

ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΣΤΗ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑ: Η ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΚΛΙΝΙΚΟΥ

Βασιλική Ζούβελου*

Α΄ Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Περίληψη

Η μυασθένεια είναι μια αυτοάνοση διαταραχή της μετασυναπτικής περιοχής της νευρομυϊκής σύναψης που προκαλείται από αυτοαντισώματα. Η μυασθένεια αποτελεί μια ετερογενή νόσο, με υπο-ομάδες που διακρίνονται μεταξύ τους από την ηλικία έναρξης της νόσου, την κλινική εκδήλωση (κατανομή της μυασθενικής αδυναμίας), την παθολογία του θύμου αδένος και το προφίλ των αυτοαντισωμάτων. Τα αυτοαντισώματα έναντι του υποδοχέα της ακετυλοχολίνης και έναντι της πρωτεΐνης MuSK έχουν επιβεβαιωμένο παθογενετικό ρόλο στην πρόκληση της νόσου και στο κατάλληλο κλινικό πλαίσιο είναι διαγνωστικά της μυασθένειας. Παρά την αναμφισβήτητη σημασία αυτών των αντισωμάτων στη διάγνωση της μυασθένειας, η χρησιμότητά τους στην παρακολούθηση των ασθενών είναι αμφισβητήσιμη, με πιθανή εξαίρεση τα αντισώματα έναντι της πρωτεΐνης MuSK, ο τίτλος των οποίων φαίνεται να σχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου. Η ομάδα των οροαρνητικών ασθενών έχει συρρικνωθεί από την πρόσφατη ανίχνευση των αντισωμάτων έναντι της πρωτεΐνης LRP4. Τα αντισώματα αυτά έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με γενικευμένη αλγία και οφθαλμική μυασθένεια. Τα αντισώματα έναντι ενδοκυττάρων πρωτεϊνών του σκελετικού μυός ανιχνεύονται σε κάποιες υπο-ομάδες ασθενών με αντισώματα έναντι υποδοχέων ακετυλοχολίνης. Τα συνηθέστερα από αυτά τα αντισώματα είναι τα αντισώματα έναντι τιτίνης και έναντι υποδοχέα ρυανοδίνης και σχετίζονται με ιδιαίτερα κλινικά χαρακτηριστικά όπως θύμωμα, μυοσίτιδα, μυοκαρδίτιδα. Ειδικότερα για το θύμωμα, η παρουσία αντισωμάτων και έναντι τιτίνης και έναντι υποδοχέα ρυανοδίνης αυξάνει την ευαισθησία και την ειδικότητα περίπου στο 70%. Η παρουσία των αντισωμάτων έναντι τιτίνης εγείρει την υποψία θυμώματος σε ασθενείς με πρώιμη έναρξη της νόσου. Αντίθετα, στους ασθενείς με όψιμη έναρξη τα αντισώματα αυτά δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διάκριση θυμωματούδους από μη θυμωματούδη μυασθένεια.

Λέξεις ευρετηρίου: Μυασθένεια, αυτοαντισώματα, υποδοχέας ακετυλοχολίνης, MuSK, LRP4, τιτίνη, υποδοχέας ρυανοδίνης, πρόγνωση, θύμωμα

* Επιστημονική συνεργάτης.

AUTOANTIBODIES IN MYASTHENIA GRAVIS: THE CLINICAL VIEW

Vasiliki Zouvelou

First Department of Neurology, Medical School, University of Athens, Aeginition Hospital, Athens, Greece

Abstract

Myasthenia gravis is an antibody-mediated, autoimmune disorder affecting the postsynaptic membrane of the neuromuscular junction. It is becoming apparent that myasthenia gravis is not a single disease, but is comprised of clinical subtypes that may be distinguished by the age of onset, clinical presentation of the disease, thymic pathology and autoantibody profile. Two well characterized autoantibodies are known to be specific for, and to play causative role in myasthenia gravis; the anti-AChR and the anti-MuSK autoantibodies. In the appropriate clinical setting, these antibodies are diagnostic for myasthenia gravis. While very useful for diagnostic purpose, these autoantibodies have questionable utility for disease monitoring with the possible exception of anti-MuSK antibodies. Recent studies have demonstrated the presence of anti-LRP4 Abs in a proportion of AChR and MuSK antibody-negative patients. These antibodies have been reported in generalized but also in ocular cases. Striated muscle (striational) antibodies that recognize muscle cytoplasmic proteins (mostly titin, ryanodine receptor) are found in subtypes of AChR-positive patients. Specifically, they are detected in the majority of thymoma patients irrespective of the age of onset and

in about half of late onset patients. So, the detection of anti-titin antibodies can't discriminate between thymoma and non-thymoma in late onset patients. However, the presence of these antibodies in patients with early onset myasthenia raises the suspicion of a thymoma. When both titin and ryanodine receptor antibodies are present both the sensitivity and the specificity for thymoma in myasthenia are about 70%. The striational antibodies are probably not pathogenic, but their presence is associated with other distinctive clinical features, such as myositis and myocarditis.

Key words: Myasthenia gravis, specific autoantibodies, striational autoantibodies, prognosis, thymoma

ΓΕΝΙΚΑ

Η μυασθένεια είναι μια ετερογενής νόσος. Η κατανομή της μυασθενικής αδυναμίας, η ηλικία έναρξης της νόσου, το προφίλ των αυτοαντισωμάτων και η παθολογία του θύμου αδένος είναι παράμετροι που ορίζουν κλινικές υποομάδες ασθενών με θεραπευτικές και προγνωστικές ιδιαιτερότητες. Είναι ενδιαφέρον ότι οι ασθενείς με θυμωματώδη μυασθένεια έχουν κοινό προφίλ αυτοαντισωμάτων με τους ασθενείς με όψιμης έναρξης μη θυμωματώδη μυασθένεια, παρά την εντελώς διαφορετική παθολογία του θύμου αδένος. Επίσης, οι ασθενείς με MuSK (+) μυασθένεια, οι ασθενείς με θυμωματώδη μυασθένεια και αυτοί με όψιμης έναρξης μυασθένεια συχνά εμφανίζουν φαινοτυπική ομοιότητα, αναφορικά με τις καθυπεροχή προσβαλλόμενες μυϊκές ομάδες.

Όσα θα αναφερθούν στη συνέχεια αφορούν κλινικές παρατηρήσεις-σχόλια αναφορικά με τη «διαχείριση» των αυτοαντισωμάτων (ειδικών και μη ειδικών) της μυασθένειας στην καθημερινή κλινική πράξη, σύμφωνα με τα δεδομένα της βιβλιογραφίας.

ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΕΙΔΙΚΑ ΓΙΑ ΤΗ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑ: AChR Abs και MuSK Abs

Τα αντισώματα έναντι υποδοχέων ακετυλοχολίνης (AChR Abs) και τα αντισώματα έναντι της πρωτεΐνης MuSK (MuSK Abs) είναι ειδικά για τη μυασθένεια, δηλαδή στο κατάλληλο κλινικό πλαίσιο είναι διαγνωστικά της νόσου και επίσης είναι παθογενετικά δηλ. τα αντισώματα αυτά προκαλούν τη νόσο. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι τα AChR Abs καθώς και τα MuSK Abs επιβεβαιώνουν την κλινική διάγνωση η οποία έχει προηγηθεί του προσδιορισμού των αντισωμάτων. Έτσι, τα AChR Abs per se χωρίς κλινική υποψία, δεν θέτουν τη διάγνωση της μυασθένειας. Ειδικότερα, τα αντισώματα αυτά ανευρίσκονται επίσης σε ασθενείς με θύμωμα χωρίς μυασθένεια¹, σε συγγενείς πρώτου βαθμού πασχόντων από μυασθένεια και ειδικότερα μονοζυγώτες διδύμους², σε ασθενείς που λαμβάνουν D-πενικιλλαμίνη (με ή χωρίς μυασθένεια)³, σε αυτοάνοση νόσο του ήπατος, σε ρευματοειδή αρθρίτιδα, σε συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, σε ασθενείς με αλληλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών που αναπτύσσουν νόσο μοσχεύματος έναντι ξενιστή. Σχετικά με τα MuSK Abs δεν έχει αναφερθεί οροθετικότητα σε άλλη κατάσταση πηλη της μυασθένειας.

Τα αντισώματα έναντι υποδοχέων ακετυλοχολίνης (AChR Abs) ανευρίσκονται στο 85-90% των περιπτώσεων γενικευμένης μυασθένειας και στο 50 % των περιπτώσεων οφθαλμικής μυασθένειας. Ο χρόνος από την έναρξη της νόσου, στον οποίο γίνεται ο πρώτος προσδιορισμός AChR Abs στον ορό έχει σημασία για την ανίχνευση οροθετικότητας. Η αναζήτηση των αντισωμάτων νωρίς στην έναρξη της νόσου (πριν τους 6 μήνες) μπορεί να οδηγήσει σε «ψευδή οροαρνητικότητα» και σε αυτή την περίπτωση συστήνεται τουλάχιστο μία επανάληψη του προσδιορισμού 6-12 μήνες μετά την έναρξη της νόσου^{4,5}. Η «ορομετατροπή» αυτή δεν είναι σπάνια και η κλινική σημασία είναι προφανής λόγω της χρησιμότητας των AChR Abs για διαγνωστικό σκοπό.

Συσχέτιση του τίτλου AChR Abs με διάφορες παραμέτρους

Η συσχέτιση του τίτλου των AChR Abs με παραμέτρους, όπως η παθολογία του θύμου αδένος, η κλινική βαρύτητα της μυασθένειας και η ανταπόκριση στη θεραπεία έχει υπάρξει αντικείμενο μελετών, με κάποτε αντικρουόμενα αποτελέσματα.

- Οι υψηλότεροι τίτλοι AChR Abs ανευρίσκονται σε περιπτώσεις θυμικής υπερπλασίας, ακολουθούν ενδιάμεσοι τίτλοι σε περιπτώσεις θυμώματος και χαμηλοί τίτλοι στις περιπτώσεις ατροφικού ή φυσιολογικού θύμου. Τα παραπάνω αποτελούν κοινή συναίνεση των περισσότερων μελετών⁶. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με θυμωματώδη μυασθένεια έχουν θετικό τίτλο AChR Abs. Σπάνια έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις θυμωματώδους μυασθένειας χωρίς AChR Abs^{7,8}.
- Μεταξύ των ασθενών δεν υπάρχει συσχέτιση του τίτλου των AChR Abs και της κλινικής βαρύτητας της νόσου. Ωστόσο, ασθενείς με οφθαλμική μυασθένεια τείνουν να έχουν χαμηλότερους τίτλους AChR Abs σε σχέση με αυτούς με γενικευμένη νόσο⁹. Πολλοί παράγοντες εμπλέκονται στην έλλειψη συσχέτισης του τίτλου AChR Abs και βαρύτητας της νόσου. Μεταξύ αυτών είναι η ετερογένεια των AChR Abs ως προς τις λειτουργικές τους δραστηριότητες (ειδικότητα, συγγένεια σύνδεσης με τον αντιγονικό επίτοπο, η υποομάδα ανοσοσφαιρίνης, η ικανότητα ενεργοποίησης του συμπληρώματος) και η διαφορά

συγκέντρωσης του αντισώματος στον ιστό και στον ορό. Επιπλέον, ενδεχόμενα η κλινική κατάσταση του ασθενούς να είναι αποτέλεσμα μιας δυναμικής ισορροπίας ανάμεσα στην «ανοσολογική επίθεση» και την ικανότητα του μυός να αντισταθμίσει την απώλεια των υποδοχέων ακετυλοχολίνης και των σχετιζομένων πρωτεϊνών.

- Τα κορτικοστεροειδή καθώς και η θυμεκτομή οδηγούν σε μείωση του τίτλου των AChR Abs, σπάνια όμως, ακόμα και σε περίπτωση κλινικής ύφεσης, σε οροαρνητικότητα⁴. Η πτώση αυτή του τίτλου των AChR Abs δεν είναι προγνωστικός παράγοντας θεραπευτικής ανταπόκρισης, καθώς απαντάται σχεδόν σε όλους τους ασθενείς που βελτιώνονται κλινικά αλλήλ και σε πολλούς από αυτούς χωρίς κλινική ανταπόκριση.

Τα αντισώματα έναντι της πρωτεΐνης MuSK (MuSK Abs) ανιχνεύονται στο 50% περίπου των περιπτώσεων AChR Abs (-) γενικευμένης μυασθένειας.

- Ο τίτλος των MuSK Abs φαίνεται να σχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου, όπως έχει αναδειχθεί σε μια μελέτη 83 δειγμάτων ορού από 40 ασθενείς.
- Επιπλέον, στην ίδια μελέτη φάνηκε η πτώση των τίτλων MuSK Abs κατόπιν αγωγής με κορτικοστεροειδή και η μη αλληλαγή των τίτλων μετά από θυμεκτομή¹⁰. Το τελευταίο εύρημα είναι συμβατό με την απουσία ιστοπαθολογικών αλλοιώσεων του θύμου αδένος –άλλων εκτός των σχετιζόμενων με την ηλικία– στη MuSK μυασθένεια και την έλλειψη θεραπευτικού οφέλους μετά θυμεκτομή¹¹.
- Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι οι κλινικές διακυμάνσεις της MuSK μυασθένειας σχετίζονται με IgG4 MuSK Abs και όχι με IgG1¹². Αν και τα βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν τα IgG4 MuSK Abs ως δείκτη κλινικής βαρύτητας της νόσου, αυτό χρήζει επιβεβαίωσης με προοπτικές μελέτες μεγάλου αριθμού ασθενών.

Διπλή οροθετικότητα AChR Abs και MuSK Abs

Σπάνια συνυπάρχουν AChR Abs και MuSK Abs στον ίδιο ασθενή (διπλή οροθετικότητα)^{13, 14}. Έχοντας λοιπόν κατά νου τη σπανιότητα αυτής της συνύπαρξης, στον αρχικό ορολογικό έλεγχο του ασθενούς δεν συστήνεται ο σύγχρονος προσδιορισμός AChR Abs και MuSK Abs.

Ειδικότερα, ο πρώτος έλεγχος αφορά τα AChR Abs δεδομένου ότι η AChR Abs (+) μυασθένεια είναι η συχνότερη μορφή και επί αρνητικού αυτού του ελέγχου συστήνεται ο έλεγχος για MuSK Abs. Ωστόσο, η παρουσία κάποιων κλινικών γνωρισμάτων (η καθυπεροχή και σοβαρή προσβολή των προμηκικών και αναπνευστικών μυών, η παρουσία πρώιμης μυϊκής ατροφίας συνήθως της γλώσσας) καθώς και θεραπευτικών ιδιαιτεροτήτων (η υπερευαίσθησία σε

χαμηλότερες των συνήθων δόσεων πυριδοστιγμίνης μέχρι κλινικής επιδείνωσης) δικαιολογεί την αναζήτηση MuSK Abs ακόμα και στις περιπτώσεις που έχει προηγηθεί θετικός τίτλος AChR Abs.

Επίσης, στο χρόνιο περιστατικό AChR Abs (+) μυασθένειας ενδείκνυται ο ορολογικός επανέλεγχος AChR Abs αλλήλ και η αναζήτηση MuSK Abs, στην περίπτωση που στην πορεία της νόσου παρατηρείται αλληλαγή του φαινοτύπου δηλ. της κατανομής της μυασθενικής αδυναμίας, ή σοβαρές και απρόκλητες κλινικές επιδείνωσεις. Οι αλληλαγές αυτές είναι ασυνήθεις στη χρόνια και σταθεροποιημένη AChR Abs (+) μυασθένεια^{15, 16} και θέτουν την υποψία μεταβολής του προφίλ των αυτοαντισωμάτων (ορομετατροπή).

ANTI-LRP4 ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ (LRP4 Abs)

Η ομάδα των οροαρνητικών ασθενών, έχει συρρικνωθεί περαιτέρω με την ανίχνευση των LRP4 Abs (low density lipoprotein receptor – related protein) σε ασθενείς με γενικευμένη αλλήλ και οφθαλμική μυασθένεια. Τα αντισώματα αυτά ανιχνεύονται συνήθως στον ορό των διπλά οροαρνητικών ασθενών δηλ. αυτών που στον ορό τους δεν ανιχνεύονται AChR Abs ή MuSK Abs με καμία από τις διαθέσιμες μεθόδους (RIPA, CBA). Αν και είναι νωρίς για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων, φαίνεται ότι η LRP4 Abs (+) μυασθένεια δεν διαφέρει φαινοτυπικά ή θεραπευτικά από την τριπλά οροαρνητική μυασθένεια (δηλ. τη μυασθένεια στην οποία δεν ανιχνεύονται AChR Abs, MuSK Abs και LRP4 Abs). Στην κλινική πράξη, ο έλεγχος για LRP4 Abs συστήνεται επί αρνητικού ελέγχου για AChR Abs και MuSK Abs (και με τις δύο μεθόδους). Ωστόσο, έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις διπλής οροθετικότητας δηλ. AChR Abs και LRP4 Abs καθώς και MuSK Abs και LRP4 Abs στον ίδιο ασθενή. Οι διπλά αυτοί οροθετικοί ασθενείς φαίνεται να πάσχουν βαρύτερα από τους LRP4 Abs (+) ασθενείς¹⁷.

ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΕΝΑΝΤΙ ΕΝΔΟΚΥΤΤΑΡΙΩΝ ΠΡΩΤΕΙΝΩΝ ΤΩΝ ΓΡΑΜΜΩΤΩΝ ΜΥΩΝ

Τα αυτοαντισώματα έναντι ενδοκυττάρων πρωτεϊνών (ακτίνη, μυοσίνη, τιτίνη, υποδοχέας της ρυανοδίνης) του γραμμωτού μυός (Str Abs), ανιχνεύθηκαν αρχικά στον ορό ασθενών με θυμωματογόνη μυασθένεια¹⁸. Μεταγενέστερες μελέτες ανέδειξαν την παρουσία τους σε ευρύτερο φάσμα ασθενών με AChR Abs(+) μυασθένεια. Ειδικότερα, τα αντισώματα αυτά ανευρίσκονται σε υψηλό ποσοστό των ασθενών με θυμωματογόνη μυασθένεια και σε μικρότερο ποσοστό ασθενών με όψιμης έναρξης μυασθένεια με ή χωρίς θύμωμα¹⁹. Τα αντισώματα έναντι τιτίνης και τα αντισώματα έναντι του υποδοχέα της ρυανοδίνης (RyR Abs) είναι αυτά που ανιχνεύονται συχνότερα στη μυασθένεια και η κλινική σημασία αυτών έχει αποτελέσει αντικείμενο μελετών. Η τιτίνη και ο υποδοχέας ρυανοδίνης εκφράζεται και στο σκελετικό και στον καρδιακό μυ.

Είναι ενδιαφέρον ότι τα αντισώματα έναντι τιτίνης και έναντι υποδοχέα ρυανοδίνης που ανευρίσκονται στον ορό των ασθενών με μυασθένεια αντιδρούν και με το σκελετικό και τον καρδιακό μυ. Αυτό ενδεχόμενα ερμηνεύει τη συνύπαρξη μυοσίτιδας και μυοκαρδίτιδας που απαντάται σε κάποια περιστατικά, συνήθως θυμωματοδους, μυασθένειας. Η μυοκαρδίτιδα (αυτοάνοση προσβολή του μυοκαρδίου) μπορεί να εκδηλώνεται με καρδιακή ανεπάρκεια ή/ και αρρυθμίες και να αποτελέσει αίτιο αιφνίδιου θανάτου. Τα αντισώματα αυτά-με τα μέχρι σήμερα βιβλιογραφικά δεδομένα-δεν έχουν διαγνωστικό ρόλο στη μυασθένεια δεδομένου ότι ανευρίσκονται συνήθως σε περιπτώσεις με θετικό τίτλο AChR Abs, τα οποία επιβεβαιώνουν τη διάγνωση της νόσου. Επιπλέον, ο παθογενετικός τους ρόλος στην πρόκληση της μυασθένειας είναι αμφίβολος καθώς πρόκειται για αντισώματα έναντι ενδοκυττάρων πρωτεϊνών. Η συσχέτιση της παρουσίας των αντισωμάτων έναντι τιτίνης και του υποδοχέα ρυανοδίνης με την κλινική βαρύτητα της νόσου, έχει υποστηριχτεί από μια ομάδα ερευνητών²⁰, ενώ δεν έχει επιβεβαιωθεί από άλλους^{21,22}. Οι μηχανισμοί που οδηγούν στην παραγωγή των αντισωμάτων έναντι τιτίνης στη μυασθένεια, δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Η τιτίνη εκφράζεται και στον υπερπληστικό θύμο και στο θύμωμα. Αυτό, όμως δεν ερμηνεύει γιατί τα αντισώματα έναντι τιτίνης ανευρίσκονται στη θυμωματοδή μυασθένεια (85-90%) καθώς και στην όψιμης έναρξης μη θυμωματοδή μυασθένεια (50%) ενώ είναι σπάνια η παρουσία τους στην πρώιμης έναρξης μυασθένεια με θυμική υπερπλασία (5%).

ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΕΝΑΝΤΙ ΤΙΤΙΝΗΣ ΩΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΓΙΑ ΘΥΜΩΜΑ

Ο θετικός τίτλος των αντισωμάτων έναντι τιτίνης δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάκριση θυμωματοδους από μη θυμωματοδή μυασθένεια σε ασθενείς με ηλικία έναρξης της νόσου > 50 έτη (όψιμη έναρξη). Αντίθετα, η ανίχνευση αντισωμάτων έναντι τιτίνης σε AChR Abs (+) μυασθένεια με ηλικία έναρξης < 40 έτη, εγείρει ισχυρή υποψία θυμώματος^{22,23}. Στην περίπτωση αυτή αν ο απεικονιστικός έλεγχος του μεσοθωρακίου αναδείξει ευρήματα συμβατά με θύμωμα συστήνεται θυμεκτομή. Ο προβληματισμός του κλινικού γιατρού για την περαιτέρω διαχείριση του ασθενούς προκύπτει επί αρνητικού απεικονιστικού ελέγχου. Αν και δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες, η γνώμη των ειδικών είναι απεικονιστική παρακολούθηση²⁴ (πόσο συχνά;) ή θυμεκτομή για τον αποκλεισμό παρουσίας μικροσκοπικού θυμώματος. Το κλινικό μήνυμα είναι ότι η παρουσία των αντισωμάτων έναντι τιτίνης είναι προγνωστικός παράγοντας για θύμωμα μόνο σε ασθενείς με AChR Abs (+) μυασθένεια και ηλικία έναρξης < 40 έτη. Ο προσδιορισμός των αντισωμάτων αυτών είναι κλινικά χρήσιμος στην ομάδα αυτή των ασθενών και ιδιαίτερα σε εκείνους που δεν πρόκειται να

υποβληθούν σε θυμεκτομή, όπως είναι οι ασθενείς με οφθαλμική μυασθένεια, οι ασθενείς με ήπια γενικευμένη νόσο ή οι ασθενείς που αρνούνται τη θυμεκτομή.

ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ΤΗΣ ΡΥΑΝΟΔΙΝΗΣ

Στους ασθενείς με αντισώματα έναντι του υποδοχέα της ρυανοδίνης (RyR Abs) παρατηρείται εκλεκτική προσβολή των προμηκικών, αναπνευστικών και αυχενικών μυών δηλ. κατανομή της μυασθενικής αδυναμίας που προσομοιάζει αυτή της MuSK μυασθένειας. Τα RyR Abs ανιχνεύονται κύρια σε ασθενείς με θυμωματοδή μυασθένεια και σε μικρότερο ποσοστό σε όψιμης, έναρξης μη θυμωματοδή μυασθένεια. Η ευαισθησία και η ειδικότητά τους για θύμωμα είναι περίπου 70%. Η σύγχρονη οροθετικότητα για αντισώματα έναντι τιτίνης και RyR Abs αυξάνει σημαντικά την ευαισθησία και την ειδικότητα για θύμωμα¹⁹. Η παρουσία RyR Abs αποτελεί προγνωστικό παράγοντα ευνοϊκής ανταπόκρισης στην ανοσοκατασταλτική αγωγή με tacrolimus (FK506)²⁵.

Βιβλιογραφία

1. Cuenoud S, Feltkamp TE, Fulpius BW, Oosterhuis HJ. Antibodies to acetylcholine receptor in patients with thymoma but without myasthenia gravis. *Neurology* 1980;30:201-203.
2. Seybold ME, Lindstrom JM. Patterns of acetylcholine receptor antibody fluctuation in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1981b;377:292-305.
3. Martin VM, Vincent A, Clarke C. Anti-acetylcholine receptor antibodies in penicillamine treated patients without myasthenia gravis. *Lancet* 1980;316:705.
4. Sanders DB, Andrews I, Howard JF, Massey JM. Seronegative myasthenia gravis. *Neurology* 1997; 48:S40-S45.
5. Chan KH, Lachance DH, Harper CM, Lennon VA. Frequency of seronegativity in adult-acquired generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2007;36:651-658.
6. Huang GZ, Lo YL. Correlation between acetylcholine receptor antibody levels and thymic pathology in myasthenia gravis. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease* 2013, 14: 209-217.
7. Maggi L, Andreetta F, Antozzi C et al., Two cases of thymoma-associated myasthenia gravis without antibodies to the acetylcholine receptor. *Neuromuscul Disord* 2008;18:678-80.
8. Rigamonti A, Lauria G, Piamarta F, Fiumari A, Agostoni E. Thymoma-associated myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *J Neurol Sci* 2011;15:112-3.
9. Vincent A, Newsom-Davis J. Acetylcholine

- receptor antibody characteristics in myasthenia gravis. I. Patients with generalized myasthenia or disease restricted to ocular muscles. *Clin. Exp. Immunol* 1982;49:257-265
10. Bartoccioni E, Scuderi F, Minicuci GM, Marino M, Giaraffa F, Evoli A. Anti-MuSK antibodies: correlation with myasthenia gravis severity. *Neurology* 2006;67:505-507.
11. Leite MI, Strobel P, Jones M et al. Fewer thymic changes in MuSK antibody-positive than in MuSK antibody-negative MG. *Ann Neurol* 2005; 57:444-448.
12. Niks EH, van Leeuwen Y, Leite MI et al. Clinical fluctuations in MuSK myasthenia gravis are related to antigen-specific IgG4 instead of IgG1. *J Neuroimmunol* 2008; 195:151-156.
13. Guptill JT, Sanders DB, Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve* 2011;44:36-42
14. Zouvelou V, Kyriazi S, Rentzos M et al. Double-seropositive myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2013;47:465-6.
15. Rajalulendran S, Viegas S, Spillane J, Howard R. Clinically biphasic myasthenia gravis with both AChR and MuSK antibodies. *J Neurol* 2012;259:2736-9.
16. Zouvelou V, Zisimopoulou P, Psimenou E, Matsigkou E, Stamboulis E, Tzartos SJ. AChR-myasthenia gravis switching to double-seropositive several years after onset. *J Neuroimmunol* 2014; 267:111-2.
17. Zisimopoulou P, Evangelakou P, Tzartos J et al. A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis. *J Autoimmun* 2014;52: 139-45.
18. Aarli JA, Stefansson K, Marton LS, Wollmann RL. Patients with myasthenia gravis and thymoma have in their sera IgG autoantibodies against titin. *Clin Exp Immunol* 1990;82:284-8.
19. Romi F, Skeie GO, Aarli JA, Gilhus NE. Muscle autoantibodies in subgroups of myasthenia gravis patients. *J Neurol* 2000; 247: 369-375.
20. Romi F, Skeie GO, Aarli JA, Gilhus NE. The severity of myasthenia gravis correlates with the serum concentration of titin and ryanodine receptor antibodies. *Arch Neurol* 2000;57:1596-600.
21. Yamamoto AM, Gajdos P, Eymard B et al. Anti-titin antibodies in myasthenia gravis: tight association with thymoma and heterogeneity of nonthymoma patients. *Arch Neurol* 2001;58:885-90.
22. Szczudlik P, Szyluk B, Lipowska M et al. Antititin antibody in early- and late-onset myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 2014;Jun 20 (Epub ahead of print).
23. Choi Decroos E, Hobson-Webb LD, Juel VC, Massey JM, Sanders DB. Do acetylcholine receptor and striated muscle antibodies predict the presence of thymoma in patients with myasthenia gravis? *Muscle Nerve* 2014;49:30-4.
24. Lanska DJ. Diagnosis of thymoma in myasthenics using anti-striated muscle antibodies: Predictive value and gain in diagnostic certainty. *Neurology* 1991;41:520-524.
25. Takamori M, Motomura N, Kawaguchi N et al. Anti-ryanodine receptor antibodies and FK 506 in myasthenia gravis. *Neurology* 2004;62:1894-96.