

Komentář ke článku Ehler E, Latta J. Myastenie s pozitivními anti-MuSK protilátkami u mladého muže: kazuistika

Myastenia gravis a autoprotiilátky – dlhý a nekončiaci sa príbeh

Nervosvalové spojenie je prototypom synapsy a myasténia gravis je prototypom protilátkami sprostredkovaného ochorenia. Pacienti s myasténiou gravis majú v 80 až 85 % IgG autoprotiilátky proti postsynapticky lokalizovaným acetylcholinovým receptorom (AChRs). Táto forma myasténie sa označuje ako séropozitívna myasténia gravis (SPMG). Autoprotiilátky spôsobujú významnú redukciu počtu funkčných AChRs prostredníctvom komplementom sprostredkovanvej lýzy, modulačného vplyvu na degradáciu a regeneráciu AChRs a formou funkčnej („imunofarmakologickej“) blokády AChRs. Redukcia AChRs vedie k zlyhaniu neuromuskulárnej transmisie, čo sa klinicky prejaví svalovou slabosťou a abnormnou svalovou unaviteľnosťou. Autoprotiilátky je možné merať veľmi senzitivnou imunoprecipitačnou metódou, ktorá používa AChRs s naviazaným hardím toxínom, ktorý je označený rádioizotopom. Test prvýkrát popisali Jon Lindström so spolupracovníkmi v r. 1976 [1]. Je pomerne jednoduchý a v súčasnosti sa rutinne využíva v diagnostike SPMG.

Niektorí pacienti s myasténiou gravis (15–20 %) nemajú autoprotiilátky proti AChRs. Táto forma myasténie sa označuje ako séronegatívna myasténia gravis (SNMG). U pacientov so SNMG je evidentné, že sa tiež jedná o cirkulujúcimi autoprotiilátkami sprostredkované ochorenie. Potvrdením tejto skutočnosti je: 1. U pacientov so SNMG nastáva významné zlepšenie klinického stavu po plazmafereze. 2. Aplikácia séra, IgG od pacientov so SNMG vyvolá u myši experimentálny model myasténie s detekovateľnou poruchou neuromuskulárnej transmisie.

Pracovné skupiny Dana Drachmana (Baltimore, USA) a Angely Vincent (Oxford, UK) sa snažili niekoľko rokov detekovať autoprotiilátky pri SNMG, ale bez výsledku. Angela Vincent sa v r. 1999 stretla na konferencii Nemeckej biochemickej spoločnosti s nemeckým vedcom Wernerom Hochom, ktorý pracoval na molekule muscle-specific kinase (MuSK) – [2]. MuSK je povrchový receptorický proteín, je súčasťou membrány svalových vlákien a má kľúčovú úlohu pri vývoji neuromuskulárneho spojenia [3,4,5]. Agrin uvoľňovaný z motorických nervových zakončení prostredníctvom intermediárneho proteínu aktivuje MuSK a MuSK riadi clustering AChRs a formovanie postsynaptickej časti nervosvalového spojenia [3,5]. Keďže MuSK na nervosvalovom spojení kontroluje koncentráciu a počet AChRs, Angela Vincent predpokladala, že by mohol byť terčom autoprotiilátok u pacientov so SNMG. Preto z Oxfordu (Weatherall Institute of Molecular Medicine and Department of Clinical Neurology) zaslali Hochovi do Tübingenu kódované vzorky sér od pacientov so SNMG a Hoch v 5 z nich našiel autoprotiilátky proti MuSK. Spoluprácu rozšírili a potvrdili protilátky proti MuSK u 17 z 24 pacientov so SNMG [6]. Prvé štúdie používali ako antigén potkaní MuSK. Neskôr John McConville so spolupracovníkmi v Oxforde klonovali ľudskú MuSK, ktorá sa v súčasnosti používa v imunoprecipitačnej metodike na stanovenie titra autoprotiilátok proti MuSK [7]. Akým mechanizmom spôsobujú autoprotiilátky proti MuSK postsynapticke poruchy neuromuskulárnej transmisie nie je presne jasné. Vo svaloch pacientov s anti-

P. Špalek

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia
FNsP Bratislava-Ružinov
826 06 Bratislava
e-mail: peter.spalek@seznam.cz

MuSK protilátkami sa nezisťuje významná redukcia AChRs alebo expresie MuSK, junkčné postsynapticke záhyby sú dobre zachované, ich denzita len mierne redukovaná, depozitá imunoglobulínu a komplementu sú nepatrné [4,5,8,9]. Hypoteticky sa uvažuje o vplyve anti-MuSK protilátok na funkciu a distribúciu iných molekúl na postsynaptickej platničke nervosvalového spojenia. Dominujúci je názor, že autoprotiilátky sú namierené proti extracelulárnej časti MuSK a spôsobujú inhibíciu agrínom indukovanej aktivácie MuSK, t.zn. redukciu agregácie, clusteringu AChRs a tým vedú k postsynaptickeму zlyhaniu neuromuskulárnej transmisie.

Epidemiologické charakteristiky SNMG s autoprotiilátkami proti MuSK: Podľa prác publikovaných do konca septembra 2007 bolo v 11 krajinách vyšetrených 693 pacientov so SNMG, z nich mali 252 (36 %) autoprotiilátky proti MuSK [17]. Nízky výskyt 4,0 % je na Tchajwane, pomerne nízky 17,4 % aj v Kórei, a v Nórsku dokonca zistili nulový výskyt [10,11,12]. Najvyšší výskyt 49,0 % je v Turecku [13]. Tieto rozdiely sa vysvetľujú, podobne ako pri iných autoimunitných ochoreniach, rôznou genetickou predispozíciou a environmentálnou vnímavosťou. Kuks et al. (2007) študovali HLA profil u pacientov

s anti-MuSK myasténiou a zistili vysokú asociáciu s HLA-DR 14-DQ5 [14,15]. Táto neobvyklá asociácia medzi vzácnym HLA-haplotypom a autoimunitným ochorením svedčí pre to, že MuSK pozitívna myasténia gravis je samostatným imunologickým ochorením. Prvá epidemiologická štúdia o SNMG s anti-MuSK protilátkami bola realizovaná v Holandsku [16]. Anti-MuSK protilátky zistili u 35 pacientov (36 %) z celkového počtu 97 pacientov so SNMG, čo zodpovedá prevalencii 1,9 na 1 milión obyvateľov a incidencii 0,1 na milión osobo-rokov [16]. Myasténia gravis s anti-MuSK protilátkami postihuje ženy 5x častejšie ako mužov [17]. Priemerný vek pacientov s anti-MuSK protilátkami je pri vzniku myasténie (35 r.) o 12 nižší ako u pacientov so séropozitívnou MG proti AChRs (47 r.) – [17].

Klinický fenotyp: Myastenická symptomatológia býva u pacientov s anti-MuSK SNMG výraznejšia ako u pacientov so SPMG a tiež ako u pacientov s myasténiou negatívnu proti AChRs a negatívnu proti MuSK [2,17,18,19,20,21]. Stickler et al (2005) pri použití kvantifikovaného myastenického skóre (QMG) zistili signifikantne vyššie QMG u pacientov s anti-MuSK protilátkami ako u pacientov s SPMG s protilátkami proti AChRs [19]. Medzi závažnosťou myasténie a výškou koncentrácie autoprotilátok proti MuSK sa nezistila jednoznačná korelácia [17,18].

Zhruba možno konštatovať, že existujú tri klinické typy generalizovanej SNMG s autoprotilátkami proti MuSK [13,14,17,18,19,20]: 1. Typ: Generalizovaná myasténia s ťažkou okulobulbárnou slabosťou. Niektorí z týchto pacientov majú atrofiu svalstva jazyka a faciálnych svalov, čo potvrdila aj magnetická rezonancia [21]. Podľa amerických autorov je atrofia príznakom dlhotrvajúceho ochorenia a nevyskytuje sa často [17,19]. Podľa Evoli a spolupracovníkov sú atrofia jazyka a mimického svalstva u talianskych pacientov častým prejavom dlhotrvajúcej anti-MuSK SNMG [20]. Končatinové svalstvo býva postihnuté, ale nie výrazne. 2. Typ: Generalizované postihnutie s dominantným postihnutím šijového svalstva, ramenného a respiračného svalstva. Okulárne svalstvo je ušetrené, končatinové býva obvykle

len ľahšie postihnuté. 3. Typ: Generalizované postihnutie – neodlíšiteľné od klinických príznakov pri SPMG s autoprotilátkami proti AChRs.

Diagnostický význam týchto troch klinických fenotypov však nemožno preceňovať. SNMG s anti-MuSK protilátkami bola popísaná aj u čisto okulárnej formy ochorenia, ďalej u izolovaného postihnutia extenzorov šije a aj u ďalších klinických prejavoch [22,23,24]. V tomto zmysle je potrebné korigovať údaj Ehlera a Lattu, ktorí v tomto čísle Čes a Slov Neurol vo svojej práci nesprávne udávajú, že anti-MuSK autoprotilátky neboli popísané u okulárnej SNMG. Rovnako je nesprávne ich tvrdenie, že anti-MuSK autoprotilátky neboli popísané u SPMG s autoprotilátkami proti AChRs. SPMG s autoprotilátkami proti AChRs sa môže vyskytovať v kombinácii so SNMG s anti-MuSK autoprotilátkami, podobne ako sa vyskytuje SPMG v kombinácii s inými autoimunitnými ochoreniami [25]. Kombinovaný výskyt SPMG s protilátkami proti AChRs a protilátkami proti MuSK bol popísaný v Anglicku a v Španielsku [26,27]. Pozoruhodný je prípad dieťaťa so SPMG s autoprotilátkami proti AChRs, u ktorého sa objavili autoprotilátky proti MuSK až po tymektómii. [28]. Popísaný je aj prípad závažnej tranzitórnej neonatálnej myasténie v dôsledku transplacentárneho prieniku anti-MuSK autoprotilátok z matky do organizmu plodu [29]. Výskyt protilátok proti MuSK však nebol popísaný u myastenikov s tymómom [3,13].

Z diagnostického hľadiska je významné, že anti-MuSK pozitívna SNMG má pri repetitívnej stimulácii nervus facialis pozitívne nálezy až u 75–85 % pacientov, zatiaľ čo v končatinových svaloch len u 31–57 % [17,19,20,23]. Výskyt abnormálnych nálezov pri stimulácii nervus facialis je u anti-MuSK pozitívnej SNMG signifikantne vyšší v porovnaní so SPMG s autoprotilátkami proti AChRs a tiež v porovnaní s anti-MuSK negatívnu SNMG. Aj z tohto dôvodu je potrebné, aby vyšetrenie faciálneho svalstva repetitívnou nervovou stimuláciou (RNS) bolo súčasťou diagnostického protokolu u pacientov s podozrením na myasténiu gravis. Analogické nálezy ako pri RNS sa zisťujú pri single-fi-

ber elektromyografii (SFEMG). Patologický jitter alebo blokovanie je najčastejšie v musculus orbicularis oculi a v musculus frontalis, menej často v deltovom svale a najnižší počet pozitívnych nálezov je v musculus extensor digitorum communis [17,19,27,30].

Pacienti so SNMG a autoprotilátkami proti MuSK majú rozdielnu reakciu na inhibítory cholinesterázy [13,16,17,19,32,33,34]. Asi 1/3 pacientov reaguje priaznivo, ostatní pacienti na inhibítory cholinesterázy reagujú len nevýrazne alebo vôbec. U niektorých pacientov sa dokonca manifestovala intolerancia s nežiadúcimi muskarínovými a nikotínovými vedľajšími účinkami [32,33]. Popísaná je aj hypersenzitivita so zvýraznením myastenických príznakov po užití inhibítorov cholinesterázy [33]. Príčina tejto rozdielnej reaktivity pacientov s anti-MuSK SNMG na inhibítory cholinesterázy nie je známa.

Pacienti s SNMG a pozitívnymi autoprotilátkami proti MuSK nereagujú na tymektómiu [5,13,14,15,17,18,20,34]. Na rozdiel od častého nálezu hyperplázie týmusu u SPMG proti AChRs sa pri SNMG s autoprotilátkami proti MuSK histologicky nezisťujú žiadne významné nálezy [17,20,35,36]. Výnimkou je jedine práca Lavnric et al (2005), ktorí z 9 myastenikov po tymektómii popísali u 3 zlepšenie a histologický nález hyperplázie týmusu [37]. Inak však neefektívnosť tymektómie a normálne, resp. minimálne histologické nálezy v týmuse nasvedčujú, že pri SNMG s autoprotilátkami proti MuSK sa nejedná o intratýmusovú patogenézu myasténie, resp. o účasť týmusu v jej imunopatogenéze [13,17,35,36]. Tymektómia sa pri SNMG s autoprotilátkami proti MuSK nepovažuje za indikovanú [3,13,14,17,18,20,34,44].

Pacienti so SNMG a s autoprotilátkami proti MuSK obvykle dobre reagujú na kortikoterapiu a konvenčnú imunosupresívnu liečbu – najčastejšie sa používa azatioprin, zriedkavejšie cyklosporin, mykofenolát mofetil alebo cyklofosfamid [3,13,14,17,18,34]. Rôzne kombinácie imunosupresívnej liečby vedú k zlepšeniu skoru u všetkých pacientov s anti-MuSK pozitívnou SNMG [3,13,17,34]. U refraktérnych foriem anti-MuSK SNMG býva

u 60–90 % pacientov účinná plazmaferéza s evidentným, i keď niekedy len prechodným zlepšením [17,34,38]. Pacienti, u ktorých je konvenčná imunopresia neefektívna, sa môžu stať závislí na plazmaferéze [39]. V týchto prípadoch je indikovaná liečba intravenóznym imunoglobulínom (IVIg) – [17,39]. Predbežné správy o IVIg referujú o jeho menšej efektívnosti v porovnaní s ostatnou imunomodulačnou liečbou [34,40]. U amerických pacientov je IVIg častejšie a výraznejšie účinnejšie pri SPMG s autoprotilátkami proti AChRs (u 21 z 24 pacientov) než pri SNMG s autoprotilátkami proti MuSK (len 3 z 12) – [17].

U refraktérnych SNMG s anti-MuSK autoprotilátkami na kortikoterapiu, imunopresívne preparáty, plazmaferézu a IVIg, sa ukázalo efektívne a dobre tolerované podávanie cyklofosfamidu intravenózne vo vysokých dávkach – 50 mg/kg/deň po dobu 4 dní [41,42]. Podobne, rituximab (monoklónová protilátka) viedol k zlepšeniu a stabilizácii ochorenia u pacienta s refraktérnou anti-MuSK SNMG [43].

Prognóza pacientov so SNMG s autoprotilátkami proti MuSK je podobná ako u pacientov so SPMG a autoprotilátkami proti AChRs [3,14,17,34,40,42,43]. K zabezpečeniu klinického zlepšenia je podľa jednej štúdie potrebná v priemere vyššia udržiavacia dávka kortikoidov a/alebo imunopresív než pri SPMG s autoprotilátkami proti AChRs [13]. Asi 30 % pacientov s anti-MuSK SNMG má veľmi nestály klinický priebeh v prvých rokoch ochorenia s postihnutím kraniálneho, bulbárneho, respiračného a končatinového svalstva s častými exacerbáciami vyžadujúcimi plazmaferézu [17,20].

Pri dostatočne agresívnej liečbe – Prednison a imunopresívne preparáty, podľa potreby plazmaferéza, IVIg; v refraktérnych prípadoch vysoké dávky i.v. cyklofosfamidu, ev. rituximab – sa stav veľkej väčšiny pacientov podstatne zlepšil. Remisia alebo výrazné zlepšenie myasténie s minimálnou symptomatológiou sa dosiahne až u 75 % pacientov so SNMG s protilátkami proti MuSK [13,20,34,40].

Séronegatívna myasténia gravis proti AChRs a negatívna proti MuSK predsta-

vuje tretiu formu myasténie gravis. Ide o pacientov s okulárnou alebo generalizovanou myasténiou gravis, ktorí nemajú v sére detekovateľne autoprotilátky [3,44,45]. Klinická symptomatológia, elektrofyziológické nálezy, patológia týmusu a reakcia na tymektómiu sú pri tejto forme SNMG podobné ako u pacientov so SPMG s autoprotilátkami proti AChRs [3,44,45]. Týmus je u väčšiny pacientov so SNMG zreteľne hyperplastický, v germinatívnych centrách sa nachádzajú B bunky s rovnakými parametrami ako v týmusoch u pacientov so SPMG proti AChRs [45]. Tento nález svedčí pre uplatnenie týmusu aj v patogenéze SNMG s negatívnou proti MuSK [44,45]. Napokon, u väčšiny pacientov so SNMG dochádza k zlepšeniu klinického stavu po tymektómii [3,44,45]. Preto pri tejto forme SNMG je tymektómia indikovaná, na rozdiel od SNMG s autoprotilátkami proti MuSK, u ktorých je postoj k tymektómii veľmi zdržanlivý alebo odmietavý [13,14,17,18,20,34,44]. SNMG s negatívnou proti MuSK reaguje veľmi dobre na kortikoterapiu, rôzne ďalšie formy imunopresívnej liečby, v prípade potreby aj na plazmaferézu a IVIg [3,44,45]. Angela Vincent sa domnieva, že táto forma SNMG môže byť podmienená veľmi nízkymi hladinami cirkulujúcich autoprotilátok proti AChRs, ktoré nie sú detekovateľné súčasnými vyšetřovacími metodikami [44]. Je však tiež možné, že SNMG s negatívnou proti MuSK je klinicky a imunologicky heterogénne ochorenie.

Kalifornskí neurológovia okolo M. Agiusa a nórski neurológovia okolo prezidenta svetovej neurologickej federácie J. Aarliho považujú za samostatnú formu aj myasténiu gravis, pri ktorej sa okrem autoprotilátok proti AChRs zisťujú i protilátky proti titínu [46]. Táto forma myasténie je temer obligátne asociovaná s tymómom a zisťujú sa u nej ďalšie klinické a laboratórne prejavy paraneoplastickej autoimunity [47]. Tu sa dlhý príbeh o autoprotilátkach pri myasténii predbežne zastavuje, ale rozhodne nekončí.

Literatúra

1. Lindström JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD. Antibody to ace-

tylcholine receptor in myasthenia gravis. *Neurology* 1976; 26: 1054–1056.

2. Vincent A. Osobná komunikácia.

3. Spalek P, Vincent A. Autoantibodies at the neuromuscular junction. *Neurologia (Bratisl)* 2007; 2(Supl 1): 11–12.

4. Vincent A, McConville J, Newsom-Davis J, Lindstrom J, Engel AG. Is „seronegative“ MG explained by autoantibodies to MuSK? *Neurology* 2005; 64: 399.

5. Vincent A, Leite MI. Neuromuscular junction autoimmune disease: muscle specific kinase antibodies and treatments for myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 519–525.

6. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Autoantibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 2001; 7: 365–368.

7. McConville J, Farrugia ME, Beeson D, Kishore U, Metcalfe R, Newsom-Davis J, Vincent A. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2004; 55: 580–584.

8. Selcen D, Fukuda T, Shen XM, Engel AG. Are the MuSK antibodies the primary cause of myasthenic symptoms? *Neurology* 2004; 62: 1945–1950.

9. Shiraishi H, Motamura M, Yoshimura T, Fukudome T, Fukuda T, Nakao Y et al. Acetylcholine receptor loss and postsynaptic damage in MuSK positive myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2005; 57: 289–293.

10. Yeh JH, Chen WH, Chiu HC, Vincent A. Low frequency of MuSK antibody in generalised seronegative myasthenia gravis among Chinese. *Neurology* 2004; 62: 2131–2132.

11. Lee JY, Sung JJ, Cho JY, Oh DH, Kim HJ, Park JH et al. MuSK antibody-positive, seronegative myasthenia gravis in Korea. *J Clin Neurosci* 2006; 13: 353–355.

12. Romi F, Aarli JA, Gilhus NE. Seronegative myasthenia gravis: disease severity and prognosis. *Eur J Neurol* 2005; 12: 413–418.

13. Deymeer F, Gungor-Tuncer O, Yilmaz V, Parman P, Serdaroglu P, Ozdemir A et al. Clinical comparison of anti-MuSK- vs -AChR-positive and seronegative myasthenia gravis. *Neurology* 2007; 68: 609–611.

14. Kuks JBM, Niks EH, Verschuuren JGM.

Anti-MuSK myasthenia in the Netherlands. *Neurologia (Bratisl)* 2007; 2 Supl 1: 12.

15. Niks EH, Kuks JBM, Roep BO, Haasnoot GW, Verduijn W, Ballieux BEPB et al. Strong association of MuSK antibody-positive myasthenia gravis and HLA-DR14-DQ5. *Neurology* 2007; 66: 1772–1774.

16. Niks EH, Kuks JB, Verschuuren JJ. Epidemiology of myasthenia gravis with anti-muscle specific kinase antibodies in the Netherlands. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2007; 78: 417–418.

17. Wolfe GI, Trivedi JR, Oh SJ. Clinical review of muscle-specific tyrosine kinase-antibody positive myasthenia gravis. *J Clin Neuromusc Dis* 2007; 8: 217–224.

18. Sanders DB, El-Salem K, Massey J, McConville J, Vincent A. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. *Neurology* 2003; 60: 1978–1980.

19. Stickler DE, Massey JM, Sanders DB. MuSK-antibody positive myasthenia gravis: clinical and electrodiagnostic patterns. *Clin Neurophysiol* 2005; 116: 2065–2068.

20. Evoli A, Tonali PA, Padua L, Lo Monaco M, Scuderio F, Batocchi APOD. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain* 2003; 126: 2304–2311.

21. Farrugia ME, Robson MD, Clover L, Anslow P, Newsom-Davis J, Kennet R et al. MRI and clinical studies of facial and bulbar muscle involvement in MuSK antibody-associated myasthenia gravis. *Brain* 2006; 129: 1481–1492.

22. Caress JB, Hunt CH, Batish SD. Anti-MuSK myasthenia gravis presenting with purely ocular findings. *Arch Neurol* 2005; 52:1002–1003.

23. Hanisch F, Eger K, Zierz S. MuSK antibody positive pure ocular myasthenia gravis. *J Neurol* 2006; 253: 659–660.

24. Casasnovas C, Povedano M, Jauma S, Montero J, Martinez-Matos JA. MuSK-antibody positive myasthenia gravis presenting with isolated neck extensor weakness. *Neuromusc Dis* 2007; 17: 544–546.

25. Spalek P, Hancinova V, Schnorrer M, Vincent A. Thymomas, myasthenia gravis, associated autoimmune diseases and anti-

bodies against antigens at neuromuscular junction. *Eur J Neurol* 2006; 13: 255.

26. Saleh AA, Cariga P. Myasthenia gravis with AChR and MuSK antibodies positivity: case report. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 165–166.

27. Diaz-Manera J, Rojas-Garcia R, Gallardo E, Juarez C, Martinez-Domeno A, Martinez-Ramirez S et al. Antibodies to AChR, MuSK and VGKC in patient with myasthenia gravis and Morvan's syndrome. *Nature Clin Pract Neurol* 2007; 3: 405–410.

28. Saulat B, Maertens P, Hamilton WJ, Bassam BA. Anti-musk antibody after thymectomy in a previously seropositive myasthenic child. *Neurology* 2007; 69: 803–804.

29. Behin A, Mayer M, Chatenoud L, Ferrer X, Espil-Taris C, Laforet P, Eymard B. Severe neonatal myasthenia due to maternal anti-MuSK antibodies. *Neuromusc Dis* 2006; 16: 661–662.

30. Oh SJ, Hatanaka Y, Hemmi S, Young AM, Scheufele ML, Nations SP et al. Repetitive nerve stimulation of facial muscles in MuSK antibody-positive myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2006; 33: 500–504.

31. Farrugia ME, Kennett RP, Newsom-Davis J, Hilton-Jones D, Vincent A. Single-fiber electromyography in limb and facial muscles in muscle-specific kinase antibody and acetylcholine receptor antibody myasthenia patients. *Muscle Nerve* 2006; 33: 568–570.

32. Hatanaka Y, Hemmi S, Morgan MB, Scheufele ML, Claussen GC, Wolfe GI, Oh SJ. Nonresponsiveness to anticholinesterase agents in patients with MuSK-antibody-positive MG. *Neurology* 2005; 65: 1508–1509.

33. Punga AR, Flink R, Askmark H, Stalberg EV. Cholinergic neuromuscular hyperactivity in patients with myasthenia gravis seropositive for MuSK antibody. *Muscle Nerve* 2006; 34: 111–115.

34. Sanders D, Massey J, Juel V. MuSK antibody positive myasthenia gravis: response to treatment in 31 patients. *Neurology* 2007; 68: A299.

35. Lauriola L, Ranelletti F, Maggiano N, Guerriero M, Punzi C, Marsili F et al. Thymus changes in anti-MuSK-positive and

-negative myasthenia gravis. *Neurology* 2005; 64: 536–538.

36. Leite MI, Strobel P, Jones M, Micklem K, Moritz R, Gold R et al. Fewer thymic changes in MuSK antibody-positive than in MuSK antibody-negative MG. *Ann Neurol* 2005; 57: 444–448.

37. Lavrnjic D, Losen M, Vujic A, De Baets M, Hajdukovic LJ, Stojanovic V. et al. The features of myasthenia gravis with autoantibodies to MuSK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1099–1102.

38. Yeh JH, Chen WH, Chiu HC, Bai CH. MuSK antibody clearance during serial sessions of plasmapheresis for myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2007; 249:

39. Takahashi H, Kawaguchi N, Nemoto Y, Hattori T. High-dose intravenous immunoglobulin for the treatment of MuSK antibody-positive seronegative myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2006; 247: 239–241.

40. Pasnoor M, Wolfe G, Nations S. Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis. *Neurology* 2007; 68: A299.

41. Drachman DB, Jones RJ, Brodsky RA. Treatment of refractory myasthenia: „rebooting“ with high dose cyclophosphamide. *Ann Neurol* 2003; 33: 29–34.

42. Lin PT, Martin BA, Weinacker AB, So YT. High-dose cyclophosphamide in refractory myasthenia gravis with MuSK antibodies. *Muscle Nerve* 2006; 33: 433–435.

43. Jordan B, Eger K, Deschauer M, Zierz S. Successful long-term treatment of MuSK antibody-positive myasthenia gravis with rituximab, a follow up. *Neuromusc Dis* 2007; 17: 819.

44. Vincent A, McConville J, Farrugia ME, Newsom-Davis J. Seronegative myasthenia gravis. *Semin Neurol* 2004; 24: 125–133.

45. Hayashi A, Shiono H, Ohta M, Ohta K, Okumura M, Sawa Y. Heterogeneity of immunopathological features of AChR/MuSK autoantibody-negative myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 2007; 189: 163–168.

46. Agius MA, Richman DP, Fairclough RH, Aarli J, Gilhus NE, Romi F. Three forms of immune myasthenia. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 998: 453–456.

47. Špalek P. Týmómy a paraneoplastická autoimunita. *Česk Slov Neurol N* 2002; 65/98: 367–373.