autoinmunes, como es el caso de la MG³⁹. En nuestro estudio la deficiencia de vitamina D estuvo presente en más de 3 de cada 4 pacientes con MG. Si bien este déficit parece ser una pandemia e independiente de la latitud geográfica de un área determinada, y por tanto de las horas anuales de sol y de la cantidad de radiación ultravioleta recibida sobre la piel, en los pacientes con MG tiene una doble consideración. Por una parte, el tratamiento prolongado con prednisona forma parte del tratamiento habitual y pone en riesgo la salud ósea favoreciendo la osteoporosis con la presencia de fracturas patológicas, y por otra parte, la deficiencia de vitamina D puede dar lugar a un ambiente proinflamatorio que facilite la perpetuación de la cascada autoinmune⁴⁰. Por tanto, suplementar con vitamina D, siempre que los niveles plasmáticos sean inferiores a 30 ng/mL, parece una buena práctica clínica. Aunque la fatiga en la MG mejora suplementando el déficit de vitamina D⁴¹, si la reposición de los niveles de vitamina D tiene una influencia sobre el curso evolutivo de la enfermedad tiene que ser todavía investigado. En este sentido, ha sido comunicado que el tratamiento con denosumab se ha asociado a una mejoría clínica y a un descenso en los niveles plasmáticos de anticuerpos anti-Ach-R⁴², y una remisión de una MG refractaria con megadosis de vitamina D⁴³.

Las comorbilidades autoinmunes estuvieron presentes en 28 casos (35,4%), con un claro predominio de la enfermedad tiroidea seguida por el déficit de vitamina B12 con presencia de anticuerpos anti células parietales gástricas. Los estudios previos muestran una prevalencia de enfermedades autoinmunes asociadas a la MG entre el 14 y 23% de los casos⁴⁴⁻⁴⁶, siendo la tiroiditis autoinmune la más frecuentemente asociada en los tres estudios. En el presente trabajo no hemos encontrado asociación con enfermedades sistémicas con afectación del tejido conectivo.

En resumen, presentamos un estudio epidemiológico retrospectivo sobre la prevalencia de la MG en la provincia de Ourense que muestra una de las más altas tasas reportadas hasta la actualidad, siendo una entidad predominante en la población anciana, y que está asociada a un déficit de vitamina D.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Gilhus NE. Myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 2016;375:2570–81.
- Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol*. 2015;14:1023–36.
- Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurology*. 2010;10:46.
- Lee HS, Lee HS, Shin HY, Choi Y-C, Kim SM. The epidemiology of yastehenia gravis in Korea. *Yonsei Med J*. 2016;57:419–25.
- Phillips LH, Torner JC. Epidemiologic evidence for a changing natural history of myasthenia gravis. *Neurology*. 1996;47:1233–8.
- Phillips LH. The epidemiology of Myasthenia Gravis. *Ann NY Acad Sci*. 2003;998:407–12.
- Phillips LH. The epidemiology of myasthenia gravis. *Semin in Neurology*. 2004;24:17–20.
- McGrogan A, Sneddon S, de Vires CS. The incidence of Myasthenia Gravis: A systematic literature review. *Neuroepidemiology*. 2003;34:171–83.
- Somnier FE. Increasing incidence of late-onset anti-Ach antibody-seropositive myasthenia gravis. *Neurology*. 2005;65:928–30.
- Shon F, Drayson M, Thompson RA. Myasthenia gravis and elderly people. *Age and Aging*. 1996;25:56–8.
- Alkhwajah NM, Oger J. Late-onset myasthenia gravis: a review when incidence in older adults keeps increasing. *Muscle Nerve*. 2013;48:705–10.
- Aragonès JM, Roura-Poch P, Alonso F, Pont-Lluelles M, Bolívar I, Illa I. Myasthenia Gravis: a disease of the very old. *Neurology*. 2014;62:196–7.
- Pakzad Z, Aziz T, Oger J. Increasing incidence of myasthenia gravis among elderly in British Columbia Canada. *Neurology*. 2011;76:1526–8.
- Vincet A, Clover L, Buckley C, Evans JG, Rothwell PM, UK Myasthenia Gravis Survey. Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:1105–8.
- Gattellari M, Goumas C, Worthington JM. A national epidemiological study of Myasthenia gravis in Australia. *Eur J Neurol*. 2012;19:1413–20.
- Task force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia gravis Foundation of America; A Jaretzki III, RJ Barohn, RM Ernstoff, HJ Kaminski, JC Keeseey, AS Penn, BD Sanders. Myasthenia gravis. Recommendations for clinical research standars. *Neurology* 2000; 55: 16-23.
- Zieda A, Ravina K, Glazere I, Peicere L, Naudina MS, Liepina L, et al. A nationwide epidemiological study of myasthenia gravis in Latvia. *Eur J Neurol*. 2018;25:519–26.
- Quintero-López C, Trapero-Iglesias N, Ramírez Luna J, Cuerda-Clarés M, Nieto-Rodríguez J, Gómez-Romero L, et al. Prevalencia de la Miastenia gravis en la provincia de Cuenca. *Rev Clin Esp*. 2014;214:1176 (espec Congr):.
- Santos E, Coutinho E, Moreira I, Martins-Silva A, Lopes D, Costa H, et al. Epidemiolgy os Myasthenia gravis in Northern Portugal: Frequency estimates and clinical epidemiological distribution of cases. *Muscle Nerve*. 2016;54:413–21.
- Aragonès JM, Altamiras J, Roura P, Alonso F, Bufill E, Munmany A, et al. Prevalencia de miastenia gravis en la comarca de Osona (Barcelona Cataluña). *Neurología*. 2017;32:1–5.
- Breiner A, Widdifield J, Katzberg HD, Barnett C, Bril V, Tu K. Epidemiology of myasthenia gravis in Ontorio. Canada. *Neuromuscular disorders*. 2016;26:41–6.
- Joensen P. Myasthenia gravis incidence in a general North Atlantic isolated population. *Acta Neurol scand*. 2014;130:222–8.
- Díaz-Martín C. Epidemiología y características clínicas de la miastenia gravis en la comarca de la Marina Baixa. Alicante. (Tesis doctotal). Alicante: Universidad Miguel Hernández;. 2013.

24. Park S-Y, Lee JY, Lim NG, Hong YH. Incidence and prevalence of myasthenia gravis in Korea: a population-based study using the National Health Insurance claims database. *J Clin Neurol*. 2016;12:340–4.
25. Pallaver F, Riviera AP, Piffer S, Ricciardi R, Roni R, Orrico D, et al. Change in myasthenia gravis epidemiology in Trento Italy, after twenty years. *Neuroepidemiology*. 2011;36:282–7.
26. Lai C-S, Tseng H-F. Nationwide population-based epidemiological study of myasthenia gravis in Taiwan. *Neuroepidemiology*. 2010;35:66–71.
27. Heldal AT, Eide GE, Gilhus NE, Romi F. Geographical distribution of a seropositive myasthenia gravis population. *Muscle Nerve*. 2012;45:815–9.
28. Casetta I, Fallica E, Govoni V, Azzini C, Tola M, Granieri E. Incidence of myasthenia gravis in the province of Ferrara: a community-based study. *Neuroepidemiology*. 2004;23:281–4.
29. Robertson NP, Deans J, Compston DAS. Myasthenia gravis: a population based epidemiological study in Cambridgeshire England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65:492–6.
30. Poulas K, Tsibri E, Kokla A, Papanastasiou D, Tsouloufis T, Marinou M, et al. Epidemiology of seropositive myasthenia gravis in Greece. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;71:352–6.
31. Villagra-Cocco A, Villagra-Cocco P. Prevalencia de la miastenia gravis en la isla de La Palma. *Rev Neurol*. 1997;25:2068–9.
32. Cisneros AD, Luis RS, León R, Carrera PL. Some epidemiological aspects of myasthenia gravis in Cuba. *Rev Neurol*. 1996;24:435–9.
33. Christensen PB, Jensen TS, Tsiropoulos I, Sorensen T, Kjaer M, Hojer-Pedersen E, et al. Incidence and prevalence of myasthenia gravis in western Denmark: 1975 to 1989. *Neurology*. 1993;43:1779–83.
34. Somnier FE, Keiding N, Paulson OB. Epidemiology of myasthenia gravis in Denmark. A longitudinal and comprehensive population survey. *Arch Neurol*. 1991;48:733–9.
35. Ööpik M, Kaasik A-E, Jakobsen J. A population based epidemiological study on myasthenia gravis in Estonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:1638–43.
36. Phillips LH2nd, Torner JC, Anderson MS, Cox GM. The epidemiology of myasthenia gravis in central and western Virginia. *Neurology*. 1992;42:1193–888.
37. Storm-Mathisen A. Epidemiology of myasthenia gravis in Norway. *Acta Neurol Scand*. 1984;70:274–84.
38. Hewison M. Vitamin D and innate and adaptive immunity. *Vitam Horm*. 2011;86:23–62.
39. Kang SY, Hang JH, Song SK, Oh JH. Low serum vitamin D levels in patients with myasthenia gravis. *J Clin Neurosci*. 2018;50:7–294.
40. Alahgholi-Hajibehzad M, Kasapoglu P, Jafari R, Rezaei N. The role of T regulatory cells in immunopathogenesis of myasthenia gravis: implications for therapeutics. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11:70–859.
41. Askmark H, Haggard L, Nygren I, Punga AR. Vitamin D deficiency in patients with myasthenia gravis and improvement of fatigue after supplementation of vitamin D3: a pilot study. *Eur J Neurol*. 2012;19:60–1554.
42. Rodríguez-Gómez D, González-Noya A, Marnotes-González J, Lorenzo-Vizcaya AM. Mejoría clínica e inmunológica de miastenia grave tras tratamiento con denosumab. *Rev Neurol*. 2017;64:47–8.
43. Cadegiani FA. Remission of severe myasthenia gravis after massive-dose vitamin D treatment. *Am J Case Rep*. 2016;17:4–51.
44. Kanazawa M, Shimoata T, Tanaka K, Nishizawa M. Clinical features of patients with myasthenia gravis associated with autoimmune diseases. *Eur J Neurol*. 2007;14:4–1403.
45. Thorlacius S, Aarli JA, Riise T, Matre R, Johnsen HJ. Associated disorders in myasthenia gravis: autoimmune diseases and their relation to thymectomy. *Acta Neurol Scand*. 1989;80:5–290.
46. Christensen PB, Jensen TS, Tsiropoulos I, Sorensen T, Kjaer M, Hojer-Pedersen E, et al. Associated autoimmune diseases in myasthenia gravis. A population-based study. *Acta Neurol Scand*. 1995;91:5–192.