

Naše skúsenosti s diagnostikou a liečbou MuSK pozitívnej myasténie gravis v SR – súbor 55 pacientov

Peter Špalek¹, Štefan Kečkeš², Ivan Martinka¹, Veronika Otrubová¹

¹Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika UNB a SZU, Univerzitná nemocnica Bratislava – Ružinov

²Oddelenie imunodiagnostiky OÚSA a Ústav chémie, klinickej biochémie a laboratórnej medicíny LF SZU, Bratislava

Myasténia gravis (MG) je autoimunitné ochorenie nervovo-svalovej platničky prejavujúce sa patologickou unaviteľnosťou a fluktuujúcou slabosťou priečne pruhovaných svalov. MG je heterogénne ochorenie. Jednotlivé podtypy MG sú vzácné, odlišujú sa imunopatogenetickými mechanizmami, vekom pri vzniku, rozdielnym zastúpením pohlaví, niektoré formy aj odlišnou responzivitou na určité formy liečby. Anti-MuSK pozitívna MG je jedným zo zriedkavých podtypov MG, tvorí 2-5 % z celkového počtu všetkých foriem MG. Imunopatogenetickým podkladom anti-MuSK pozitívnej MG je tvorba autoprotilátok proti svalovo – špecifickej kináze (muscle specific kinase = MuSK), ktoré patria k triede imunoglobulínu IgG4. V dôsledku tvorby anti-MuSK autoprotilátok dochádza k narušeniu fyziologickej regenerácie neuromuskulárnej juncie (NMJ), k poruchám syntézy acetylcholínových receptorov (AChR), k zníženiu ich počtu na postsynaptickej membráne NMJ a k vzniku myastenických symptómov.

Anti-MuSK MG vzniká vo veku mladšom veku < 50 rokov. Častejšie postihuje ženy ako mužov (3:1). Vzhľadom na častú generalizovanú symptomatológiu a progresívny vývoj MG je u väčšiny pacientov hneď v úvode indikovaná intenzívna kombinovaná imunosupresívna liečba (prednizón 1-1,2 mg/kg/deň a azatioprin 3-3,5 mg/kg/deň alebo cyclosporín 4-6 mg/kg/deň). Ak je v úvode MG prítomná akútna respiračná a/alebo bulbárna insuficiencia je súčasne s kombinovanou imunosupresívnou terapiou indikovaná aj intervenčná imunoterapia. Jednoznačne preferujeme IVIG pred plazmaferézou pre jeho rýchly intenzívny zásah priamo do autoimunitných mechanizmov a pre jeho veľmi dobrý bezpečnostný profil. Ak je liečba ordinovaná včas v dostatočne účinných dávkach pacienti s anti-MuSK MG reagujú na liečbu priaznivo, myastenická symptomatológia sa relatívne rýchlo zlepšuje. Týmus je pri anti-MuSK MG involvovaný. S anti-MuSK MG nie je asociovaná hyperplázia týmusu ani tymóm, preto tymektómia nie je indikovaná. V imunopatogenéze anti-MuSK sa uplatňujú extratýmusové autoimunitné mechanizmy, čo tiež vysvetľuje neúčinnosť tymektómie. Pri včasnom určení správnej diagnózy a následne včasnom ordinovaní kombinovanej imunosupresívnej liečby v dostatočných účinných dávkach je prognóza pacientov s anti-MuSK MG priaznivá. Myastenické krízy sa vyskytujú pri MuSK pozitívnej MG zriedkavo, reagujú rýchlo a priaznivo na intervenčnú imunoterapiu kúrami IVIG pri súčasnom podávaní kombinovanej imunosupresívnej liečby. V našom súbore sme nezaznamenali ani u jedného pacienta úmrtie v MuSK myastenickej kríze. V ojedinelých refraktérnych prípadoch anti-MuSK MG sa občas ordinovala kontroverzná liečba rituximabom. Rituximab nemá priame účinky na autoimunitné mechanizmy pri novodiagnostikovaných MuSK MG (štúdia RINOMAX, 2022). U pacientov s refraktérnou MuSK pozitívnu MG sa z empirickej skúsenosti považuje za druholíniovú alebo tretolíniovú liečbu. Problémom rituximabu je vysoký výskyt závažných nežiaducich komplikácií, ktoré sú závažným argumentom proti jeho empirickej indikácii. V práci prezentujeme súčasné poznatky o imunopatogenéze MuSK pozitívnej MG a analyzujeme naše skúsenosti s epidemiológiou, klinickou symptomatológiou, diagnostikou a liečbou MuSK pozitívnej MG v súbore 55 pacientov v Slovenskej republike.

Kľúčové slová: MuSK pozitívna MG, imunopatogenéza, súbor 55 pacientov, epidemiológia, klinický obraz, diagnostika, liečba

MuSK positive MG – our experience with diagnostics and treatment in a cohort of 55 patients in the Slovak Republic

Myasthenia gravis (MG) is a rare autoimmune disease of the neuromuscular junction manifested by pathological fatigue and muscle weakness of fluctuating intensity. MG is a heterogeneous disease. The MG subtypes are rare, differ in their immunopathogenetic mechanisms, age at onset and responsiveness to treatment. Anti-MuSK positive MG is a subtype with 2-5% ratio of all MG forms. The immunopathogenetic basis of anti-MuSK positive MG is the production of IgG4 antibodies against muscle-specific kinase (MuSK). As a result of anti-MuSK autoantibodies production the neuromuscular junction (NMJ) synthesis and regeneration are impaired, acetylcholine receptors (AChRs) number, density are reduced. Their distribution at the postsynaptic membrane is decreased and altered, leading to an impairment of neuromuscular transmission. Anti-MuSK MG develops mainly at younger age < 50 years, affects more often females than males (3:1) and usually manifests with generalized myasthenic symptoms. Due to generalized symptoms and frequent progression at onset, combined immunosuppressive therapy (prednisone, azathioprine and/or cyclosporine) are indicated. In patients with acute respiratory and/or bulbar symptomatology at onset of anti MuSK MG an interventional immunotherapy (IVIG) is indicated with combined immunosuppressive treatment. Anti-MuSK positive MG has an extrathymic immunopathogenesis, thymus is involved and thymectomy is not indicated. The prognosis of anti-MuSK MG is favourable if the disease is diagnosed early and subsequently combined intensive immunosuppressive treatment is applied. Only few patients do not respond adequately to the treatment. Rituximab has no direct influence onto autoimmune processes in newly diagnosed forms of MuSK MG as a recently published

study RINOMAX showed in 2022. Rituximab is only empirically considered as secondline or a thirdline treatment for refractory anti MuSK MG. Another limiting issue for rituximab are his fequent side effects. We present in our article current knowledge about anti-MuSK MG immunopathogenesis, and our experience with epidemiology, diagnostics, treatment and prognosis in a cohort of 55 anti-MuSK MG patients in the Slovak Republic.

Key words: anti-MuSK positive MG, immunopathogenesis, cohort of 55 patients, epidemiology, clinical presentation, diagnostics, treatment

Neurologia 2023; 18 (3): 133-139

Úvod

Myasténia gravis (MG) je autoimunitne sprostredkované ochorenie neuromuskulárnej junkcie (NMJ), ktoré sa manifestuje nadmernou unaviteľnosťou a fluktuujúcou slabosťou priečne pruhovaných svalov. Pri fyzickej aktivite zahŕňajúcej klinicky postihnuté svalové skupiny dochádza k zväzňovaniu svalovej slabosti, naopak po odдыхu sa svalová sila týchto svalov prechodne zlepšuje^(1,2,3).

U väčšiny pacientov s MG (>90 %) sa v sére zisťujú auto-protiľátky proti acetylcholínovým receptorom^(1,2,4,5,6,7,8). Klinicky a/alebo elektrofyziologicky potvrdená MG s negatívnym titrom auto-protiľátok proti AChR sa v minulosti označovala pojmom séronegatívna MG. V súčasnosti je jednoznačne dokázané, že MG je imunopatogeneticky heterogénne ochorenie. Výrazné pokroky v imunodiagnostike viedli v posledných rokoch u pacientov s tzv. séronegatívnou MG k objaveniu nových cieľových antigénov a príslušných imunopatogenetických auto-protiľátok^(5,6,7,8,9,10). Patria k nim auto-protiľátky proti MuSK^(8,9,10,11,22), nízkoafinitné auto-protiľátky proti AChR^(4,6,12), auto-protiľátky proti low-density lipoprotein receptor-related protein = LRP4^(5,8,13,14) a auto-protiľátky proti agrínu^(5,8,15).

Objav nových antigénov a auto-protiľátok viedol k rozčleneniu nehomogénnej skupiny anti-AChR séronegatívnej MG na niekoľko nových podskupín – **tabuľka 1**. V skupine pacientov s AChR séronegatívnou MG sa najčastejšie zisťuje pozitívny

titer auto-protiľátok proti MuSK. V článku informujeme o výrazne odlišnej imunopatogenéze MuSK pozitívnej MG v porovnaní s AChR séropozitívnou MG, o niektorých odlišnostiach v klinickom obraze a určitých rozdieloch v reakciách na inhibítory cholinesterázy, niekedy na imunoterapiu a najmä na tymektómiu, ktorá je pri MuSK pozitívnej MG neúčinná. Referujeme aj o našich skúsenostiach s diagnostikou a liečbou anti-MuSK MG u 55 pacientov v Slovenskej republike.

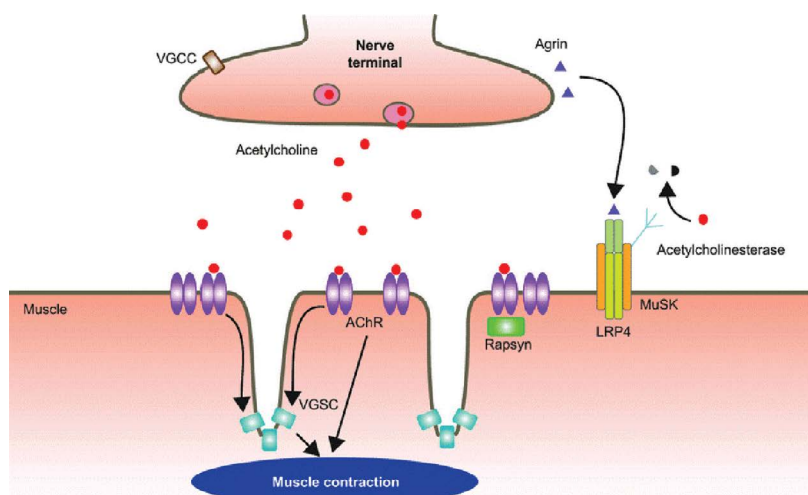
Imunopatogenéza

Svalovo špecifická kináza (muscle specific-kinase = MuSK) je proteín, ktorý je integrálnou súčasťou membrány svalových buniek priečne pruhovaných svalov, t.j. postsynaptickej membrány nervovo – svalovej platničky^(4,6,10,11,16). MuSK hrá zásadnú úlohu v správnom vývoji neuromuskulárneho spojenia (NMS). Táto synapsa sa začína tvoriť, keď sa dostáva rastový kužeľ axónu novo tvoreného nervového vlákna do tesnej blízkosti tvoriaceho sa myotubulu. Ešte pred kontaktom medzi axónom a myotubulom dochádza k spontánnemu zhlukovaniu predtým difúzne rozložených AChR v centrálnej časti myotubulu. Keď dorazí rastový kužeľ axónu k myotubulu, dochádza k sekrécii agrínu z konca axónu. To vedie k ešte k masívnejšiemu zhlukovaniu AChR na konkrétnych miestach postsynaptickej svalovej platničky. Toto zhlukovanie AChR je základom neskoršej typickej architektiky adultnej neuromuskulárnej platničky. Iniciálne

Tabuľka 1. Klasifikácia foriem myasténie gravis (modifikované podľa: Lazaridis K, Tzartos SJ. 2020; Gilhus NR, Verschuuren J, 2015; Špalek P et al., 2021)

Názov formy MG a výskyt v %	Auto-protiľátky	Vek pri vzniku	Patológia týmusu	Imunopatogenéza	Reakcia na liečbu
Early-onset AChR pozitívna 25-30 %	+ proti AChR	< 45 rokov	hyperplázia týmusu	predominantne intratýmusová	IACHE ++ TE + IS ++ PE ++ IVIG +++
Late-onset AChR pozitívna 45-50 %	+ proti AChR	> 45 rokov	involúcia týmusu, atrofia týmusu	predominantne extratýmusová	IACHE ++ TE neúčinná IS ++ PE+ IVIG++
MGAT 10-15 %	+ proti AChR	u detí sa nevyskytuje; v dospelosti – max. výskyt od 40 do 60 r.	tymómy - benígne (2/3) - malígne (1/3)	kombinovaná: účasť tymómu, ale najmä extratýmusová	Okrem liečby MG a efektu TE, u mal. tymómov rádioterapia, chemoterapia
MuSK pozitívna 1-8 %	+ proti MuSK	mladý, stredný vek	týmus atrofický	extratýmusová	TE neúčinná, IACHE ↓ efekt IS++; PE+; IVIG++; rituximab+-
LRP4 pozitívna 1-2 %	+ proti LRP4	mladý, stredný vek	týmus atrofický	extratýmusová	TE neúčinná; inak málo údajov o terapeutických výsledkoch
Agrín pozitívna 1 %	+ proti agrín	mladý, stredný vek	týmus atrofický	extratýmusová	TE neúčinná; inak málo údajov o terapeutických výsledkoch
Séronegatívna 3-4 %	žiadne auto-protiľátky	ktorýkoľvek vek	mladší – hyperplázia	intratýmusová	IACHE++ TE+ IS++

AChR – acetylcholínový receptor; Early-onset MG – včasná forma MG; Late-onset MG – pozdňá forma MG; IACHE – inhibítory acetylcholinesterázy; TE – tymektómia; IS – imunosupresívna liečba; PE – plazmaferéza; IVIG – intravenózne imunoglobulín; MGAT – myasténia gravis asociovaná s tymómom; MuSK – muscle positive kinase (svalovo špecifická kináza); LRP4 – lipoprotein-related protein 4

Obrázok 1. Schéma neuromuskulárneho spojenia^(18,22)

AChR – acetylcholinový receptor; LRP4 – low density lipoprotein – related protein 4; MuSK – muscle specific kinase, svalovo špecifická kináza; VGCC – voltage gate calcium channels; napätovo závislé kalciové kanály; VGSC – voltage gated sodium channels, napätovo závislé sodíkové kanály

spontánne zhukovanie AChR na povrchu myotubulu ako aj agrínom sprostredkované efekty vyžadujú prítomnosť MuSK. Keďže sa agrín a MuSK *in vitro* prostredí na seba neviažu, existuje tretia molekula, ktorá funguje ako mediátor interakcie týchto dvoch molekúl. Označuje sa ako low density lipoprotein receptor – related protein 4 = LRP 4^(13,14). Schéma NMJ je na **obrázku 1**.

Interakcia komplexu MuSK-LRP4-agrín vedie k spusteniu zložitej signálnej cesty, začínajúcej molekulou Dok-7 a končiacou rapsynom a beta-podjednotkou AChR⁽¹⁶⁾. Výsledkom aktívacie tejto signálnej cesty je fosforylácia a aktivácia rôznych proteínov v cytoplazme a membráne svalovej bunky i v extracelulárnej matrixi NMS. Tieto signálne procesy sú nevyhnutné pre správny vývoj pre- i postsynaptickej časti NMS. Integrálnou súčasťou tohto procesu je zhukovanie AChR na presne určených miestach – hlavne vo vrcholoch sekundárnych záhybov postsynaptickej membrány^(9,10,16). V týchto miestach zhukovaniu AChR predchádza zhukovanie a ukotvenie komplexu MuSK-LRP4-agrín prostredníctvom väzby na ColQ (kolagénu podobná doména extracelulárnej acetylcholinesterázy). Následne dochádza k fosforylácii a polymerizácii aktínu, čo vedie k remodelácii cytoskeletu spôsobom, ktorý umožňuje koncentráciu AChR do aktívnych miest postsynaptickej membrány NMJ^(7,9,16,17). Komplex MuSK-LRP4-agrín je tiež nutný pre správny vývoj presynaptickej časti NMJ. Aktivácia MuSK spúšťa zložitú retrográdnú signálnu cestu, ktorá spúšťa stop signál pre rast motorického axónu. Zhukovanie LRP4 spustené aktiváciou MuSK je zároveň potrebné pre vývoj rastového kužeľa axónu do dospelého typu terminálneho nervového zakončenia^(9,10,16,17). Z uvedeného vyplýva, že získaný alebo vrodený defekt v ktorejkoľvek časti MuSK- asociovanej signálnej cesty vedie k poruche neuromuskulárneho prenosu.

Anti-MuSK autoprotilátky prevažne patria do podskupiny IgG4, nie sú schopné aktivácie komplementu ani antigénovej modulácie^(6,10,18). Hlavným patogenetickým účinkom týchto IgG4 autoprotilátok je maskovanie a blokáda väzobných miest pre viaceré ligandy (vrátane LRP4/agrín, colQ), čím narušujú fungovanie MuSK- asociovanej signálnej cesty. Dôsledkom tejto blokády je porucha regenerácie NMS, zníženie denzity AChR a narušenie ich rozmiestnenia v postsynaptickej membráne

NMS^(9,10,11,18). Proces znižovania počtu funkčných postsynaptickej AChR vedie k vzniku poruchy neuromuskulárnej transmisie, ktorá sa manifestuje rozvojom klinickej svalovej slabosti a patologickej unaviteľnosti v postihnutých svaloch a svalových skupinách. Anti-MuSK pozitívna MG tvorí 1-8 % z celkového počtu pacientov s MG^(5,6,9,10,11,19,20,21). V odbornej literatúre je zaznamenaných niekoľko pacientov s extrémne vzácnym súčasným výskytom autoprotilátok proti AChR a MuSK^(22,23,24). Špalek et al. (2022) popísali dvojito séropozitívnu MG s autoprotilátkami proti AChR a proti MuSK s výbornou terapeutickou reakciou na súčasnú liečbu intervenčnou imunoterapiou (kúry IVIg) a kombinovanou imunosupresívnou liečbou (prednizón a cyklosporín)⁽²²⁾. Patogenetické autoprotilátky proti AChR patria k Ig1 a IgG3^(1,17). 54-ročná pacientka je aktuálne vo farmakologickej remisii na udržiavacej imunosupresívnej liečbe cyclosporínom v dávke 100 mg/deň.

Klinický obraz

Anti-MuSK MG postihuje ženy častejšie ako mužov v pomere 3:1^(9,10,11,17,19). Anti-MuSK MG je ochorenie mladého a stredného veku^(9,10,11,17,22). Vo veku nad 70 rokov sa anti-MuSK MG nevyskytuje^(25,26). V detskom veku sa anti-MuSK MG vyskytuje len výnimočne^(9,19,26). U tehotných žien s MuSK MG môžu autoprotilátky proti MuSK prechádzať transplacentárne, ale len výnimočne spôsobujú u novorodencov tranzitórnu neonatálnu myasténiu^(27,28).

Po objave autoprotilátok proti MuSK v r. 2001 sa v odbornej literatúre určitú dobu tradovalo, že anti-MuSK MG sa manifestuje 3 osobitnými klinickými fenotypmi^(29,30). Prvý fenotyp bol popisovaný ako generalizovaná MG v popredí s výraznou okulobulbárnou slabosťou, u niektorých pacientov boli popisované atrofie jazyka a faciálneho svalstva⁽²⁹⁾. Pri druhom fenotype v rámci generalizovaného postihnutia dominovala slabosť šijového, ramenného a respiračného svalstva⁽³⁰⁾. Tretí typ generalizovaného postihnutia bol/je neodlišiteľný od klinických príznakov generalizovanej AChR séropozitívnej MG. Neskôr sa potvrdilo, že klinicko-diagnostický význam prvých dvoch uvedených fenotypov bol preceňovaný^(26,30). V ďalších štúdiách sa existencia takto vyhranených klinických fenotypov nepotvrdila^(3,10,26,30).

Medzi klinickou manifestáciou anti-MuSK MG a AChR séropozitívnej MG však existujú určité signifikantné rozdiely:

- Pri MuSK pozitívnej MG bývajú intenzita generalizovaného postihnutia a rýchlosť progresie MG výraznejšia ako pri AChR pozitívnej MG^(3,4,9,10,21,26,30). Pri anti-MuSK MG je častejší akútnej až fulminantný vznik generalizovanej svalovej slabosti, vrátane postihnutia bulbárnych a dýchacích svalov. Pri oneskorenej ordinácii účinnej imunosupresívnej liečby a intervenčnej imunoterapie hrozí u týchto pacientov myastenická kríza^(21,26,30).
- Pri MuSK pozitívnej MG je iniciálne postihnutie extraokulárnych okohybných svalov zriedkavé. Ak je prítomné, dochádza k relatívne rýchlej generalizácii a progresii MG na ďalšie svalové skupiny^(10,26,30).
- Lokalizovaná okulárna forma sa pri anti-MuSK MG vyskytuje len výnimočne⁽³¹⁾. Naopak pri AChR pozitívnej MG výskyt lokalizovanej okulárnej MG dosahuje až do 10 %^(2,3,20,30).
- Väčšina pacientov s MuSK pozitívnou MG má intenzívnejšiu myastenickú symptomatológiu a rýchlejšiu progresiu ochorenia, ale existujú aj formy so spontánne priaznivým klinickým priebehom a dokonca aj so spontánnou prolongovanou remisiou^(4,26,32).
- *MuSK pozitívna MG sa nikdy nevyskytuje v asociácii s tymómom ani s hyperpláziou týmusu*^(1,2,9,10,26,30). Týmus býva involvovaný. V patogenéze anti-MuSK MG sa uplatňujú len extratýmusové autoimunitné mechanizmy, tymektómia je neefektívna, nie je indikovaná^(5,7,9,10,11,19,26,30,33).

Diagnostika

Okrem imunologického dôkazu autoprotilátok proti MuSK sa diagnostické postupy pri anti-MuSK pozitívnej MG významnejšie nelíšia od iných foriem MG. K vyšetrovacím metódam pri podozrení na MG patria:

1. Detailná anamnéza, analýza subjektívnych ťažkostí a vplyvu provokačných faktorov.
2. Klasické neurologické vyšetrenie a špecifické testy na MG^(1,2,3). Patria sem statické (výdrž) a dynamické (opakované pohyby) záťažové testy, ktoré umožnia demaskovať latentnú svalovú slabosť alebo zvýrazniť už prítomnú svalovú slabosť. Najčastejšie používané testy sú *Seemanova skúška* (čítanie nahlas – demaskujú sa poruchy artikulácie, fonácie), *Simpsonov test* (pacient 1 minútu pozerá nahor – dochádza k zvýrazneniu alebo demaskovaniu ptózy, *Gorelickov príznak* – pri asymetrickej ptóze mihalnic prstom pasívne elevujeme mihalnicu na strane výraznejšej ptózy. Na kontralaterálnej strane dochádza v priebehu niekoľkých sekúnd k úplnému poklesu mihalnice a uzavretiu očnej štrbiny. Tento fenomén je patognomický pre MG, nevyskytuje sa u žiadnych asymetrických ptózach inej etiológie.
3. Stimulačná elektromyografia – nízkofrekvenčná repetitívna stimulácia periférnych nervov a plexus brachialis elektrickými impulzmi o frekvencii 2 alebo 3 Hz: Ak je príslušný vyšetrovaný sval postihnutý myasténiou zisťuje sa z neho pokles amplitúdy evokovanej odpovede CMAP (compound motor action potential) o viac ako 10 % (posudzuje sa zníženie amplitúdy a arey CMAP medzi 1. a 4. alebo 5. odpoveďou). Nález je typický pre poruchu neuromuskulárnej transmisie pri MG^(2,4,30,34).
4. Elektromyografia izolovaného vlákna – „single fibre electromyography“ (SFEMG): Špeciálnou elektródou sa registrujú akčné potenciály z dvoch svalových vlákien, ktoré patria

k rovnakej motorickej jednotke. Keď je motorická jednotka aktivovaná, je interval medzi obidvoma potenciálmi (jitter) menej ako 55 μ s. Pri MG nachádzame predĺžený priemerný jitter a predĺžený jitter jednotlivých vlákien. Patognomický pre MG je najmä nález blokovania – v niektorých prípadoch je neuromuskulárna transmisia tak spomalená, že niektoré potenciály nevyvolajú kontrakciu svalového vlákna^(19,26,34).

5. Reparačný i.v. farmakologický test: Inhibítory acetylcholinesterázy (IACHE) zlepšujú nervovo- svalový prenos zvýšením počtu interakcií medzi acetylcholínom a postsynaptickými AChR. Efektívnosť testu možno hodnotiť klinicky a/alebo repetitívnou stimuláciou. Test je diagnosticky pozitívny, ak sa klinický nález a/alebo EMG dekrement pri repetitívnej stimulácii zlepšia alebo úplne upravia. U niektorých pacientov s MuSK pozitívnou MG môže byť terapeutická reakcia na i.v. podanie IACHE málo výrazná a reparačný farmakologický test môže byť nedostatočne priekazný^(2,26,34).
6. MR, CT vyšetrenie hrudníka, mediastína – pacienti s anti-MuSK MG majú normálne nálezy, resp. involvovaný týmus. Nemajú prítomné hyperplázie týmusu ani tymómy^(4,5,19,21,26).
7. *Dôkaz protilátok proti MuSK – definitívne potvrdzuje diagnózu MuSK pozitívnej MG*^(5,6,7,10,17,21,26,30).

Liečba

Väčšina pacientov s MuSK pozitívnou MG sa vo včasných fázach ochorenia manifestuje okulobulbárnou a/alebo generalizovanou symptomatológiou, preto je často hneď po určení diagnózy urgentne indikovaná intenzívna kombinovaná imunosupresívna liečba (prednison 1-1,2 mg/kg/deň a azatioprin 3-3,5 mg/kg/deň/alebo cyclosporín 4-6 mg/kg/deň) a terapia inhibítorom acetylcholinesterázy^(4,5,6,10,21,26,30,33,34,35).

Z imunosupresívnych preparátov je optimálnym liekom prvej línie **azatioprin** v úvodnej dávke 3-3,5 mg/kg/deň^(5,7,11,19,21,22,26,30,35,36). Pri liečbe azatiopriénom sa asi u 5-6% pacientov objavia nežiadúce účinky (elevácia hepatálnych enzýmov, hepatopatia (2-3 %), leukopénia a trombocytopenia (<4 %), anémia (1-2 %), raritná geneticky podmienená nízka aktivita TPMP spôsobujúca neočakávané hneď v úvode liečby azatiopriénom dreňový útlm. Na druhej strane až 95 % pacientov dlhodobo toleruje imunosupresívnu liečbu azatiopriénom veľmi dobre bez vedľajších účinkov. V prípade žiadúcej indikácie môžu pacienti azatioprin užívať dlhoročne, aj trvalo.

Cyclosporín je alternatívny imunosupresívny preparát, ktorý sa ordinuje, ak sa pri terapii azatiopriénom objavia nežiadúce účinky^(35,36). Imunosupresívne pôsobenie cyclosporínu má porovnateľnú intenzitu imunosupresívneho účinku ako azatioprin, má aj výhodu v rýchlejšom nástupe imunosupresívneho účinku^(35,36). Dokonca, cyclosporín ako jediný imunosupresívny preparát nemá myelosupresívny účinok^(35,36). Cyclosporín má však nefrotoxicke účinky, preto počas jeho liečby je potrebné kontrolovať renálne markery, hoci vážnejšie formy nefropatie pri cyclosporíne sú zriedkavé^(35,36).

Z ostatných preparátov má dobrý imunosupresívny účinok len cyklofosamid. Jeho ordinácia je limitovaná pomerne častým výskytom nežiadúcich účinkov – leukopénia, trombocytopenia, niekedy anémia, raritne dreňový útlm^(33,35,36). Preto sa cyklofosamid považuje pri MG za imunosupresívny preparát druhej voľby⁽³⁶⁾. Mykofenolát mofetil má slabý imunosupresívny účinok a teratogénny účinok, zriedka sa indikuje⁽³⁷⁾. Takrolimus sa v liečbe pacientov s MuSK MG v Európe nepoužíva⁽³⁶⁾.

Základné princípy liečby akútnej generalizovanej MuSK pozitívnej MG

U pacientov s fulminantným začiatkom, akútnymi exacerbáciami, hroziacimi a rozvinutými myastenickými krízami je indikovaná nielen základná kombinovaná imunosupresívna liečba, ale súčasne je ordinovaná aj **intervenčná imunoterapia, pričom kúry intravenóznym imunoglobulínom sú preferované pred plazmaferézou**^(5,6,7,21,22,30,33,36,37,39).

MuSK pozitívne MG majú vo všeobecnosti intenzívnejšiu MG symptomatológiu, výraznejší sklon k rýchlejšej progresii a generalizácii MG. **Preto je vo všeobecnosti u pacientov s MuSK pozitívnu MG potrebné ordinovať vyššie dávky imunosupresívnych preparátov v porovnaní s AChR pozitívnymi formami MG**^(5,10,19,21,26,30,33,35). Klinické zlepšenia, cieľom je dosiahnuť až farmakologické remisie, je potrebné zabezpečiť dlhodobou, u viacerých pacientov aj trvalou udržiavacou imunosupresívnou liečbou. Pri dodržiavaní základných princípov liečby akútnej generalizovanej MuSK pozitívnej MG sa dosahujú priaznivé výsledky^(1,2,6,10,21,26,30,35,36). Ak sa u pacientov s akútnymi fulminantnými formami MuSK pozitívnej MG diagnóza určí veľmi rýchlo, ordinuje sa okamžite kombinovaná imunosupresívna liečba (prednizón a azatioprin/alebo cyklosporín) súčasne s intervenčnou imunoterapiou (kúry IVIG). Priaznivý klinický vývoj môžu ešte negatívne ovplyvňovať závažná komorbidity a vyšší vek.

Nepriaznivá prognóza časti pacientov s MuSK pozitívnu MG býva už prejavom ireverzibilných zmien interakcie komplexu MuSK-LRP4-agrín, ktoré spúšťajú zložitú signálnu cestu začínajúcu molekulou Dok-7 a končiacu rapsynom a beta-podjednotkou AChR⁽¹⁶⁾. Zmeny, ktoré vznikajú v štruktúrach signálnej cesty spôsobujú ireverzibilné imunopatologické zmeny s následným zlyhávaním neuromuskulárnej transmisie a myastenickou symptomatológiou. Príčinou týchto „refraktérnych stavov“ je pokročilá MuSK pozitívna MG u pacientov, ktorí mali neskoro určenú správnu diagnózu, neskoro ordinovanú imunosupresívnu liečbu a často v nedostatočne účinných dávkach. V odbornej literatúre sa podľa niekoľkých kazuistík uvádzalo, že pacienti s refraktérnou formou MuSK pozitívnej MG môžu profitovať z liečby rituximabom^(40,41,42). Rituximab je anti-CD20 monoklonálna protilátka, ktorá spôsobuje depléciu B lymfocytov. Procedúra terapeutickej aplikácie rituximabu je komplikovaná, zaťažená rizikom nežiadúcich účinkov, môžu sa vyskytnúť aj fatálne reakcie.

Priamy účinok rituximabu na imunitné mechanizmy novo-diagnostikovanej myastenie gravis je neznámy. Ani v nedávnej štúdií Piehl et al (2022) „*Efficacy and safety of rituximab for new-onset generalized myasthenia gravis: The RINOMAX randomized clinical trial*“ nezistili žiadne priame účinky na novovzniknuté formy myastenie gravis a nezaznamenali žiadne príznaky klinického zlepšenia myastenickej symptomatológie⁽⁴³⁾. Preto je ordinácia rituximabu u novodiagnostikovaných myastenií gravis „off label“. Rituximab sa akceptuje len na základe empirickej skúsenosti ako liek tretej línie pre refraktérne formy anti-MuSK MG⁽⁴²⁾. Rituximab je anti-CD20 monoklonálna protilátka, ktorá spôsobuje depléciu B lymfocytov. Procedúra ordinácie rituximabu je komplikovaná a zaťažená častým rizikom nežiadúcich účinkov, môžu sa vyskytnúť aj fatálne reakcie. Indikácia rituximabu ako lieku tretej línie pre refraktérne anti-MuSK MG je spojená s rizikom nežiadúcich, aj závažných účinkov. Preto pri naliehavej indikácii sa odporúča rituximab podávať s kúrami IVIG-u^(37,42).

V imunopatogenéze MuSK pozitívnej MG sa uplatňujú extratýmusové autoimunitné mechanizmy, týmus je involvovaný, tymektómia z racionálnych dôvodov nie je indikovaná, je neúčinná^(5,11,26,33,37).

U niektorých pacientov s MuSK pozitívnu MG sú účinky inhibítorov acetylcholinesterázy menej intenzívne, menej účinné v porovnaní s pacientami s AChR pozitívnu MG^(19,26). Príčinou je pravdepodobne znížená koncentrácia acetylcholinesterázy v extracelulárnom priestore, spôsobená zrejme blokádou väzby ColQ na MuSK obsadený anti-MuSK protilátkami⁽⁴⁵⁾.

Súbor 55 pacientov s MuSK pozitívnu MG v SR

Epidemiológia

K 31. 10. 2023 sme evidovali v slovenskom registri myastenie gravis 2771 pacientov. Z nich sme MuSK pozitívnu MG diagnostikovali u 55 pacientov (2,0 %). U 38 pacientov sme diagnózu zistili po 1. 1. 2012, odkedy rutinne vyšetrujeme autoprotilátky proti MuSK u všetkých pacientov s podozrením na MG v SR. Okrem toho sme retrospektívne vyšetřili séra pacientov s AChR séronegatívnu MG diagnostikovanou pred r. 2012. U 17 z nich sme zistili pozitívne autoprotilátky proti MuSK a definitívnu diagnózu MuSK pozitívnej MG.

Proporcionálne nízky výskyt anti-MuSK pozitívnej MG u 55 pacientov (2,0 %) z celkového počtu 2771 pacientov s MG v SR je prirodzene nízky:

- Prevalencia AChR pozitívnej MG v SR je 247,5/1 milión populácie⁽²⁰⁾.
- Prevalencia MuSK pozitívnej MG k 31. 12. 2022 bola 9,1/1 milión populácie.

Vek a pohlavie

MuSK pozitívna MG sa v SR častejšie vyskytuje u žien⁽⁴⁰⁾ ako u mužov (16) – pomer 2,7 : 1. Naše zistenia sú v súlade s literárnymi údajmi aj z iných krajín^(2,3,10,21).

Priemerný vek našich 55 pacientov bol pri vzniku anti-MuSK MG 38,2 rokov. U 34 pacientov (61,8 %) sa ochorenie manifestovalo pred 40 rokom života. MuSK pozitívna MG sa manifestuje v podstatne nižšom priemernom veku ako AChR séropozitívna MG^(3,10,21,21).

Priemerný vek našich 55 pacientov pri vzniku MuSK pozitívnej MG bol 38,2 rokov. Špalek et al. (2015) v štúdií „*Very late-onset myasthenia gravis in Slovakia: epidemiology and clinical characteristics*“ v súbore 353 myastenikov so vznikom nad 70 rokov nediagnostikovali ani jedného pacienta s MuSK pozitívnu MG⁽²⁵⁾. V SR je priemerný vek registrovaných pacientov pri vzniku AChR pozitívnej MG 55,2 rokov. Tento priemer je o 17,0 rokov vyšší s porovnaním priemerného veku 38,2 rokov pri vzniku MuSK pozitívnej MG.

U 54 ročnej ženy sme v decembri 2021 diagnostikovali dvojitú séropozitívnu MG s autoprotilátkami proti AChR (1,4 nmol/l; norma do 0,3) a s extrémne vysokými autoprotilátkami proti MuSK (> 14,0 IU/l; norma do 0,40)⁽²²⁾. Dvojito séropozitívna MG sa manifestovala akútnou fulminantnou MG s rýchlym vývojom do myastenickej krízy. Stav si vyžadoval intervenčnú imunoterapiu IVIG-om v troch 5 dňových kúrach a súčasne kombinovanú imunosupresívnou liečbou cyklosporínom a prednizónom vo vysokých úvodných dávkach. Po 6 týždňoch liečby sa stav začal výrazne upravovať. Pri poslednej kontrole v júni 2023 bola pacientka asymptomatická vo farmakologickej remisii na

udržiavacej imunosupresívnej liečbe cyklosporínom v dennej dávke 100 mg.

Klinický obraz

MuSK pozitívna MG sa pri vzniku manifestovala rôznou intenzitou a lokalizáciou myastenickéj symptomatológie. U väčšiny pacientov sa v úvode prejavovali rôzne kombinácie slabosti bulbárnych, faciálnych, končatinových a trupových svalov. Len 6 pacienti mali prítomné iniciálne okulárne príznaky, MG sa však u nich rýchlo generalizovala. Izolovanú lokalizovanú okulárnu formu MuSK pozitívnej MG sme nezaznamenali u žiadneho pacienta. U 16 pacientov (30,2 %) sa MG manifestovala akútnou generalizovanou symptomatológiou, vrátane príznakov bulbárnej a respiračnej insuficiencie. Podľa našich skúseností sa vznik akútnej generalizovanej MuSK pozitívnej MG nedá klinicky odlíšiť od vzniku akútnej generalizovanej AChR pozitívnej MG. U žiadneho pacienta s MuSK pozitívnou MG sme nezistili hypotrofiu svalstva jazyka ani faciálnych svalov, o ktorých boli uvádzané zmienky v odbornej literatúre v prvých rokoch 21. storočia^(26,29).

Liečba

U všetkých pacientov sme bezprostredne po potvrdení diagnózy MuSK pozitívnej MG ordinovali kombinovanú imunosupresívnu liečbu (prednizón a azatioprin/alebo cyklosporín). V posledných rokoch preferujeme cyklosporín, ktorý má rýchlejší nástup imunosupresívneho účinku na rozdiel od azatioprinu, ktorého efekt sa niekedy prejaví aj po týždňoch, ojedinele mesiacoch. Cyklosporín má aj veľmi dobrý bezpečnostný profil. Zo všetkých imunosupresívnych preparátov jediný nemá myelotoxický účinok. Nemá ani vedľajšie hepatotoxické účinky. Pri dlhšom užívaní cyklosporínu je rizikom vznik vasokonstriktickej nefropatie, preto je počas liečby cyklosporínom nutné kontrolovať renálne funkcie. Azatioprin má v porovnaní s cyklosporínom častejšie a závažnejšie nežiaduce účinky (5–7 %) – leukopénia, trombocytopénia, elevácia hepatálnych enzýmov s rizikom vzniku hepatopatie, raritná geneticky podmienená nízka aktivita TPMT spôsobuje neočakávane hneď v úvode liečby azatioprínom dreňový útlm a vzácne sa môžu vyskytnúť život ohrozujúce alergické reakcie (Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza)⁽²⁶⁾.

U 16 pacientov bola súčasne ordinovaná intervenčná imunoterapia (IVIG), najčastejšie v úvode liečby pre fulminantný vznik MG (12x), ale aj pri akútnych exacerbáciách MG (4x). Len u jednej pacientky akútny fulminantný vznik MG vyústil v priebehu 3 dní do myastenickej krízy s nutnosťou tracheostómie, UPV, zavedenia nazogastrickej sondy. Okamžite sme ordinovali vysoké dávky kombinovanej imunosupresívnej liečby (cyklosporín, prednizón) a 5-dňovú kúru IVIG-om. Po 4 dňoch od ukončenia 5. dňovej kúry IVIG-om pacientka bola schopná spontánne dýchať niekoľko hodín, ale potom respiračne opäť zlyhávala a opakovane vyžadovala UPV. Preto sme aplikovali druhú 5-dňovú kúru IVIG-om v celkovej dávke 140 g (váha pacientky 68 kg). V tretej deň podávania druhej kúry IVIG-u sa respiračná insuficiencia výrazne zlepšila. Pacientka odvtedy dýcha spontánne s upravením VKP na 2800 ml, zreteľne a rýchlo sa zlepšovala aj generalizovaná myastenická symptomatológia.

Výsledky pri poslednej kontrole pacientov

- **Farmakologická remisia alebo výrazné klinické zlepšenie stavu – 39 pacientov (70,9 %).** 28 pacienti užívajú udržiavaciu imunosupresívnu liečbu azathioprínom alebo cyklosporínom

nom v rôznych dávkach. Úplne vysadenie azatioprinu alebo cyklosporínu sa nepodarilo ani u jedného pacienta. Pri pokusoch o úplné vysadenie udržiavacej dávky došlo u 11 pacientov k exacerbáciám MG, ktoré sa upravili po spätnom nasadení udržiavacích imunosupresívnych dávok.

- **Dobrá kompenzácia klinického stavu – 10 pacientov (18,1 %).** Dlhodobu užívajú udržiavaciu dávku azathioprinu alebo cyklosporínu, traja pacienti aj nízku dávku prednizónu. Podľa fyzickej záťaže v prípade potreby užívajú inhibitor cholinesterázy (Mestinon).
- **Recidivujúce exacerbácie MuSK pozitívnej MG napriek udržiavacej imunosupresívnej liečbe v stacionárnych dávkach – 5 pacienti. (9,0 %).** U 3 bolo nutné zvýšenie dávky imunosupresívneho preparátu a u 2 pridať 20 mg, resp. 30 mg prednizónu. U dvoch pacientov závažnosť exacerbácie vyžadovala nielen zvýšiť výšky udržiavacej imunosupresívnej dávky a aj podanie kúry IVIG-u. U všetkých 5 pacientov došlo k zreteľnému zlepšeniu myastenických symptómov.
- **Myastenická kríza – 1 pacientka.** U 54 ročnej pacientky sme v decembri 2021 diagnostikovali dvojito séropozitívna MG s autoprotilátkami proti AChR a MuSK, ktorá sa manifestovala akútnou fulminantnou MG s rýchlym vývojom do myastenickej krízy⁽²²⁾. Stav si vyžadoval intervenčnú imunoterapiu IVIG-om v troch 5 dňových kúrach a súčasne kombinovanú imunosupresívnu liečbu cyklosporínom a prednizónom vo vysokých úvodných dávkach. Po 6 týždňoch liečby sa stav začal výrazne upravovať. Posledné mesiace je pacientka asymptomatická vo farmakologickej remisii na udržiavacej imunosupresívnej liečbe cyklosporínom v dennej dávke 100 mg.
- **Exitus** sme nezaznamenali vďaka rýchlym určeniam správnej diagnózy MuSK pozitívnej MG s následnou ordináciou kombinovanej imunosupresívnej liečby, v najťažších prípadoch aj s ordináciou kúr IVIG-om.

Záver

MuSK pozitívna MG je zriedkavá forma MG. V slovenskom registri MG k 31. 10. 2023 z celkového počtu 2771 pacientov sme ju diagnostikovali u 55 pacientov (2,0 %). Definitívnu diagnózu anti-MuSK MG potvrdzuje pozitívny titer autoprotilátok proti MuSK. Ochorenie vzniká v mladom a strednom veku, ženy postihuje 3x častejšie ako mužov. V porovnaní s ostatnými formami MG má MuSK pozitívna MG častejšie akútny vznik s rýchlejšou generalizáciou a progresiou. MuSK pozitívna MG má extratýmusovú imunopatogézu, týmus je involvovaný. Tymektómia pri MuSK pozitívnej MG nemá racionálne odôvodnenie, jej indikácia, resp. realizácia sú nesprávnym medicínskym rozhodnutím. U pacientov s MuSK pozitívnou MG sa nikdy nevykyskuje ani tymóm. Vzhľadom na pomerne častý akútny vznik ochorenia s generalizovanou myastenickou symptomatológiou je u väčšiny pacientov hneď od úvodu indikovaná intenzívna kombinovaná imunosupresívna liečba, v ťažkých prípadoch aj intervečná imunoterapia (IVIG). Myastenickú krízu s nutnosťou tracheostómie, UPV, kombinovanou imunosupresívnu liečbu, intervenčnú imunoterapiu (IVIG) a dôslednou intenzivistickou starostlivosťou sme zaznamenali u jednej pacientky so zreteľným zlepšovaním stavu a priaznivou prognózou. Úmrtie sme nezaznamenali ani u jedného pacienta v súbore. Pre prognózu je rozhodujúce, že liečba MuSK pozitívnej MG musí byť prísne personalizovaná – závažnosť MG, rýchlosť progresie a generalizácie MG, vek, komorbidita, užívané lieky.

Adresa pre korešpondenciu:

Doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia
 Neurologická klinika UNB a SZU, Univerzitná nemocnica Bratislava – Ružinov
 Ružinovská 6, 826 01 Bratislava
 e-mail: peter.spalek@seznam.cz

Literatúra:

- Špalek P. Myasténia gravis – minimonografia. *Cesk Slov Neurol Neurochir* 2008; 71/104: 7-24.
- Pittha J. a kol. 2010. Myasthenia gravis a ostatní poruchy nervosvalového prenosu. 1. Vyd. Praha: Maxdorf 2010; 367 s.
- Kuks, JBM. Clinical presentation and epidemiology of myasthenia gravis. In: *Myasthenia gravis and related disorders*. Kaminski HJ, Kusner LL. (eds). Washington, Humana Press 2018: 85-100.
- Engel AG et al. Myasthenia gravis and myasthenic disorders. *Contemporary Neurology Series*. Ed AG Engel. Oxford University Press 2012: 304 s.
- Gilhus NE, Verschuuren J. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurology* 2015; 14: 1023-1026.
- Cao M, Vincent A. Autoantibody Testing in the Diagnosis and Management of Autoimmune Disorders of Neuromuscular Transmission and Related Diseases. In: *Myasthenia Gravis and Related Disorders*. Kaminski HJ, Kusner LL. (eds). Washington, Humana Press 2018: 143-157.
- Lazaridis K, Tzartos SJ. Autoantibody specificities in myasthenia gravis; implication for improved diagnostics and therapeutics. *Front Immunol* 11: 212. Doi: 10.3389/fimmu.2020.00212.
- Hoch W, McConville J, Helms S et al. Auto-antibodies to the Receptor Tyrosine Kinase MuSK in Patients with Myasthenia Gravis without Acetylcholine Receptor Antibodies. *Nat Med*. 2001; 7: 365-368.
- Borges LS, Richman DP. Muscle-Specific Kinase Myasthenia Gravis. *Front Immunol* 2020; 11: 707. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00707>.
- Evoli A, Alboini PE, Damato V et al. Myasthenia gravis with antibodies to MuSK: an update. *Ann NY Acad Sci* 2018; 1412: 82-89.
- Špalek P. Imunopatogenetické formy myasténia gravis a základné princípy ich liečby. *Via practica* 2021; 18 (S1): 16-18.
- Špalek P. Myasténia gravis a autoprotilátky – dlhý a nekončiaci sa príbeh. *Ces Slov Neurol N* 2008; 71/104: 97-99.
- Zisimopoulou P, Evangelakou P, Tzartos J et al. A Comprehensive Analysis of The Epidemiology and Clinical Characteristics of Anti-LRP4 in Myasthenia Gravis. *J Autoimm* 2014; 52: 139-145.
- Zouvelou V, Zisimopoulou P, Rentzos M et al. Double seronegative myasthenia gravis with anti-LRP 4 antibodies. *Neuromuscul Disord* 2013; 23: 568-570.
- Gasperi C, Melms A, Schooser B et al. Anti-agrin antibodies in myasthenia gravis. *Neurology* 2014; 82: 1976-1983.
- Burden SJ, Huijbers MG, Remedio L. Fundamental Molecules and Mechanisms for Forming and Maintaining Neuromuscular Synapses. *Int J Mol Sci*. 2018; 19: 490.
- Vakrakou AG, Karachaliou E, Chroni E et al. Immunotherapies in MuSK-positive Myasthenia gravis; an IgGc antibody-mediated disease. *Front Immunol* 2023; Jul 26: 14: 1212757.
- Howard JF jr. Myasthenia gravis: the role of complement at the neuromuscular junction. *Ann NY Acad Sci* 2018; 1412: 113-128.
- Ehler E, Pittha J. Myasthenia gravis s protilátkami proti MuSK. *Neurol praxi* 2017; 18: 272-274.
- Martinka I, Fulova M, Spalekova M, Spalek P. Epidemiology of Myasthenia Gravis in Slovakia in the Years 1977-2015. *Neuroepidemiology* 2018; 50: 153-159.
- Guptill JT, Sanders DB, Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve* 2011; 44: 36-40.
- Špalek P, Bobek R, Kečkeš Š, Martinka I. Dvojito séropozitívna myasténia gravis s autoprotilátkami proti AChR a proti MuSK – double trouble. *Neurológia* 2023; 18: 46-50.
- Li M, Ren L, Thang Yet al. Clinical characteristics of AChRab and MuSKAb double seropositive myasthenia gravis patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2018; 172: 69-73.
- Rhu M, Lennon VA. Double seropositivity for AChR and MuSK autoantibodies in myasthenia gravis (commentary). *Neuromuscular Disord* 2020; 30: 533.
- Spalek P, Fulova M, Martinka I, Spalekova M, Soskova M, Urminska I. Very late-onset myasthenia gravis in Slovakia: Epidemiology and clinical characteristics. *Neuromusc Dis* 2015; 25 (Suppl 2): 208-209.
- Špalek P, Martinka I, Kečkeš Š. Naše skúsenosti s myasténiou gravis s autoprotilátkami proti MuSK. *Neurol praxi* 2021; 22: 96-102.
- Niks EH, Verrips A, Semmekrot BA et al. A transient neonatal myasthenic syndrome with anti-Musk antibodies. *Neurology* 2008; 70: 1215-1216.
- Inoue KI, Tsugawa J, Fukae J et al. Myasthenia Gravis with Anti-Muscle Specific Tyrosine Kinase Antibody during Pregnancy and Risk of Neonatal Myasthenia Gravis: A Case Report and the Review of Literature. *Case Rep Neurol* 2020; 12: 114-120.
- Ishii W, Matsuda M, Okamoto N et al. Myasthenia gravis with anti-Musk antibody showing progressive muscular atrophy without blepharoptosis. *Intern Med* 2005; 44: 671-672.
- Cao M, Konecny I, Vincent A. Myasthenia gravis with antibodies against Muscle specific Kinase: An update on clinical features, pathophysiology and treatment. *Front Molecul Neurosci* 13: 159. Doi: 10.3389/fnmol.2020.00159 I.
- Sirin, Yilmaz V, Parman Y et al. Anti-MuSK antibodies are not associated with prolonged pure ocular symptoms. *Neuromusc Dis* 2018; 18: 749-750.
- Bouwyn JP, Magnier P, Bédard-Mileet A et al. Anti-MuSK myasthenia gravis with prolonged remission. *Neuromusc Dis* 2016; 26: 453-454.
- Kaminski HJ. Treatment of Myasthenia Gravis. In: *Myasthenia Gravis and Related Disorders*. Kaminski HJ, Kusner LL. (eds). Washington Humana Press 2018: 85-100.
- Geiger CD, Katirji B. Electrodiagnosis of Neuromuscular Junction Disorders. In: *Myasthenia Gravis and Related Disorders*. Kaminski HJ, Kusner LL. (eds). Washington, Humana Press 2018: 131-152.
- Horáková M, Vohánka S. Úskalí dávkování azatioprinu a cyklosporinu v terapii myasthenia. *Neurol praxi* 2017; 18: 309-313.
- Špalek P. Imunosupresívna liečba myasténia gravis – update 2022. *Neurológia* 2023; 18: 14-20.
- Hirano M. Two strikes against myocophanolate mofetil for myasthenia gravis. *Curr Neurol Neurosurg Rep* 2009; 9: 57-59.
- Shibata-Hamaguchi A, Samaruki M et al. Long-term effect of intravenous immunoglobulin on anti-Musk antibody-positive myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 2007; 116: 406-408.
- Špalek P. Intravenózný imunoglobulín v liečbe myasténia gravis. *Neurológia* 2018; 13: 53-58.
- Roda RH, Doherty L, Corse AM. Stopping oral steroid-sparing agents at initiation of rituximab in myasthenia gravis. *Neuromusc Dis* 2019: 554-561.
- Hehir MJK, Hobbson-Webb LD, Benatar M et al. Rituximab as Treatment for Anti-MuSK Myasthenia Gravis: Multicenter-Blinded Prospective Review. *Neurology* 2017; 89: 1069-1077.
- Beecher G, Anderson D, Siddiqi ZA. Rituximab in refractory myasthenia gravis: extended prospective study results. *Muscle Nerve* 2018; 58: 452-455.
- Piehl F, Eriksson-Dufva A, Budzianovska A et al. Efficacy and safety of rituximab for new-onset generalized myasthenia gravis: The RINOMAX randomized clinical trial. *JAMA Neurol*, 2022; 79: 1105-1112.
- Wiendl H, Meisel A et al. Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie, 2022, DGN, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am TT.MM.JJJ).
- Borges LS, Richman DP. Muscle-Specific Kinase Myasthenia gravis. *Front Immunol* 08 May 2020; Vol. 11 – 2020. [HTTPS://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00707](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00707)