

Kongenitální myastenické syndromy a myasthenia gravis dětského věku

MUDr. Michala Jakubíková

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

V dětském věku se setkáváme jak se získanými, tak s vrozenými poruchami nervosvalového přenosu. Mezi získané a imunitně podmíněné poruchy řadíme juvenilní myasthenii gravis a tranzientní neonatální myasthenii. Vrozené poruchy nervosvalového přenosu jsou geneticky podmíněnou heterogenní skupinou, která se souborně nazývá kongenitálními myastenickými syndromy. Tento přehledový článek pojednává o jejich patogenezi, klasifikaci, klinických a laboratorních charakteristikách, různých úskalích v diagnostice včetně molekulárně genetické analýzy a jejich léčbě.

Klíčová slova: kongenitální myastenické syndromy, juvenilní myasthenia gravis, tranzientní neonatální myasthenia gravis, molekulárně genetická analýza, prenatální diagnostika.

Congenital myasthenic syndromes and childhood myasthenia gravis

We encounter both acquired and congenital disorders of neuromuscular transmission during childhood. Juvenile myasthenia gravis and transient neonatal myasthenia gravis are classified as acquired and autoimmune disorders. Congenital disorders of neuromuscular transmission are heterogenous genetically determined disorders which are known as congenital myasthenic syndromes. This review is dealing with their pathogenesis, classification, clinical and laboratory characteristics, various difficulties in the area of diagnosis including molecular genetic analysis and their treatment.

Key words: congenital myasthenic syndromes, juvenile myasthenia gravis, transient neonatal myasthenia gravis, molecular genetic analysis, prenatal diagnosis.

Neurol. pro praxi 2010; 11(2): 100–103

Seznam zkratk

CMS – kongenitální myastenický syndrom
ACh – acetylcholin
AChR – acetylcholinový receptor
AChE – acetylcholinesteráza
CHAT – cholinová acetyltransferáza
CMS-EA – kongenitální myastenický syndrom s epizodickou apnoe
RS – repetitivní stimulace
LEMS – Lambert Eatonův myastenický syndrom
CK – kreatinkináza
MB – myoglobin
LD – laktátdehydrogenáza
MG – myasthenia gravis
EMG – elektromyografie
SFEMG – single fiber elektromyografie
SSRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
TPMT – thiopurinmetyltransferáza
iAChE – inhibitory acetylcholinesterázy
3,4-DAP – 3,4-diaminopyridin
MUSK – tyrozinkináza

Kongenitální myastenické syndromy

Kongenitální myastenické syndromy (CMS) jsou heterogenní skupinou geneticky podmíněných poruch nervosvalového přenosu

na podkladě strukturálního postižení nervosvalové ploténky (Misulis and Fenichel, 1989). Jedná se o skupinu vzácných chorob dětského věku. Prevalence v populaci je 1–2 postižené děti na milión nepostižených. Některé formy tohoto onemocnění mohou nastupovat akutně a ohrožovat nemocného na životě, jiné jsou dobře léčitelné a projevují se jen mírnou svalovou slabostí (Engel, 1990).

Jako první použil termín *kongenitální myastenie* Bowman v roce 1948, když popsal dítě, které se narodilo zdravým rodičům a mělo příznaky generalizované svalové slabosti.

Do 90. let 20. století byla diagnostika založená na klinickém fenotypu a elektrofyziologickém vyšetření. Od roku 1993, kdy byly objevené sekvence DNA pro jednotlivé podjednotky acetylcholinového receptoru (AChR), byla umožněna molekulárně genetická analýza.

Skupina CMS obsahuje několik geneticky determinovaných onemocnění, u kterých je abnormální neuromuskulární transmise způsobena několika patologickými mechanismy. Mezi ně patří defekty v acetylcholinové resyntéze a uskladňování, nedostatek synaptických vezikul, snížené kvantové uvolňování acetylcholinu (ACh), deficiency acetylcholinesterázy (AChE) a defekty AChR nebo jiných proteinů postsynaptické membrány. Z toho se odvíjí i základní klasifikace těchto syn-

dromů na presynaptické, synaptické (asociované s bazální laminou) a postsynaptické.

Postupné objevení molekulárně-genetické podstaty několika typů CMS se datuje od devadesátých let 20. století. Ve většině případů se jedná o autozomálně recesivní dědičnost. Po identifikaci mutací genů kódující subjednotky nikotinového AChR se následně identifikovaly další kandidátní geny, které kódují membránové proteiny nebo enzymy lokalizované presynapticky, synapticky nebo postsynapticky (Engel et al., 2003; Hantai et al., 2004; Ohno and Engel 2004; Beeson et al., 2005; Engel and Sine 2005).

Klasifikace

I. Presynaptické CMS (8 %):

- A) nedostatek synaptických vezikul a snížené kvantové uvolňování acetylcholinu,
- B) defekt v resyntéze acetylcholinu (CMS-EA) zapříčiněný mutací v genu pro cholinovou acetyltransferázu (CHAT),
- C) Lambert-Eaton like syndrom.

II. Synaptické CMS (16 %):

deficit nebo absence acetylcholinesterázy na podkladě mutace genu COLQ, konkrétně v *triple stranded collagenic tail*, který ukotvuje enzym do synaptické bazální laminy.

III. Postsynaptické CMS (76 %):

Porucha funkce acetylcholinového receptoru:

- a) abnormální kinetika:
 - slow AChR channel syndrom,
 - fast AChR channel syndrom,
 - mutace na úrovni napětově řízeného Na⁺ kanálu,
- b) redukce počtu receptorů: mutace podjednotek AChR (zodpovědné geny CHRNA1, CHRNB1, CHRND, CHRNE).

Porucha postsynaptického proteinu rapsynu: mutace na úrovni genu RAPSN.

Porucha na úrovni receptoru pro tyrozinkinázu: mutace na úrovni genu MUSK.

Defekt plectinu
Dok-7 myasthenia (CMS 1B)
Defekt agrinu

Klinická charakteristika kongenitálních myastenických syndromů

Typická je svalová únavnost zahrnující svalstvo okulární, bulbární a kosterní. První klinické symptomy se objevují krátce po narození nebo v útlém dětství. Mezi typické příznaky v dětském věku patří porucha sání v důsledku slabosti obličejových svalů a slabý pláč. Respirační potíže s apnoickými pauzami a cyanózou hned po narození jsou vzácné, dekompenzace stavu hrozí při horečkách a infekcích (Ohno et al., 2001). U presynaptického typu CMS při deficienci cholinové acetyltransferázy byla popsána i náhlá smrt dítěte (Byring et al., 2002).

Velmi častým příznakem CMS je porucha okulomotoriky v raném dětství ve smyslu oftalmoplegie nebo fluktuující ptózy s postupnou progresí. Mezi další příznaky patří nazolálíe,

faciobulbární slabost, dysfagie a potíže s odkašláním. Postižení mívají spinální deformity, svalové atrofie a častokrát i výrazné faciální rysy. Psychomotorický vývoj těchto dětí může být normální, ale většinou je opožděn. Průběh je obvykle zvolna progresivní, někdy se mohou vyskytnout spontánní remise.

První manifestace klinických příznaků po pu-bertě je velmi vzácná. V případě nástupu příznaků v pozdějším dětství je v popředí zvýšená svalová únavnost, potíže s běháním, chůzí do schodů. Kognice, koordinace, senzitivní a vibrační cití a šlachookosticové reflexy jsou zpravidla normální. Typické klinické a elektrodiagnostické známky jednotlivých typů kongenitálních myastenických syndromů jsou patrné z tabulky 1.

Diagnostika

Diagnostika kongenitálních myastenických syndromů je v současné době založena na anamnéze a klinickém vyšetření, laborator-ních a elektrofyziologických nálezech a hlavně na molekulárně genetické analýze.

Anamnéza a neurologické vyšetření

V osobní anamnéze pacienta jsou údaje o zvýšené svalové únavnosti okulárních, bul-bárních a kosterních svalů. Typické jsou poruchy polykání, respirační potíže, oftalmoparéza, ptóza v raném dětství. V případě pozitivní rodinné ana-mnézy se diagnóza přímo nabízí, ale i v případě negativní rodinné anamnézy se musí myslet na autozomálně recesivní dědičnost, inkomplet-ní penetrance nebo novou mutaci.

Neurologické vyšetření se zaměřuje na od-halení i latentní svalové slabosti, a proto spočívá

v zátěžových testech, prováděných na svalstvu extraokulárním, orofaryngeálním, šijovém, ple-tencovém a respiračním.

Laboratorní vyšetření

Protilátky proti AChR, proti MUSK a pro-ti kalciovým kanálům jsou negativní. Svalové enzymy (CK, MB, LD) jsou normální nebo jen lehce zvýšené.

Elektrofyziologické vyšetření

Elektrofyziologické nálezy se liší podle locali-zace poruchy. V případě postsynaptické poruchy nervosvalového přenosu dochází při nízkofrek-venční repetitivní stimulaci ke snížení amplitu-dy evokovaného svalového akčního potenciálu o více než 10%. Při single fiber elektromyografii (SFEMG) je v obou případech (presynaptická i postsynaptická porucha) neuromuskulární jitter zvýšený nebo blokový. Kondukční nervové studie a jehlová EMG jsou normální.

Zobrazovací a morfologické vyšetření

U pacientů s podezřením na CMS se ne-provádí zobrazovací vyšetření mediastina jako u autoimunitní formy MG, ale z diferenciálně diagnostického hlediska v případě výrazné fa-ciobulbární symptomatiky se doporučuje pro-vést MRI mozku k vyloučení abnormit v úrovni mozkového kmene, mitochondriální myopa-tie se změnami v bílé hmotě mozkové nebo Moebiova syndromu.

Svalová biopsie většinou nepřináší mno-ho informací. Vzorek svalové tkáně se zpravidla vyšetřuje pod světelným a elektronovým mi-kroskopem a následně histochemicky. Někdy

Tabulka 1. Typické klinické a elektrodiagnostické známky jednotlivých typů kongenitálních myastenických syndromů

	autozomálně dominantní dědičnost	apnoické pauzy	respirační insuficience a neonatální hypotonie	deformity skeletu	zpomalená zornicová fotoreakce	progresivní dekrement při RS	klinické zlepšení po podání inhibitorů AChE	klinické zhoršení po podání inhibitorů AChE
I. Presynaptické CMS								
deficience cholin acetyltransferázy	-	+	+	-	-	+	-	-
LEMS-like forma	-	-	+	-	-	-	-	-
II. Synaptické CMS								
deficience acetylcholinesterázy	-	-	+/-	+	+	-	-	+
III. Postsynaptické CMS								
redukce počtu AChR	-	-	+/-	+	-	+	+/-	-
slow-channel syndrom	+	-	-	-	-	-	-	+
fast-channel syndrom	-	-	-	+	-	-	+	-

se biopticky prokáže predominance svalových vláken typu I nebo menší myopatické změny.

Diferenciálně diagnosticky ale svalová biopsie může vyloučit onemocnění z okruhu kongenitálních myopatií včetně mitochondriálních.

Molekulárně genetická analýza

V současné době je známo několik genů, které kódují různé proteiny exprimované na nervosvalové ploténce (tabulka 2). Metody, které se používají v klinické genetice, jsou cílená mutační analýza (CHRNA1, CHAT, RAPSN) a sekvenanční analýza (CHRNE).

V naší populaci se nejčastěji vyskytují postsynaptické formy CMS (76 %) s poruchou funkce acetylcholinového receptoru, ve smyslu redukce jeho počtu. Etiologicky se jedná o mutace v genech, které kódují jednotlivé podjednotky AChR, v evropské romské populaci je nejčastější mutace ϵ 1267delG v AChR ϵ genu (CHRNE gen) v exonu 12 (Abicht et al., 1999; Karcagi et al., 2001). V České republice je t.č. možné vyšetřit exon 11 a exon 12 přímým sekvenováním genu pro AChR ϵ podjednotku – CHRNE. Ostatní geny je možné vyšetřit ve specializovaných laboratořích v zahraničí (UK, Německo).

Nové geny

V literatuře bylo publikováno několik typů zatím neřazených CMS hlavně u pokrevně příbuzenských potomků (Beeson et al., 2005).

Mezi největší úspěchy na výzkumném poli CMS jednoznačně patří objevení nové klinické jednotky Dok-7 myasthenie projevující se proximální svalovou slabostí, která je asociovaná s recesivní mutací genu Dok-7 (downstream-of-kinase), která kóduje stejnojmenný protein postsynaptické membrány (Beeson et al., 2006). Interakce mezi MUSK a Dok-7 je základní podmínkou synaptogeneze na nervosvalové ploténce (Okada et al., 2006).

Dodnes nejsou známy jiné kandidátní geny asociované s CMS, avšak existují rodiny s CMS, u kterých není prokázána žádná z těchto mutací. V budoucnosti se očekává objevení nových kandidátních genů zodpovědných za CMS (Engel and Sine, 2005).

Prenatální diagnostika

U těhotných žen se zvýšeným rizikem možného výskytu CMS na základě mutací v genech CHAT, CHRNA1, CHRNB, CHRND, CHRNE, COLQ anebo RAPSN můžeme u plodu vyšetřit plodovou vodu amniocentézou v 15.–18. gestačním týdnem. Prenatální diagnostika je však možná jedině v případech, kdy je v rodině identifiková-

na příslušná mutace alely, která je zodpovědná za vznik CMS. Podobně jako u postnatální diagnostiky je možné v ČR vyšetřit pouze exon 11 a exon 12 přímým sekvenováním genu pro AChR ϵ podjednotku.

Léčba kongenitálních myastenických syndromů (tabulka 3)

Lékem první volby jsou iAChE. K dispozici je nejčastěji užívány pyridostigmin (Mestinon), ambenonium (Mytelase), krátkodobě působící neostigmin (Syntostigmin) nebo dlouhodobě působící distigmin (Ubretid). K potlačení nežádoucích účinků neostigminu je vhodné v některých případech podávat současně v malých dávkách atropin 0,1–0,5 mg 3krát denně.

3,4-diaminopyridin (3,4 – DAP) je blokátor kaliového kanálu. Zvyšuje uvolňování ACh a prodlužuje presynaptický akční potenciál. Je nutná zvýšená opatrnost při používání 3,4-DAP u dětí s fast-channel syndromem.

V případech synaptické deficiencie AChE a u slow-channel syndromu dochází po podání inhibitorů AChE a 3,4-diaminopyridinu k výraznému zhoršení myastenických symptomů. (Engel et al., 1994; Engel, 2007). Někdy to může posloužit jako diagnostický test odlišení těchto dvou typů CMS od ostatních forem nebo od autoimunitní MG.

Quinidin (ze skupiny antiarytmik I. třídy) a fluoxetin (ze skupiny SSRI) mohou zlepšit klinické a elektrofyzilogické známky, ale jen

u malé části pacientů s CMS (Harper et al., 2003). Mechanismus účinku spočívá v prodloužení aktivace AChR s následným zlepšením svalové slabosti jak z krátkodobého tak i z dlouhodobého hlediska. Indikace této léčby je však výrazně limitovaná nežádoucími účinky typu život ohrožujících maligních arytmii charakteru *torsades de pointes* a hypotenze u quinidinu. Fluoxetin je tolerován lépe. Tato léčba je účinná zejména u slow-channel syndromu.

Efedrin se terapeuticky používá při synaptické formě CMS u deficitu AChE. Je lékem první volby rovněž u nově popsané Dok-7 myasthenie, i když mechanismus účinku zatím nebyl objasněn (Beeson et al., 2006). Tymecktomie a imunosupresivní terapie není v žádném případě u pacientů s CMS indikovaná, jak vyplývá z patogeneze onemocnění.

Autoimunitní myasthenia gravis dětského věku

Kromě CMS se v dětském věku setkáváme s dalšími formami myastenické slabosti.

Patogeneze juvenilní myasthenie je zcela identická s „klasickou“ adultní formou myasthenia gravis. Klinické příznaky, průběh, stanovení diagnózy i terapie je podobná jako u dospělé formy. Začátek tohoto onemocnění se popisuje po 10. roku věku, převaha postižení je u mladých dívek. Zcela vyjimečná je manifestace před 1. rokem života (Andrews et al., 1993; Geh and Brandbury, 1998). V 90 % případů se juvenilní

Tabulka 2. Zodpovědné geny a jejich produkty

název genu	chromozomální lokus	název proteinu
CHAT	10q11.2	cholinová O-acetyltransferáza
CHRNA1	2q24-q32	AChR, subjednotka alfa
CHRNB1	17p12-p11	AChR, subjednotka beta
CHRND	2q33-q34	AChR, subjednotka delta
CHRNE	17p13-p12	AChR, subjednotka epsilon
COLQ	3p25	acetylcholinesteráza collagenic tail peptide
MUSK	9q31.3-q32	receptor pro tyrozinkinázu
RAPSN	11p11.2-p11.1	rapsyn
SCN4A	17q23.1-q25.3	protein napětově-řízeného sodíkového kanálu podjednotky alfa

Tabulka 3. Léčba u CMS

deficit CHAT	iAChE
deficit AChE	efedrin (iAChE jsou kontraindikované)
redukce počtu AChR	iAChE a 3,4-DAP
slow-channel CMS	quinidin, fluoxetin
fast-channel CMS	iAChE a 3,4-DAP
deficit rapsynu	iAChE, někdy 3,4-DAP
deficit plektinu	3,4-DAP
Legenda: iAChE – inhibitory acetylcholinesterázy; 3,4 – DAP – 3,4 diamidopyridin	

myasthenie gravis projeví unilaterální ptózou. Následně se může vyvinout faciobulbární slabost a hlavně proximální končetinová slabost. U 50–70 % dětí se izolovaná okulární forma později vyvine v generalizovanou formu MG (Afifi and Bell, 1993; Andrews, 2004). Při těžké bulbární symptomatice u dětí je nutno myslet na anti-MUSK MG (Scuderi et al., 2002) a to obzvláště v případech negativity protilátek proti AChR a u pacientů, kteří špatně reagují na inhibitory AChE.

Thymom jako příčina juvenilní MG se popisuje u 5 % nemocných. U dětí s juvenilní formou MG je častá koincidence s jinými autoimunitními onemocněními jako revmatoidní artritida, systémový lupus erythematosus a onemocnění štítné žlázy.

Většina případů probíhá v lehčích formách, jsou ale i formy s prudkým průběhem, která ústí do myastenické krize. Určitá nejednotnost panuje v provedení tymektomie. Všeobecně platí konsenzus, že pacienti v postpubertálním věku mají klinický benefit z provedené transsternální tymektomie (Lanska, 1990). U mladších dětí je provedení tymektomie kontroverzní, neexistuje jednotný konsenzus o benefitu operace. Hlavní námitky spočívají v argumentu, že operativní odstranění brzlíku před pubertou může nepříznivě ovlivnit imunitní systém. Dle našich zkušeností jsme však ověřili, že tymektomie u menších dětí snižuje riziko progresu MG a omezuje nutnost terapie kortikosteroidy a imunosupresivy. U těchto dětí nebyly prokázány defekty v oblasti buněčné či humorální imunity (Kraus a Piřha, 1998).

Léčba u dětské myasthenie gravis je velmi podobná jako v dospělé populaci, léky první volby jsou iAChE. Dávky jsou přizpůsobené hmotnosti dítěte. V další linii se využívají orální kortikoidy s ohledem na jejich nežádoucí účinky, zejména poruchy růstu, např. prednison v denní dávce 1,5–2 mg/kg. Další imunosupresivní léčba (azatioprin jako imunosupresivum 1. volby) se přidává jen v případě těžších refrakterních forem s pravidelnou kontrolou krevního obrazu a jaterních testů, před nasazením se doporučuje vyšetření aktivity enzymu TPMT, účastnícího se metabolismu azatioprinu. V evropské populaci existuje cca 11 % jedinců, kteří mají jednu funkčně deficitní alelu v genomu způsobující významné snížení katalytické aktivity enzymu, která následně vede k myelotoxicitě. Azatioprin se doporučuje v dávce 2–3 mg/kg/den.

Přibližně u jednoho ze sedmi dětí narozených matkám s myasthenií gravis se projeví pří-

znaky tzv. tranzientní neonatální myasthenie. Symptomy svalové slabosti se vyvíjejí v průběhu prvních 24 hodin po narození, nejpozději do 72 hodin. Typická je faciobulbární slabost s poruchou sání a slabého novorozeneckého pláče. Generalizovaná slabost končetin se může vyskytnout asi u poloviny takto postižených dětí. Patogeneze tohoto tranzientního stavu, který vymizí do 3–5 týdnů, spočívá v průniku protilátek proti AChR z krevního oběhu matky placentou do krevního oběhu novorozence (Barlow, 1981). Pravděpodobnost, že se projeví, nijak nezávisí na množství protilátek u matky, dokonce je popsána i u matek se seronegativní myasthenií gravis či s protilátkami proti MUSK (O'carol et al., 2009). I v případě dlouhodobé klinické remise u matky, která je po provedené tymektomii, se mohou u novorozence vyskytnout tranzientní myastenické příznaky.

Každé dítě matky s myasthenií musí být monitorováno nejméně 3–4 dny po porodu. Medikace není nevyhnutná, když nejsou příznaky respirační insuficience nebo bulbární symptomatiky. Terapeuticky se podává neostigmin intramuskulárně nebo subkutánně (0,04–0,05 mg/kg) v intervalu 20 minut před krmením nebo v tabletové formě do nazogastričké sondy (0,5 mg/kg) v intervalu 30–40 minut před krmením. Jednotlivé dávky iAChE by měly mít optimální rozmezí 3–4 hodiny. Pokud příznaky ustupují, dávky se snižují a prodlužují. Tato forma myasthenie vždy odezní a nezanechá žádné následky.

Literatura

1. Abicht A, Stucka R, Karcagi V, Herczegfalvi A, Horvath R, Mortier W, Schara U, Ramaekers V, Jost W, Brunner J, Janssen G, Seidel U, Schlotter B, Muller-Felber W, Pongratz D, Rudel R, Lochmuller H. A common mutation (epsilon1267delG) in congenital myasthenic patients of Gypsy ethnic origin. *Neurology* 1999; 53: 1564–1569.
2. Afifi AK, Bell WE. Tests for juvenile myasthenia gravis: Comparative diagnostic yield and prediction of outcome. *J Child Neurol* 1993; 8: 403.
3. Andrews PI, Massey JM, Sanders DB. Acetylcholine receptor antibodies in juvenile myasthenia gravis. *Neurology* 1993; 43: 977.
4. Andrews PI. Autoimmune myasthenia gravis in childhood. *Semin Neurol* 2004; 24: 101.
5. Barlow CF. Neonatal myasthenia gravis. *Am J Dis Child* 1981; 135: 209.
6. Beeson D, Hantai D, Lochmuller H, Engel AG. 126th International Workshop: congenital myasthenic syndromes, 24–26 September 2004, Naarde, the Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2005; 15: 498–512.
7. Beeson D, Higuchi O, Palace J, Cossins J, Spearman H, Maxwell S, Newsom-Davis J. Dok-7 mutations underlie a neuromuscular junction synaptopathy. *Science Express* 2006; 313: 1975–1978.

8. Bowman JR. Myasthenia gravis in young children: Report of three cases: One congenital. *Pediatrics* 1948; 1: 472.
9. Byring RF, Pihko H, Tsujino A, Shen XM, Gustafsson B, Hackman P, Ohno K, Engel AG, Udd B. Congenital myasthenic syndrome associated with episodic apnea and sudden infant death. *Neuromuscul Disord* 2002; 12: 548–553.
10. Drachman DB. Myasthenia gravis. Part I. *N Engl J Med* 1978; 298: 136.
11. Engel AG, Franzini-Armstrong C. *Myology: Basic and Clinical*. McGraw-Hill, New York 1994.
12. Engel AG, Ohno K, Sine SM. Sleuthing molecular targets for neurological diseases at the neuromuscular junction. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 339–352.
13. Engel AG, Sine SM. Current understanding of congenital myasthenic syndromes. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5: 308–321.
14. Engel AG. Congenital disorders of neuromuscular transmission. *Semin Neurol* 1990; 10: 12.
15. Engel AG. The therapy of congenital myasthenic syndromes. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 252–257.
16. Geh VS, Bradbury JA. Ocular myasthenia presenting in an 11-month-old boy. *Eye* 1998; 12: 319.
17. Hantai D, Richard P, Koenig J, Eymard B. Congenital myasthenic syndromes. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 539–551.
18. Harper CM, Fukudome T, Engel AG. Treatment of slow-channel congenital myasthenic syndrome with fluoxetine. *Neurology* 2003; 60: 1710–1713.
19. Karcagi V, Tourné I, Schmidt C, Herczegfalvi A, Guerguel-tcheva V, Litvinenko I, Song JH, Abicht A, Lochmuller H. Congenital myasthenic syndrome in southeastern European Roma (Gypsies). *Acta Myologica* 2001; 20: 231–238.
20. Kraus J, Piřha J. Juvenilní myasthenia gravis. Naše zkušenosti s příznivým terapeutickým efektem tymektomie. *Čs Pediatr* 1998; 11: 670–678.
21. Lanska DJ. Indications for thymectomy in myasthenia gravis. *Neurology* 1990; 40: 1828.
22. Liu JHK, Ericsson K. Cholinergic agents. In: Albert DM, Jakobiec FA, eds. *Principles and practise of ophthalmology: Basic sciences*. Philadelphia: WB Saunders 1994: 985.
23. Misulis KE, Fenichel GM. Genetic forms of myasthenia gravis. *Pediatr Neurol* 1989; 5: 205–210.
24. Ohno K, Engel AG. Congenital myasthenic syndromes: gene mutations. *Neuromuscul Disord* 2004; 14: 117–122.
25. Ohno K, Tsujino A, Brengman JM, Harper CM, Bajzer Z, Udd B, Beyring R, Robb S, Kirkham FJ, Engel AG. Choline acetyltransferase mutations cause myasthenic syndrome associated with episodic apnea in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 2017–2022.
26. O'carroll P, Bertonini TE, Jacob G, Mitchell CW, Graff J. Transient neonatal myasthenia gravis in a baby born to a mother with new-onset anti-MUSK-mediated myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2009; 11(2): 69–71.
27. Okada K, Inoue A, Okada M, Murata Y, Kakuta S, Jigami T, Kubo S, Shiraishi H, Eguchi K, Motomura M, Akiyama T, Iwakura Y, Higuchi O, Yamanashi Y. The muscle protein Dok-7 is essential for neuromuscular synaptogenesis. *Science* 2006; 312: 1802–1805.
28. Scuderi F, Marino M, Colonna L, Mannella F, Evoli A, Provenzano C, Bartocchini E. Anti-P110 autoantibodies identify a subtype of „seronegative” myasthenia gravis with prominent ocular involvement. *Lab Invest* 2002; 82: 1139–1146.

MUDr. Michala Jakubíková

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN
Kateřinská 30, 128 21 Praha 2
m.mosejova@centrum.cz

