

Miastenia i zespół Lamberta-Eatona; immunopatologia, algorytmy diagnostyczne oraz skuteczność leczenia

Barbara Emeryk-Szajewska

Klinika Neurologiczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Na podstawie danych z piśmiennictwa i doświadczenia własnego autorki w pracy przedstawiono aktualny stan wiedzy dotyczący immunopatogenezy, diagnostyki i leczenia miastenii i zespołu Lamberta-Eatona (LEMS, *Lambert-Eaton myasthenic syndrome*). Przeciwciała przeciw receptorom acetylocholino (AChR-abs, *antiacetylcholine receptor antibodies*) są obecne u około 85% chorych na miastenię. Częstość ich występowania i miano są niższe w miastenii ocznej, natomiast nie korelują wyraźnie z ciężkością objawów w miastenii uogólnionej. Przeciwciała przeciw receptorom ACh występują w 100% grasiczaków z miastenią. Pozostałe 15% to miastenia seronegatywna, w której w pewnym odsetku przypadków obecne są przeciwciała przeciw mięśniowej swoistej kinazie tyrozyny (MuSK, *muscle-specific kinase*). Postać ta jest nazywana miastenią MuSK-pozytywną. Charakteryzuje się pewnymi odrębnościami klinicznymi i gorzej poddaje się leczeniu. Trzecia grupa to miastenia „podwójnie seronegatywna”, zarówno bez AChR-abs, jak i bez przeciwciał anty-MuSK. Klinicznie nie różni się od miastenii seropozytywnej; być może w tej grupie obecne są AChR-abs, ale w bardzo niskim mianie i o małym powinowactwie do receptorów, dlatego nie udaje się ich wykryć. Ważne są też przeciwciała przeciw białkom mięśniowym: przeciw titinie, rianodynie i rapsynie. W LEMS defekt dotyczy presynaptycznej części

synapsy, za co są odpowiedzialne przeciwciała przeciw kanałom wapniowym. W ostatnim okresie dokonał się ogromny postęp w leczeniu miastenii. Obok leków cholinergicznych, kortykosteroidów, cyklofosfamid i tymektomii stosuje się azatioprynę i cyklosporyny oraz leki immunosupresyjne nowej generacji, takie jak mofetil, takrolimus i rytuksymab. W przełomach i stanach ciężkich ważne są plazmaferezy i immunoglobuliny. Wciąż jest niewiele badań randomizowanych, prowadzonych według zasad *evidence-based medicine* (EBM), oceniających wyniki leczenia miastenii.

Polski Przegląd Neurologiczny 2009; 5 (4):184–193

Słowa kluczowe: miastenia, immunopatogeneza miastenii, LEMS, leczenie miastenii

Aktualny stan wiedzy o immunopatologii miastenii i zespołu LEMS

Hipoteza dotycząca zaliczenia miastenii do kręgu chorób autoimmunologicznych powstała w 1960 roku, gdy John A. Simpson [1] uznał za jej przyczynę bezpośrednie działanie czynników autoimmunologicznych na złącze nerwowo-mięśniowe (n-m). Kilkanaście lat później Patrick i Lindstrom [2] wykazali, że tym czynnikiem autoimmunologicznym są przeciwciała skierowane przeciwko receptorom acetylocholino (AChR-abs, *antiacetylcholine receptor antibodies*) zlokalizowanym w błonie postsynaptycznej złącza n-m. Potwierdzili to Almon i wsp. [3], znajdując te przeciwciała w surowicy większości chorych na miastenię. Wykazano, że AChR-abs są obecne u około 85% cho-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Barbara Emeryk-Szajewska
Mickiewicza 18 m. 26, 01-517 Warszawa
tel./faks: 22 839 06 77
e-mail: szajewski839@gmail.com
Polski Przegląd Neurologiczny 2009, tom 5, 4, 184–193
Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp.k.
Copyright © 2009 Via Medica

rych, przy czym cechują się wysoką swoistością dla tej choroby, z czego wynika ich znaczne, niekiedy decydujące, znaczenie diagnostyczne [4].

Drachman [5] podaje pięć kryteriów pozwalających na rozpoznanie choroby autoimmunologicznej w odniesieniu do miastenii: obecność przeciwciał przeciw AChR, wiązanie się tych przeciwciał z antygenem, czyli AChR, co wykazano w badaniach immunochemicznych w mikroskopie elektronowym, możliwość uzyskania doświadczalnego modelu miastenii u zwierzęcia po podaniu przeciwciał lub immunizacji antygenem, obniżanie się miana przeciwciał w miarę poprawy klinicznej (ten ostatni warunek nie zawsze jest spełniony — niekiedy miano przeciwciał nie obniża się mimo poprawy stanu chorego) [5]. Miastenia spełnia te kryteria. Są to przesłanki głównie doświadczalne, oprócz których istnieją również przesłanki kliniczne przemawiające za immunologiczną patogenezą miastenii. Przedstawiono je w tabeli 1. Najważniejsze z nich to przebieg z remisjami i zaostrzeniami, obserwowany często w różnych chorobach neuroimmunologicznych, następnie zazwyczaj młody wiek zachorowania i przewaga chorujących kobiet. Należy jednak pamiętać, że nierzadko zdarza się tak zwana miastenia późna, rozpoczynająca się po 50. roku życia, która występuje z równą częstością u kobiet i mężczyzn. Obecnie, w związku ze starzeniem się całej populacji, a także lepszą diagnostyką, jest ona rozpoznawana coraz częściej. Również współistnienie miastenii z innymi schorzeniami immunologicznymi, szacowane na około 20%, a także często występujące choroby immunologiczne w rodzinach pacjentów z miastenią sugerują immunologiczne podłoże tej choroby. Spośród schorzeń immunologicznych z miastenią najczęściej współistnieją: choroba Gravesa-Basedowa, toczeń rumieniowaty, reumatoidalne zapalenie stawów, pęcherzyca, łuszczyca, cukrzyca, także niektóre zespoły hematologiczne, a spośród chorób neurologicznych — stwardnienie rozsiane i zapalenie wielomięśniowe [6–9]. Następnym argumentem jest występowanie miastenii noworodków, zdarzającej się u dzieci urodzonych przez matki z miastenią. Szacuje się, że około 10% matek chorych na miastenię rodzi dzieci z miastenią noworodków. Powstaje ona w wyniku przekazania płodowi poprzez łożysko przeciwciał krążących we krwi matki. Po kilku tygodniach objawy ustępują, a dziecko dochodzi do zdrowia w wyniku naturalnej degradacji przeciwciał otrzymanych od matki. Na fakt ten dawno już zwrócił uwagę Simpson [1] w swojej klasycznej pracy z 1960 roku, w której zaproponował immunopatogenezę miastenii. Wreszcie, za immunologicznym podłożem miastenii przemawia często stwierdzana patologia grasicy: u chorych w 15–20% przypadków są obecne guzy grasicy, a w 60–70% przypadków jej przerost z ogniskami namnażania (*hyperplasia follicularis*) lub grasicza przetrwała [7]. Grasiczaki są nowotworami pochodzącymi z grasiczych komórek nabłonkowych lub tymocytów; charakteryzują się obecnością nienowotworowych komórek T, czynnych immunologicznie. Obecne są w nich epitopy podobne do komórek mięśniowych, mioidalnych, a także epitopy o charakterze AChR i AChR-swoiste komórki T. Również w grasiczakach zidentyfikowano epitopy zawierające titinę i rianodynę, a więc związane z antygenami przeciwciała skierowane przeciw tym białkom mięśniowym [8]. Stwierdzono też, że w hodowli limfocyty wyizolowane z grasicy chorych wytwarzają AChR-abs [10]. Stwierdzono po-

Tabela 1. Doświadczalne i kliniczne przesłanki przemawiające za immunologicznym podłożem miastenii

Przesłanki doświadczalne

- 1) Uzyskanie modelu miastenii po podaniu przeciwciał (surowicy lub frakcji IgG od chorych na miastenię)
- 2) Uzyskanie modelu miastenii po immunizacji antygenem
- 3) Uzyskanie modelu miastenii po podaniu α -bungarotoksyny lub kobrotoksyny
- 4) Wiązanie się przeciwciał z antygenem (badania immunochemiczne w ME)

Przesłanki kliniczne

- 1) Obraz kliniczny
 - a) przewaga kobiet
 - b) młody wiek zachorowania
 - c) przebieg z remisjami i zaostrzeniami
 - d) przejściowa miastenia noworodków
 - e) współistnienie innych chorób immunologicznych
- 2) Badania dodatkowe
 - a) nieprawidłowości grasicy (guzy 15%, przerost 70%)
 - b) obecność w surowicy chorych AChR-abs i innych przeciwciał
 - c) nacieki limfocytarne w mięśniach i zmiany w złączy n-m
- 3) Odpowiedź na leki immunosupresyjne
- 4) Obniżenie miana przeciwciał po skutecznym leczeniu immunosupresyjnym (plazmaferezy, IvgG)

ME — mikroskop elektronowy; AChR-abs (*antiacetylcholine receptor antibodies*) — przeciwciała przeciw receptorom acetylocholin; n-m — nerwowo-mięśniowe; IvgG (*intravenous gamma globulin*) — gammaglobuliny dożylnie

nował immunopatogenezę miastenii. Wreszcie, za immunologicznym podłożem miastenii przemawia często stwierdzana patologia grasicy: u chorych w 15–20% przypadków są obecne guzy grasicy, a w 60–70% przypadków jej przerost z ogniskami namnażania (*hyperplasia follicularis*) lub grasicza przetrwała [7]. Grasiczaki są nowotworami pochodzącymi z grasiczych komórek nabłonkowych lub tymocytów; charakteryzują się obecnością nienowotworowych komórek T, czynnych immunologicznie. Obecne są w nich epitopy podobne do komórek mięśniowych, mioidalnych, a także epitopy o charakterze AChR i AChR-swoiste komórki T. Również w grasiczakach zidentyfikowano epitopy zawierające titinę i rianodynę, a więc związane z antygenami przeciwciała skierowane przeciw tym białkom mięśniowym [8]. Stwierdzono też, że w hodowli limfocyty wyizolowane z grasicy chorych wytwarzają AChR-abs [10]. Stwierdzono po-

nadto, że limfocyty T i B wyizolowane z grasicy chorych są bardziej czynne w procesach immunologicznych i oddziaływaniu na AChR niż limfocyty T i B pochodzące z ich krwi obwodowej [11]. Wyrazem immunologicznego pochodzenia miastennii jest obecność licznych przeciwciał w surowicy pacjentów z tą chorobą. Są to przeciwciała przeciwdrdawowe, przeciw mięśniom prądkowanym, przeciwtarczycowe, przeciwgrasicze i inne. Najważniejsze z nich, zarówno dla patomechanizmu powstawania zaburzeń transmisji n-m, jak i dla diagnostyki miastennii, są AChR-abs. Dla prawidłowej transmisji n-m konieczne jest, aby acetylocholina, po uwolnieniu z części presynaptycznej złącza n-m do szczeliny synaptycznej, połączyła się z receptorami zlokalizowanymi w błonie postsynaptycznej. Receptory (glikoproteiny) to struktury o dość skomplikowanej budowie, składające się z pięciu podjednostek ułożonych w formie rozety, z których najważniejszą dla procesu transmisji jest podjednostka α . Błona postsynaptyczna jest pofałdowana i 10-krotnie dłuższa od błony presynaptycznej, dzięki czemu mieści się na niej bardzo wiele receptorów. Przeciwciała przeciw receptorom ACh należą do struktur poliklonalnych, głównie klas IgG, IgG1 i IgG3 [8]. Mechanizm powstawania AChR-abs nie jest jasny. Prawdopodobnie ich produkcja wiąże się z czynnością limfocytów T i B, zwłaszcza pobudzonych limfocytów T. Liczba limfocytów T z receptorami dla interleukiny 2 (IL-2, *interleukin-2*) jest w miastennii zwiększona, natomiast liczba limfocytów B nie ulega zmianie. Krążące przeciwciała działają na receptory w kilku mechanizmach:

- uszkadzają trwale receptory w błonie postsynaptycznej;
- przyspieszają naturalny proces degradacji receptorów, co powoduje zaburzenie równowagi między ich stałym tworzeniem się a rozpadem;
- blokują czynnościowo miejsca receptorowe wiązań podjednostek α , uniemożliwiając wiązanie się w tych miejscach transmittera [5, 8].

W miastennii stwierdzono, prawdopodobnie w wyniku działania przeciwciał, zmiany morfologiczne synapsy — błona postsynaptyczna traci swoje pofałdowanie, a szczelina synaptyczna ulega poszerzeniu [12]. W biopsji mięśni szkieletowych u chorych na miastenię uogólnioną, u których miano AChR-abs jest zwiększone, stwierdzono znaczne zmniejszenie gęstości receptorów w złączu n-m — jest ich zaledwie około 1/3 liczby receptorów znajdujących w badaniu histopatologicznym

w zdrowym mięśniu. Uważa się, że zmniejszenie ich liczby jest zgodne z nasileniem objawów klinicznych. Jednak w miastennii ocznej, pozornie ograniczonej tylko do mięśni gałkoruchowych, również wykazano znaczące zmniejszenie liczby receptorów w błonie postsynaptycznej złącza n-m w mięśniach szkieletowych, co nie jest jasne [12]. Jest wiele prac poświęconych współzależności między częstością występowania i mianem AChR-abs a stanem klinicznym chorych. W jednej z najwcześniejszych prac na ten temat Lindstrom i wsp. [13] w 1976 roku stwierdzili obecność AChR-abs u 87% chorych na miastenię spośród 71 badanych, natomiast w dużej grupie kontrolnej, liczącej 175 osób, nie stwierdzono ich obecności w ani jednym przypadku. Autorzy stwierdzili ponadto, że obecność i miano AChR-abs nie koreluje z wiekiem, płcią, czasem trwania choroby ani z leczeniem steroidami. Zaobserwowali natomiast, że w miastennii ocznej AChR-abs obecne były rzadziej, bo w 71% przypadków, a ich miano było niższe. Odwrotnie w grupie chorych na miastenię z grasiczakami miano przeciwciał było wyższe niż u osób z uogólnioną miastenią bez grasiczaka. Obecność przeciwciał ani ich miano nie różniły się znamienne w pozostałych grupach klinicznych. Autorzy podkreślają swoistość tego badania, ważną dla diagnostyki miastennii, ale piszą, że miano AChR-abs nie koreluje z nasileniem objawów klinicznych [13]. Wnioski z innych prac są podobne. Obecność AChR-abs stwierdza się u około 85% chorych; w miastennii ocznej odsetek ten jest niższy, wynosząc w różnych pracach 51–80%, w miastennii uogólnionej — 78–100%, może nieco częściej w postaci ciężkiej (III grupa wg podziału Ossermana) [14]. W remisjach ocenia się go na 50–88%. Zatem uważa się, że nie ma wyraźnej korelacji między obecnością i mianem AChR-abs a stanem klinicznym chorego [13, 15–20]. Zdarza się, że chory z grupy IIA, z łagodnymi objawami, ma wysokie miano, a chory ze znacznie bardziej nasilonymi objawami ma miano nieznacznie zwiększone, bywa jednak i odwrotnie. Podobnie poprawa i pogorszenie stanu chorego czasem korelują ze zmianami miana AChR-abs, ale nie jest to regułą. Miano AChR-abs obniża się po plazmaferezach i dożylnym podaniu gammaglobulin (IvG, *intravenous gamma globulin*). W naszym dość bogatym materiale, liczącym 481 chorych, stwierdziliśmy podwyższone miano AChR-abs w 70,9% przypadków [21]. W tabeli 2 przedstawiono wyniki dotyczące częstości występowania i miana AChR-abs w poszczególnych grupach klinicznych. Jak widać, w miastennii ocznej

Tabela 2. Postacie kliniczne* a obecność i miano przeciwciał przeciw receptorom acetylcholino (AChR-abs, *antiacetylcholine receptor antibodies*) (materiał Kliniki Neurologicznej WUM — 481 chorych; AChR-abs obecne u 70,9%)

Postać kliniczna	Obecność (%) i miano AChR-abs						Ogółem dodatnie
	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	(++++)	
I	53,6	4,8	17,6	4,8	7,2	12,0	46,4%
IIA	24,9	2,5	17,4	14,4	13,9	26,9	75,1%
IIB	14,6	0,0	14,6	10,4	15,6	44,8	85,4%
III	7,7	0,0	7,7	11,5	34,6	38,5	92,3%
V — remisja	25,8	5,6	24,7	16,9	12,4	14,6	74,2%

*Postacie kliniczne wg klasyfikacji Ossermana [14]; miano AChR-abs (nmol/l): (-) < 0,25; (±) 0,25–0,40; (+) 0,41–5,0; (++) 5,1–10,0; (+++) 10,1–15,0; (++++) > 15,0; norma < 0,25 nmol/l

(grupa I) wyniki były dodatnie tylko w 46,4% przypadków, w grupie IIA, łagodnej uogólnionej — w 75,1%, w grupie IIB, cięższej — w 85,4%, a w najcięższej grupie III — w 92,3%, tak więc częstość dodatnich wyników w naszym materiale była nieco wyższa w postaciach cięższych uogólnionych. Również miano AChR-abs częściej było wyższe w postaciach bardziej nasilonych klinicznie [21]. Podobnie jak w pracach innych autorów [13, 15–17, 20], stwierdziliśmy obecność przeciwciał w pełnych klinicznych remisjach, niekiedy trwających wiele lat, aż w 74,2% przypadków. Świadczy to o tym, że w większości remisji klinicznych nie wygasa proces immunologiczny, o czym trzeba pamiętać w prowadzeniu tych chorych. W liczącej 31 osób grupie z grasiczakiem przeciwciała były obecne u wszystkich chorych. Miano przeciwciał w tej grupie było znamienne wyższe niż w miastenii bez grasiczaków [21]. Jest to zgodne z wynikami pracy Vincent i wsp. [9]. Dlatego, jeśli w surowicy chorego nie stwierdza się AChR-abs, obecność grasiczaka jest mało prawdopodobna. Przeciwciała występują również niekiedy w grasiczakach bez miastenii. Przeciwciała przeciw receptorom ACh są swoiste dla miastenii prawie w 100% przypadków. W najnowszym doniesieniu z 2009 roku oceniono częstość wyników fałszywie pozytywnych zaledwie na 0,4%; zdarzają się one w zespołach paranowotworowych i encefalomielo-radiikuloneuropatiach [22].

W około 15–20% przypadków miastenii nie znajduje się AChR-abs — jest to tak zwana miastenia seronegatywna [9, 23]. Jej podłoże jest również immunologiczne, za czym przemawia fakt, że podanie myszom surowicy lub frakcji immunoglobulin od chorego z miastenią seronegatywną wywo-

łuje u zwierząt kliniczne i elektrofizjologiczne objawy miastenii. Poza tym stan tych chorych poprawia się po plazmaferezach. Powstała hipoteza, że istnieje jakieś przeciwciało blokujące miejsce wiązania w błonie postsynaptycznej inne niż AChR. Wkrótce znaleziono przeciwciało anty-MuSK, wiążące się z kinazą tyrozyny swoistą dla mięśni (MuSK, *muscle-specific kinase*). Występuje ono u części chorych z miastenią seronegatywną, przy czym z różną częstością w różnych krajach — od 0% (Norwegia) do 41% (Wielka Brytania). Prawdopodobnie decydują o tym czynniki geograficzne, środowiskowe, a być może — również genetyczne [23]. Wydaje się, że rzadziej stwierdza się ich obecność na północy. W Polsce w naszym materiale stwierdziliśmy obecność przeciwciał anty-MuSK w miastenii seronegatywnej w 8,7% badanych przypadków [24]. Mechanizm immunopatogenetyczny w miastenii MuSK-pozytywnej nie jest jasny. W okresie rozwojowym agrina uwalniana z zakończeń ruchowych nerwu współdziała z MuSK, powodując autofosforylację, co z kolei prowadzi do fosforylacji białka cytoszkieletowego — rapsyny, dzięki czemu następuje gromadzenie AChRs i receptorów erbB na powierzchni błony postsynaptycznej. U myszy brak MuSK lub rapsyny w okresie rozwoju nie pozwala na tworzenie i gromadzenie AChRs w złączu n-m i zwierzęta giną kilka godzin po urodzeniu. Zatem MuSK jest niezbędny do prawidłowego rozwoju złącza n-m, natomiast jego rola w okresie dojrzałym jest mniej jasna [9]. Okazało się, że przeciwnie do miastenii z AChR-abs w miastenii MuSK-pozytywnej liczba AChRs jest prawidłowa [23]. Istnieją badania doświadczalne, w których w mięśni dorosłego szczura uzyskiwano zahamowanie syntezy MuSK, co po 6 ty-

godniach skutkowało rozpadem złącza n-m [25]. Zatem zablokowanie receptorów MuSK przez przeciwciała anti-MuSK prowadzi do ich zmian funkcjonalnych i być może strukturalnych. Przeciwciała anti-MuSK nie występują u osób zdrowych. W miastennii z podwyższonym mianem AChR-abs nie stwierdza się ich nigdy lub stwierdza się je bardzo rzadko; nie występują też w grasiczakach [23]. Początkowo wydawało się, że miastennia MuSK-pozytywna występuje najczęściej u młodych kobiet, potem okazało się, że spotyka się ją również u osób w starszym wieku i u mężczyzn. Charakteryzuje się ona pewnymi odrębnościami klinicznymi — częstym występowaniem objawów ocznych, a zwłaszcza opuszkowych, zajęciem mięśni przykregosłupowych, mięśni karku z opadaniem głowy, niekiedy zanikiem mięśni języka i mięśni mimicznych twarzy oraz często pojawianiem się objawów oddechowych, co stwarza niekiedy trudności różnicowe, na przykład ze stwardnieniem bocznym zanikowym (SLA, *sclerosis lateralis amyotrophica*). Przebieg choroby jest bardziej stabilny, bez wyraźnych fluktuacji objawów. Odpowiedź na edrofonium (Tensilon) i inne leki cholinergiczne jest zwykle słabsza niż w miastennii z AChR-abs. Również gorsza jest odpowiedź na klasyczną terapię immunosupresyjną [9, 23, 26, 27]. W tej grupie chorych nie obserwuje się zwykle poprawy po tymektomii, co wiąże się z faktem, że w miastennii MuSK-pozytywnej obraz histopatologiczny grasicy jest prawidłowy [23, 28].

Oprócz dwóch wymienionych grup miastennii — seropozytywnej (z podwyższonym mianem AChR-abs) i MuSK-pozytywnej (z przeciwciałami anti-MuSK, ale bez AChR-abs), istnieje trzecia, nieliczna zresztą, grupa „podwójnie seronegatywna”, zarówno bez AChR-abs, jak i bez przeciwciał anti-MuSK. Ta ostatnia grupa jest zbliżona obrazem klinicznym, przebiegiem choroby i oddziaływaniem na leki do miastennii seropozytywnej, a nawet łatwiej poddaje się leczeniu [23, 29]. W tej postaci zmiany w grasicy obecne są często (u 50% chorych) i są podobne do stwierdzanych w miastennii seropozytywnej [23]. Najprawdopodobniej w postaci tej są obecne przeciwciała jak w miastennii seropozytywnej, ale o bardzo niskim mianie i małym powinowactwie do receptora, dlatego są niewykrywalne dostępnymi obecnie metodami [23]. Trwają ich poszukiwania. Przyjmuje się zatem obecnie, że istnieją trzy warianty miastennii: seropozytywna, MuSK-pozytywna i „podwójnie seronegatywna”.

W niektórych ośrodkach, na przykład w Norwegii, przywiązuje się dużą wagę do przeciwciał skierowanych przeciw białkom mięśniowym.

Titina jest dużym białkiem (3000 kDa) obecnym w mięśniach szkieletowych oraz sarkomerach mięśnia sercowego. Rianodyna, występująca w dwóch postaciach, szkieletowej (RyR1) i sercowej (RyR2), jest umiejscowiona w kanałach uwalniających wapń i w siateczce sarkoplazmatycznej. Przeciwciała przeciw titinie i rianodynie stwierdzane są często, zwłaszcza w miastennii późnej, o ciężkim przebiegu oraz w guzach grasicy [8]. Stężenie tych przeciwciał koreluje ze stanem klinicznym chorych; mają one niekorzystne znaczenie prognostyczne i mogą być pomocne w różnicowaniu guzów grasicy z jej hiperplazją [30]. Ponadto w miastennii zidentyfikowano przeciwciała przeciw rapsynie, czyli białku odgrywającym ważną rolę w procesie gromadzenia i organizacji receptorów acetylcholinoliny.

Zespół Lamberta-Eatona (LEMS, Lambert-Eaton myasthenic syndrome) najczęściej wiąże się z różnymi nowotworami i jest zaliczany do zespołów paranowotworowych. Należy jednak pamiętać, że około 1/3 przypadków nie jest pochodzenia nowotworowego i ma podłoże wyłącznie immunologiczne. Defektem w LEMS jest utrudnienie uwalniania kwantów ACh z części presynaptycznej synapsy do szczeliny synaptycznej, a więc patomechanizm tych zaburzeń jest presynaptyczny, zupełnie różny od występującego w miastennii. Pierwotną przyczyną to zablokowanie przez tworzące się przeciwciała kanałów wapniowych, zlokalizowanych w części presynaptycznej synapsy. Wyróżnia się cztery typy kanałów wapniowych: T, L, N, P/Q, z których dla transmisji n-m najważniejszy jest podtyp P/Q [7]. W LEMS powstają przeciwciała skierowane przeciw tym kanałom wapniowym, których czynność jest konieczna do uwalniania ACh. W wyniku tych zmian występują zaburzenia transmisji n-m, a obraz kliniczny przypomina miastenię. Występują jednak pewne różnice kliniczne i elektrofizjologiczne między tymi jednostkami chorobowymi. Należy pamiętać, że w LEMS nie stwierdza się obecności AChR-abs obecnych u 85% chorych na miastenię.

Algorytmy diagnostyczne

Diagnostyka w miastennii i LEMS obejmuje:

1. Badania immunologiczne, które przedstawiono wcześniej.
2. Badania elektrofizjologiczne, w skład których wchodzi: elektrostymulacyjna próba nużliwości oraz elektromiografia pojedynczego włókna mięśniowego (SFEMG, *single fibre electro-*

myography) z oceną jitteru. Badania elektrofizjologiczne w większości przypadków pozwalają na stwierdzenie bądź wykluczenie zaburzeń transmisji n-m (a więc odróżnienie patologii od normy) oraz ułatwiają różnicowanie miastenii od LEMS i innych zespołów miastenicznych. Omówienie tych badań przekracza ramy niniejszego artykułu, dlatego odsyłam Czytelnika do „Neurofizjologii klinicznej” [31], w której są obszernie przedstawione.

3. Próby farmakologiczne (z edrofonium lub neostygminą), należące do kanonu badań diagnostycznych, podczas których ocenia się ewentualne zmniejszenie objawów klinicznych i elektrofizjologicznych.
4. Ocenę śródpiersia w celu uwidocznienia grasy w badaniu metodą tomografii komputerowej i/lub rezonansu magnetycznego.
5. Badania biochemiczne w surowicy, zwłaszcza stężenie elektrolitów.
6. W przypadku podejrzenia LEMS — badania w poszukiwaniu nowotworu. Inne badania wykonuje się, kierując się indywidualnym stanem chorego.

Leczenie

Leczenie miastenii rozpoczęto w latach 30. ubiegłego wieku, gdy wprowadzono inhibitory acetylocholinoesterazy, początkowo w postaci fizostygminy, a niedługo później — neostygminy. Było to leczenie wyłącznie objawowe, ale u wielu chorych ratujące życie. Kamieniem milowym stało się wprowadzenie leków immunosupresyjnych, co było konsekwencją włączenia miastenii do kręgu chorób autoimmunologicznych. Były to kortykosteroidy stosowane w różnej postaci i różnych dawkach. Już wcześniej rozpoczęto leczenie tymektomią, uważając tę metodę za rodzaj chirurgicznego leczenia immunosupresyjnego. W latach 50. XX wieku zastosowano nowe inhibitory cholinoesterazy, zarówno szybko działające, jak chlorek edrofonium (Tensilon, podawany dożylnie), ważny w diagnostyce, jak i leki o długim działaniu, ale nieznacznych działaniach niepożądanych, jak pirydostygmina, ambenonium i inne. Podawanie ich wyraźnie poprawiło komfort życia chorych. Następnym ważnym etapem w terapii miastenii było wprowadzenie mechanicznej wentylacji, kontrolowanego oddechu (respiratorów) i organizacja oddziałów intensywnej terapii. Było to szczególnie ważne w leczeniu przełomów miastenicznych i cholinergicznych, które do tej pory często kończyły się zgonem chorego, a obecnie, choć są zagrożeniem życia,

to prowadzone przez doświadczonego klinicystę zwykle rokuje pomyślnie. Dalszym postępowaniem było wprowadzenie w latach 60. XX wieku plazmaferezy, skutecznych zarówno w przełomach miastenicznych, jak i w stanach nasilonych objawów klinicznych, nieodpowiadających na klasyczne metody leczenia. Do terapii miastenii w następnych dekadach dołączano coraz nowsze środki immunosupresyjne, takie jak cyklofosfamid, metotrexat, a wkrótce azatioprynę i cyklosporynę. Obecnie znów wprowadza się nowe leki immunosupresyjne i immunomodulujące, często stosowane od niedawna w transplantologii i onkologii. Przedstawiono je w dalszej części artykułu. Ogromnym osiągnięciem jest również wprowadzenie leczenia immunoglobulinami (IVIg, *intravenous immune globulin*), podawanymi dożylnie zarówno w przełomach, jak i w niektórych przypadkach miastenii lekoopornej, przy zwiększonym nasileniu objawów klinicznych.

Przedstawiony pokrótce rozwój możliwości terapeutycznych w miastenii doprowadził do zmiany w ocenie i rokowaniu tej choroby. Śmiertelność w pierwszej połowie XX wieku szacowano na 30%, teraz natomiast ocenia się ją na mniej niż 5%, a w niektórych ośrodkach — zaledwie na 2% [32]. Zmieniło się radykalnie na korzyść rokowanie w przełomach miastenicznych. Ponadto, co jest również ogromnie ważne, zdecydowanie się poprawił komfort życia chorych. Poprzednio byli oni na ogół inwalidami, często leżącymi, niezdolnymi do normalnego funkcjonowania i jakiegokolwiek wysiłku, żyjącymi od dawki do dawki leków cholinergicznych. Obecnie większość chorych prowadzi względnie normalne, chociaż często oszczędzające, życie rodzinne, a często i zawodowe. Pewnym pozytywnym wskaźnikiem jest obecnie dość częste macierzyństwo u chorych na miastenię. W naszym materiale, spośród 237 chorych kobiet w wieku reprodukcyjnym (17–45 lat), urodziło 61, czyli 25,7%, co stanowi dość wysoki odsetek. Było to możliwe, ponieważ większość z nich była w stanie dobrym, niekiedy w pełnej remisji, chociaż w pojedynczych przypadkach na macierzyństwo decydowały się kobiety z dość ciężkimi objawami. Zatem możliwości terapeutyczne i osiągnięcia w terapii miastenii ogromnie wzrosły. Jednak trzeba pamiętać o pewnej grupie przypadków lekoopornych, niereagujących na klasyczne leczenie, w których nie uzyskuje się poprawy, a rokowanie pozostaje niepomyślne.

Dotychczasowa ocena różnych metod terapeutycznych stosowanych w miastenii jest oparta

głównie na doświadczeniu i spostrzeżeniach klinicznych, opisach pojedynczych przypadków lub grup chorych, ale zwykle bez porównywania z grupą kontrolną, ewentualnie z grupami leczonymi innymi metodami. Słowem, w większości opracowania poświęcone ocenie środków farmakologicznych stosowanych w miastenii nie odpowiadają zasadom medycyny opartej na dowodach (EBM, *evidence-based medicine*). W 2008 roku opublikowano bardzo interesującą pracę Barohna [32] poświęconą leczeniu i badaniom klinicznym w miastenii. Autor znalazł w piśmiennictwie zaledwie 14 prac, które są opisami badań randomizowanych i odpowiadają zasadom EBM. Nasuwa się pytanie, dlaczego jest ich tak mało i dlaczego obiektywna ocena metod leczniczych w miastenii jest tak trudna. Istnieją ku temu liczne powody:

- jak wiele chorób neuroimmunologicznych, jest to choroba o przebiegu fluktuacyjnym, z samoistnymi remisjami, okresami poprawy, ale też pogorszeniami i rzutami. Dlatego trudno ustalić, czy stwierdzana poprawa jest samoistna, czy związana z leczeniem. Należy o tym pamiętać, analizując zdarzające się poprawy po placebo, które mogą wynikać z naturalnego przebiegu choroby. W czasie terapii zdarzają się też pogorszenia stanu chorego, niekiedy nawet przełomy miasteniczne. W poszczególnych przypadkach trudno jest stwierdzić, czy są one związane z leczeniem, czy z naturalnym, fluktuacyjnym przebiegiem choroby. Zwykle zachodzi wówczas konieczność wycofania pacjenta z programu badawczego i poddania go klasycznemu leczeniu, stosowanemu w pogorszeniach, a zwłaszcza przełomach. To z kolei zubaża dobrany przedtem według określonych zasad materiał analizowanych chorych;
- kryteria oceny stanu klinicznego chorych są dość różne w różnych opracowaniach. W większości prac korzysta się z klasycznego podziału miastenii na grupy kliniczne według Ossermana [14], jednak ostatnio Jarecki i wsp. [33] zaproponowali nowy, nieco inny podział, stosowany w wielu pracach, który stał się postawą do klasyfikacji zaakceptowanej przez *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA) w 2000 roku i używanej obecnie [32]. Jednak wielu badaczy nierzadko korzysta z jeszcze innych, własnych podziałów [8]. W tej sytuacji trudno jest przeprowadzać analizy wielośrodkowe (metaanalizy);
- kryteria oceny poprawy klinicznej podczas prób lekowych są różne u poszczególnych autorów. W niektórych pracach ocenia się różnicę według przyjętych punktów (QMG-scores, *quantitative myasthenia gravis scores*) przed leczeniem i po nim, wprowadzonych przez Besingera i wsp. [34] w 1983 roku, które zresztą były kilkakrotnie modyfikowane przez Tindalla i wsp. [35, 36], a potem przez Barohna i wsp. [37]. Inni autorzy posługują się tak zwanymi punktami dziennej aktywności (MG-ADL, *MG activities of daily living scores*), wprowadzonymi przez Wolfe i wsp. [38]. Inni badacze oceniają poprawę poprzez możliwość zmniejszenia dawek leków cholinergicznych u chorych lub dawek leków immunosupresyjnych, na przykład prednizonu, u pacjentów podczas terapii tymi lekami. Oczywiście utrudnia to wielośrodkową analizę zbiorczą czy metaanalizę;
- dodatkową trudnością jest ograniczony materiał, to jest niewielka liczba chorych w poszczególnych, i tak nielicznych, pracach randomizowanych, co niekiedy uniemożliwia analizę statystyczną. Czasem zbyt krótki i niejednakowy w różnych opracowaniach jest okres obserwacji.

Dlatego nawet wyniki nielicznych prób randomizowanych tych samych leków *v.* placebo bywają różne. Na przykład praca Wolfe i wsp. (2002) poświęcona ocenie leczenia IVIg *v.* placebo przyniosła wynik negatywny, a Gajdos i wsp. (2005) oraz Zinman i wsp. (2007) w swoich pracach na ten sam temat wykazali dobry efekt działania IVIg, co zresztą jest zgodne z doświadczeniem klinicznym [39–41]. Przykładów takich można znaleźć wiele. Jednak, na przykład, wyniki kilku prac poświęconych efektywności działania cyklosporyny są jednoznacznie pozytywne [35, 36]. Większość prac poświęconych leczeniu miastenii jest więc oparta na dość subiektywnej ocenie autora i jego doświadczeniu klinicznym; często są to opisy pojedynczych przypadków bądź niewielkich grup chorych.

Mimo tych trudności wypracowano pewien ogólny schemat postępowania w miastenii: od leków pierwszego rzutu (inhibitory cholinoesteryzy), poprzez immunosupresję korynkosteroidami (prednizon, metyloprednizolon), tymektomię, terapię innymi lekami immunosupresyjnymi (cyklofosfamid, metotreksat, azatiopryna, cyklosporyna), do leczenia IVIg i plazmaferezami. Podstawowymi lekami immunosupresyjnymi są korynkostero-

idy, stosowane najczęściej doustnie (prednizon), długotrwale. Podaje się je:

- w przypadkach miastении niedostatecznie odpowiadających na leki cholinergiczne;
- u chorych z nasilonymi objawami przed tymektomią, aby poprawić ich stan przed zabiegiem;
- po tymektomii, jeśli poprawa nie jest wystarczająca;
- po usunięciu naciekających guzów grasicy;
- podczas nawrotu objawów choroby po okresie poprawy lub remisji;
- u chorych z miastenią oczną z podwójnym widzeniem, w razie nieskuteczności leków cholinergicznych [7].

Niektórzy autorzy zalecają rozpoczynanie terapii od małych dawek i powolne ich zwiększanie, co ma zabezpieczyć chorego przed pogorszeniem widywanym niekiedy na początku steroidoterapii. Na ogół podaje się od razu pełną dawkę, czyli 1,0–1,5 mg/kg mc., i prowadzi się leczenie przez wiele miesięcy — nie mniej niż przez pół roku. Należy pamiętać, że steroidy trzeba odstawiać bardzo powoli, ponieważ zbyt szybkie zmniejszenie dawki może spowodować nawrót objawów. Dawkę prednizonu, schemat i okres leczenia ustala się indywidualnie w zależności od stanu chorego. W razie potrzeby stosuje się steroidy pozajelitowo, na przykład Ultracorten H — domięśniowo. W okresie nasilenia objawów podaje się wlewy dożylnie z metyloprednizolonu, zwykle w dawce 20–30 mg/kg mc./dobę przez 5–6 kolejnych dni lub co drugi dzień. Poprawę po kortykosteroidach, zwłaszcza po metyloprednizolonie, uzyskuje się szybko, niekiedy po kilku dniach. Potem kontynuuje się doustną steroidoterapię, jednak przy długotrwałym leczeniu pamiętając o jej objawach niepożądanych. Jeśli nie uzyskuje się poprawy po tym leczeniu, wprowadza się inne środki immunosupresyjne. Cyklofosfamid podaje się doustnie, w dawce 100 mg/dobę, zwykle przez 10 kolejnych dni, z następową 10-dniową przerwą. Leczenie trwa zwykle 6–12 miesięcy, a poprawę uzyskuje się dopiero po 2–3 miesiącach. Ostatnio Drachman i wsp. [42, 43] zaproponowali w przypadkach miastении lekoopornej, stanowiącej trudne zagadnienie terapeutyczne, podawanie bardzo dużych dawek cyklofosfamidu dożylnie: 50–200 mg/kg mc./dobę, 4 infuzje. Jest to leczenie według koncepcji *rebooting*, czyli resetowania — całkowitego niszczenia wadliwego układu immunologicznego, który odbudowuje się dzięki temu, że cyklofosfamid niszczy limfocyty T i B, ale oszczędza komórki macierzyste, które re-

konstruuja system immunologiczny, bardziej tolerancyjny na autoantygeny. Materiał autorów liczy zaledwie kilkanaście przypadków, ale wyniki są rewelacyjne [42, 43]. Istnieją doniesienia, że duże dawki cyklofosfamidu są skuteczne w leczeniu lekoopornej miastении z przeciwciałami anti-MuSK [44]. Metoda ta nie jest w pełni bezpieczna, wymaga dalszych badań i powinna być rezerwowana jedynie dla przypadków ciężkiej miastении lekoopornej. Niekiedy stosuje się metotreksat, dzięki któremu u niektórych chorych można uzyskać poprawę. Jest to lek toksyczny, powodujący czasem uszkodzenie szpiku. Innym lekiem immunosupresyjnym jest azatiopryna, podawana doustnie, w dawce 150–200 mg/dobę, niekiedy łącznie z prednizonem. Poprawa pojawia się dopiero po 6–12 tygodniach leczenia, które prowadzi się przez 2–3 lata, monitorując stan chorego ze względu na niebezpieczeństwo uszkodzenia szpiku. U około 60–70% chorych uzyskuje się poprawę, a niekiedy nawet remisję. Jeśli nie udaje się uzyskać poprawy, stosuje się cyklosporynę A — lek o silnym działaniu immunosupresyjnym; podaje się ją doustnie, w dawce 3–6 mg/kg mc./dobę. Często bardzo wyraźną poprawę uzyskuje się po 2–12 tygodniach. Należy pamiętać, że jest to lek nefrotoksyczny, a poza tym kosztowny.

Stany nasilenia objawów klinicznych, a zwłaszcza przełomy miasteniczne, stanowią wskazanie do terapii plazmaferezami lub immunoglobulinami. Plazmafereza pozaustrojowa usuwa z osocza kompleksy immunologiczne, antygeny, a w miastении — przeciwciała blokujące AChR. Każdorazowo wymienia się 2–4 litry osocza, stosując 5–6 takich zabiegów. Poprawa pojawia się szybko, już następnego dnia lub po kilku dniach i utrzymuje się 4–6 tygodni. Obniża się miano przeciwciał, ale na to leczenie dobrze reagują również chorzy seronegatywni [7, 9]. Immunoglobuliny podaje się dożylnie, w dawce 0,4 g/kg mc./dobę przez 5–6 kolejnych dni. U około 85% chorych po kilku dniach uzyskuje się znaczącą poprawę, utrzymującą się przez wiele tygodni, a nawet miesięcy. Niekiedy podtrzymuje się leczenie jednorazowymi zabiegami raz w miesiącu [7].

Ostatnio wprowadzane są nowe leki o silnym działaniu immunosupresyjnym, stwarzające nadzieję na dalszy postęp w terapii. Mykofenolan mofetilu (MMF) blokuje syntezę puryn w pobudzonych limfocytach T i B, hamując ich proliferację, a pozostawiając nienaruszone inne linie komórkowe; hamuje produkcję przeciwciał. Jest stosowany w transplantologii, przeciwdziałając odrzu-

caniu przeszczepów. To lek stosunkowo bezpieczny; skutecznie działa w miastennii lekoopornej. Podaje się go doustnie, w dawce 1 g, 2 razy dziennie przez wiele miesięcy. Poprawę uzyskuje się po 2–12 tygodniach, czasem później [45, 46]. Uważa się, że przynosi poprawę w 70–75% przypadków miastennii. Nie ma jeszcze danych o jego teratogenności i bezpieczeństwie w długotrwałej terapii [23]. Jednak Sanders i wsp. [47] w badaniach randomizowanych (wg zasad EBM) z 2007 roku nie potwierdzili jego skuteczności. Następnym lekiem jest takrolimus (FK506), z grupy makrolidów, hamujący aktywację limfocytów T i produkcję przeciwciał, działający podobnie do cyklosporyny. Podaje się go doustnie w dawce 0,1 mg/kg mc./dobę przez wiele miesięcy [48, 49]. Obserwowano wyraźną poprawę kliniczną podczas tego leczenia, z możliwością znaczącego zmniejszenia dawek kortykosteroidów u chorych, którzy otrzymywali je długotrwanie [23]. Romi i wsp. [8] podają, że jest on szczególnie efektywny u chorych z przeciwciałami przeciw RyR. Bardzo obiecującym lekiem jest rytuksymab — chimeryczne (mysio-ludzkie) przeciwciało monoklonalne przeciw antygenowi CD-20, to jest przezbłonowej fosfoproteinie limfocytów B. Stosowany jest w leczeniu nowotworów linii komórkowej B, na przykład chłoniaka nieziarniczego, a także układowego tocznia trzewnego, zapalenia skórno-mięśniowego oraz niektórych polineuropatii [23]. Jest on bardzo skuteczny w terapii miastennii, i to nawet lekoopornej, zarówno seropozytywnej (z przeciwciałami anty-AChR), jak i MuSK-pozytywnej [50]. Podaje się go dożylnie, w dawce 375 mg/m², raz w tygodniu przez 4 tygodnie, niekiedy uzyskując pełną remisję. W razie potrzeby terapię można powtarzać. Jest to lek bardzo kosztowny, nierefundowany w miastennii. Istnieje jeszcze kilka nowych leków immunosupresyjnych, na przykład etanercept, ale w niniejszej pracy nie będą omówione, ponieważ są dopiero w stadium prób klinicznych.

Szczególnie trudne jest leczenie miastennii lekoopornej; zwykle stosuje się w tych przypadkach terapię skojarzoną, na przykład kortykosteroidami i azatiopryną lub cyklosporyną. Wydaje się, że nowe, przedstawione leki immunosupresyjne, a także zaproponowana przez Drachmana i wsp. [42, 43] metoda podawania bardzo dużych dawek cyklofosfamidów mogą przynieść postęp w leczeniu miastennii lekoopornej.

Z dobrym efektem stosuje się tymektomię, uważając ją za immunosupresję chirurgiczną. Dotychczas wskazania do tymektomii były bardzo szerokie. Okazało się jednak, że nie ma zadowolających

opracowań według zasad EBM potwierdzających skuteczność tej metody leczenia. Gronseth i Barohn [51] w 2000 roku opublikowali analizę wyników tymektomii na podstawie dotychczasowego piśmiennictwa, która pozwoliła jedynie na wniosek, że tymektomia jest tylko jedną z opcji w terapii miastennii, zwiększającą szansę na uzyskanie poprawy lub remisji. Dlatego wskazania do tego zabiegu, poprzednio szerokie, obecnie zawężono i są one przedmiotem sporów i kontrowersji [8, 52]. Wskazaniem pozostały: stwierdzenie guza grasicy, miastenia uogólniona nieodpowiadająca na leki cholinergiczne i klasyczną immunosupresję farmakologiczną oraz miastenia oczna z podwójnym widzeniem, nieustępującym po klasycznym leczeniu. Na temat celowości tego zabiegu w miastennii ocznej zdania są podzielone. Niektórzy autorzy uważają jednak, że tymektomia w tej postaci miastennii jest celowa, ponieważ pomaga w zniesieniu podwójnego widzenia, a także zapobiega uogólnianiu się objawów [53]. Inni nie potwierdzają tej opinii [54]. Obecnie uważa się, że tymektomia nie jest wskazana u małych dzieci, a także u chorych w podeszłym wieku, co jest przedmiotem dyskusji i sporów. *American Academy of Neurology* przeprowadza obecnie randomizowane badania według zasad EBM, dotyczące efektywności leczenia tymektomią, a także MMF, immunoglobulinami, monarsenem (EN101) oraz prednizonem w miastennii ocznej.

Terapia **LEMS** polega w pierwszym rzędzie na leczeniu nowotworu, który w około 85% przypadków jest jego przyczyną. U pozostałych 15% chorych przyjmuje się autoimmunologiczne podłoże zespołu, za czym przemawia między innymi obecność przeciwciał przeciw kanałom wapniowym. Ponieważ zarówno w zespole paranowotworowym, jak i czysto immunologicznym osiowym objawem są zaburzenia transmisji nerwowo-mięśniowej, leczenie jest podobne do zalecanego w miastennii. Podaje się inhibitory cholinoesterazy, które jednak na ogół są mniej skuteczne niż w miastennii, a ponadto prowadzi się leczenie immunosupresyjne, stosując prednizon, prednizolon, cyklofosfamid, azatioprynę i cyklosporynę. Obserwowano również poprawę kliniczną po 3,4-diaminopirydynie. W okresach nasilenia objawów stosuje się plazmaferezę lub immunoglobuliny.

Podsumowując, można stwierdzić, że obecna wiedza o immunologicznym podłożu miastennii jest coraz bogatsza i głębsza, w ślad za czym zwiększają się możliwości terapeutyczne, poprawiają się wyniki leczenia i rokowanie w tej chorobie.

PIŚMIENNICTWO

- Simpson J.A. Myasthenia gravis: a new hypothesis. *Scott. Med. J.* 1960; 5: 419–436.
- Patrick J., Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science* 1973; 180: 871–872.
- Almon R.R., Andrew C.G., Appel S.H. Serum globulin in myasthenia gravis: inhibition of alfa-bungarotoxin binding to acetylcholine receptors. *Science* 1974; 186: 55–57.
- Lindstrom J. Immunobiology of myasthenia gravis, experimental autoimmune myasthenia gravis, and Lambert-Eaton syndrome. *Ann. Rev. Immunol.* 1985; 3: 109–131.
- Drachman D.B. How to recognize an antibody-mediated autoimmune disease: criteria. W: Waksman B.H. (red.). *Immunologic mechanisms in neurologic and psychiatric disease*. Vol. 68 of Research Publ. Raven Press, New York 1990: 183–186.
- Emeryk-Szajewska B. Immunopatogeneza i leczenie miastenii. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 1996; 5: 85–93.
- Emeryk-Szajewska B. Miastenia i zespoły miasteniczne. W: Lose J., Selmaj K. (red.). *Neuroimmunologia kliniczna*. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2007: 135–161.
- Romi F., Gilhus N.E., Aarli J.A. Myasthenia gravis: clinical, immunological, and therapeutic advances. *Acta Neurol. Scand.* 2005; 111: 134–141.
- Vincent A., Bowen J., Newsom-Davis J. i wsp. Seronegative myasthenia gravis: clinical features, antibodies, and their targets. *The Lancet Neurol.* 2003; 2: 99–106.
- Gaugou V., Emilie D., Berrih-Aknin S. i wsp. Individual germinal centers of myasthenia gravis human thymuses contain polyclonal activated B cells that express all the Vh and Vk families. *Clin. Exp. Immunol.* 1991; 83: 262–266.
- Sommer N., Wilcox N., Beeson D. i wsp. Myasthenic thymus and thymoma are selectively enriched in acetylcholine receptor-reactive T cells. *Ann. Neurol.* 1990; 28: 312–319.
- Drachman D.B. Myasthenia gravis. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 1797–1810.
- Lindstrom J.M., Seybold M.E., Lennon V.A. i wsp. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. *Neurology* 1976; 26: 1054–1059.
- Osserman K.E. Myasthenia gravis. Grune & Stratton, New York 1958: 79–80.
- Vincent A., Newsom-Davis J. Anti-acetylcholine receptor antibodies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1980; 43: 590–600.
- Limburg P.C., The T.H., Hummel-Tappel E. i wsp. Anti-acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. Part I. Relation to clinical parameters in 250 patients. *J. Neurol. Sci.* 1983; 58: 357–370.
- Howard F.M. Jr., Lennon V.A., Finley J. i wsp. Clinical correlations of antibodies that bind, block, or modulate human acetylcholine receptors in myasthenia gravis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1987; 505: 526–538.
- Somnier F.E. Clinical implementation of anti-acetylcholine receptor antibodies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1993; 56: 496–504.
- Lennon V.A. Serological diagnosis of myasthenia gravis and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. W: Lisak R.A. (red.). *Handbook of myasthenia gravis and myasthenic syndromes*. Marcel Dekker, New York 1994: 149–164.
- Seybold M.E. Diagnosis of myasthenia gravis. W: Engel A.G. (red.). *Myasthenia gravis and myasthenic disorders*. Oxford University Press, New York, Oxford 1999: 153–155.
- Emeryk-Szajewska B. Diagnostyka elektrofizjologiczna i immunologiczna miastenii. W: Kwieciński H., Orłowski T.M. (red.). *Miastenia. Postępy w diagnostyce i leczeniu*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005: 19–24.
- Apiwatanakul M., McKeon A., Lennon V. i wsp. Frequency of false positive muscle acetylcholine receptor (AChR) antibody testing in serological evaluation for neurological autoimmunity. *Neurology* 2009; 72 (supl. 3). Poster PO9.090. Abstracts of AAN 61st Annual Meeting, USA, Seattle, April 2009.
- Vincent A., Leite M.J. Choroby autoimmunologiczne złącza nerwowo-mięśniowego: swoiste przeciwciała skierowane przeciw kinazie swoistej dla mięśni i leczenie miastenii. *Curr. Opin. Neurol. (wyd. pol.)* 2005; 18: 519–525.
- Kostera-Pruszczyk A., Kamińska A., Dutkiewicz M. i wsp. MuSK-positive myasthenia gravis is rare in the Polish population. *Eur. J. Neurol.* 2008; 15: 720–724.
- Kong X.C., Barzagli P., Ruegg M.A. Inhibition of synapse assembly in mammalian muscle in vivo by RNA interference. *EMBO Rep.* 2004; 5: 183–188.
- Sanders D.B., El-Salem K., Massey J.M. i wsp. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. *Neurology* 2003; 60: 1978–1980.
- Stickler D.E., Massey J.M., Sanders D.B. MuSK-antibody positive myasthenia gravis: clinical and electrodiagnostic pattern. *Clin. Neurophysiol.* 2005; 116: 2065–2068.
- Lauriola L., Ranaletti F., Maggiano N. i wsp. Thymus changes in anti-MuSK-positive and -negative myasthenia gravis. *Neurology* 2005; 64: 536–538.
- Deymeer F., Gungor-Tuncer O., Yilmaz V. i wsp. Clinical comparison of anti-MuSK vs anti-AChR-positive and seronegative myasthenia gravis. *Neurology* 2007; 68: 609–611.
- Voltz R.D., Albrich W.C., Nägele A. i wsp. Paraneoplastic myasthenia gravis: detection of anti-MGT30 (titin) antibodies predicts thymic epithelial tumor. *Neurology* 1997; 49: 1454–1457.
- Emeryk-Szajewska B. Diagnostyka elektrofizjologiczna chorób styku nerwowo-mięśniowego. W: Emeryk-Szajewska B., Niewiadomska-Wolska M. (red.). *Neurofizjologia kliniczna. Elektromiografia i elektroneurografia*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2008: 275–294.
- Barohn R.J. Treatment and clinical research in myasthenia gravis. How far have we come? *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2008; 1132: 225–232.
- Jaretki A., Barohn R.J., Erntstoff R.M. i wsp. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. *Neurology* 2000; 55: 16–23.
- Besinger U.S., Toyka K.V., Homberg M. i wsp. Myasthenia gravis: long-term correlation of binding and bungarotoxin blocking antibodies against acetylcholine receptors with changes in disease severity. *Neurology* 1983; 33: 1316–1321.
- Tindall R.S.A., Rollins J.A., Phillips J.T. i wsp. Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 719–724.
- Tindall R.S.A., Phillips J.T., Rollins J.A. i wsp. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1993; 681: 539–551.
- Barohn R.J., McIntire D., Herbelin L. i wsp. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1998; 841: 769–772.
- Wolfe G.L., Herbelin L., Nations S.P. Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology* 1999; 52: 1487–1489.
- Wolfe G.L., Barohn R.J., Foster B.M. i wsp. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2002; 26: 549–552.
- Gajdos P., Tranchant C., Clair B. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin. *Arch. Neurol.* 2005; 62: 1689–1693.
- Zinman L., Ng E., Bril V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. *Neurology* 2007; 68: 837–841.
- Drachman D.B., Jones R.J., Brodsky R.A. Treatment of refractory myasthenia: "Rebooting" with high-dose cyclophosphamide. *Ann. Neurol.* 2003; 53: 29–34.
- Drachman D.B., Adams R.N., Hu R. i wsp. Rebooting the immune system with high dose cyclophosphamide for treatment of refractory myasthenia gravis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2008; 1132: 305–314.
- Lin P.T., Martin B.A., Weinacker A.B. i wsp. High-dose cyclophosphamide in refractory myasthenia gravis with MuSK antibodies. *Muscle Nerve* 2006; 33: 433–435.
- Cialafoni E., Massey J.M., Tucker-Lipscomb B. i wsp. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an open-label pilot study. *Neurology* 2001; 56: 97–99.
- Chaudhry V., Cornblath D.R., Griffin J.W. i wsp. Mycophenolate mofetil: a safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. *Neurology* 2001; 56: 94–96.
- Sanders D., McDermott M., Thornton C. i wsp. A trial of mycophenolate mofetil (MMF) with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis (MG) (abstract). *Neurology* 2007; 62 (supl. 1): 107.
- Ponseti J.M., Azem J., Fort J.M. i wsp. Benefits of FK506 (tacrolimus) for residual, cyclosporin- and prednisone-resistant myasthenia gravis: one-year follow-up of an open-label study. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2005; 107: 187–190.
- Konishi T., Yoshiyama Y., Takamori M. i wsp. Long-term treatment of generalised myasthenia gravis with FK506 (tacrolimus). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005; 76: 448–450.
- Hain B., Jordan K., Deschauer M. i wsp. Successful treatment of MuSK antibody-positive myasthenia gravis with rituximab. *Muscle Nerve* 2006; 33: 575–580.
- Gronseth G.S., Barohn R.J. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review). *Neurology* 2000; 55: 7–25.
- Kostera-Pruszczyk A. Wskazania do tymektomii i retymektomii w opinii neurologa. W: Kwieciński H., Orłowski T.M. (red.). *Miastenia, postępy w diagnostyce i leczeniu*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005: 39–41.
- Schumm F., Wietholter H., Feteih-Moghadam A. i wsp. Thymectomy in myasthenia with pure ocular symptoms. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1985; 48: 332–337.
- Lanska D.J. Indications for thymectomy in myasthenia gravis. *Neurology* 1990; 40: 1828–1829.