

АНТИ-MUSK-МИАСТЕНИЯ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ОСТРОМ МИЕЛОИДНОМ ЛЕЙКОЗЕ

Бардаков С.Н.¹, Полушин А.Ю.², Царгуш В.А.¹, Карлиер П.³, Емельянцева А.А.¹, Лапин С.В.², Мошникова А.Н.², Скиба Я.Б.², Бельских А.Н.¹, Кулагин А.Д.²

¹ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³CEA, Frédéric Joliot Institute for Life Sciences, SHFJ, Orsay, Франция

Резюме

Анти-MuSK-миастения — это хроническое аутоиммунное заболевание, обусловленное нарушением функции агрин-MuSK-Lrp4-комплекса, сопровождающееся развитием патологической мышечной утомляемости и нередко мышечной атрофии. Заболевание может быть как первичным, так и осложнением иммуносупрессивной терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Представлен случай анти-MuSK-миастении, развившейся после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток по поводу острого миелоидного лейкоза у пациентки 44 лет. Особенностью представленного случая являлось генерализованное поражение, включающее не только экстраокулярную, но и паравертебральную мускулатуру, а также dropped head-синдром в вечернее время. Представлены лабораторные, электромиографические и визуализационные данные (МРТ мышц, МР-спектроскопия), свидетельствующие о нейрогенном обратимом характере изменений вовлеченной мускулатуры.

Результаты. *Представлены МРТ- и ЭМГ-признаки нейрогенного поражения аксиальной мускулатуры у пациентки со слабостью паравертебральных мышц в течение 2–4 мес., обусловленной анти-MuSK-миастенией. Клинические проявления, как и отечные нейрогенные изменения паравертебральных мышц регрессировали после проведения патогенетической терапии.*

Заключение. *Рассмотренный клинический случай подтверждает наличие нейрогенных изменений на раннем этапе анти-MuSK-миастении и указывает на необходимость незамедлительного начала патогенетической терапии, позволяющей избежать развития атрофии и жировой инфильтрации мышц.*

Ключевые слова: отдаленные последствия аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, анти-MuSK-миастения, осложнения лечения гематологических заболеваний, острый миелобластный лейкоз, МРТ паравертебральных мышц, нейрогенный отек мышц, аутоиммунные осложнения

Для цитирования: Бардаков С.Н., Полушин А.Ю., Царгуш В.А., Карлиер П., Емельянцева А.А., Лапин С.В., Мошникова А.Н., Скиба Я.Б., Бельских А.Н., Кулагин А.Д. Анти-MuSK-миастения как осложнение аллогенной трансплантации. *Российский неврологический журнал.* 2022;27(4):44–54. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-4-44-54

Для корреспонденции: Полушин Алексей Юрьевич — e-mail: alexpolushin@yandex.ru

Информация об авторах

Бардаков С.Н., <https://orcid.org/0000-0002-3804-6245>; e-mail: epistaxis@mail.ru

Полушин А.Ю., <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>; e-mail: alexpolushin@yandex.ru

Царгуш В.А., <https://orcid.org/0000-0002-5459-986X>; e-mail: tsargushvmf@mail.ru

Карлиер П., e-mail: pierre.carlier@cea.fr

Емельянцева А.А., <https://orcid.org/0000-0001-5723-7058>; e-mail: igzh@bk.ru

Лапин С.В., <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>; e-mail: svlapin@mail.ru

Мошникова А.Н., <https://orcid.org/0000-0001-5379-2863>; e-mail: moshnikova-anna@mail.ru

Скиба Я.Б., <https://orcid.org/0000-0003-1955-1032>; e-mail: yaver-99@mail.ru

Бельских А.Н., e-mail: belskihAN@mail.ru

Кулагин А.Д., <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>; e-mail: kulagingem@rambler.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

ANTI-MUSK MYASTHENIA AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Bardakov S.N.¹, Polushin A.Yu.², Tsargush V.A.¹, Carlier P.³, Emeliantsev A.A.¹, Lapin S.V.², Moshnikova A.N.², Skiba Ia.B.², Belskikh A.N.¹, Kulagin A.D.²

¹S.M. Kirov Military medical Academy of the Ministry of defense of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

²First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, Russia

³CEA, Frédéric Joliot Institute for Life Sciences, SHFJ, Orsay, France

Abstract

Anti-MuSK myasthenia is a chronic autoimmune disease caused by violation of the function of the agrin-MuSK-Lrp4 complex, accompanied by the development of pathological muscle fatigue and often muscle atrophy. The disease can be a primary, as well as a complication of immunosuppressive therapy and hematopoietic stem cell transplantation. We present a case of anti-MUSK myasthenia gravis that developed after allogeneic HSCT due to acute myeloid leukemia in a 44-year-old patient (born in 1975). A distinctive feature of the case was a generalized injury, including not only extraocular, but also paravertebral muscles, dropped head syndrome in the evening. In addition, laboratory, electroneuromyographic and neuroimaging (MRI of muscles, MR-spectroscopy) data indicating the neurogenic reversible nature of changes in the involved musculature are presented.

Results. This study presents MRI and EMG signs of neurogenic damage of axial musculature in a patient with weakness and swelling of the paravertebral muscles (edematous changes according to STIR, corresponding to MR signs of early functional denervation) for a period of 2–4 months, due to anti-MUSK myasthenia gravis. Clinical manifestations, as well as edematous neurogenic changes in the paravertebral muscles, regressed after pathogenetic therapy.

Conclusion. The article presents up-to-date data on the clinical and instrumental characteristics of myasthenia gravis. The considered clinical example confirms the presence of neurogenic changes at an early stage of anti-MUSK myasthenia gravis and indicates the need for immediate initiation of pathogenetic therapy to avoid the development of atrophy and fatty infiltration of muscles.

Key words: late complications of transplantation, MuSK-positive myasthenia, anti-MuSK myasthenia, complications of treatment of hematological diseases, acute myeloid leukemia, MRI of paravertebral muscles, neurogenic muscle edema, autoimmune complications

For citation: Bardakov S.N., Polushin A.Yu., Tsargush V.A., Carlier P., Emeliantsev A.A., Lapin S.V., Moshnikova A.N., Skiba Ia.B., Belskikh A.N., Kulagin A.D. Anti-MuSK myasthenia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2022;27(4):44–54. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-4-44-54

For correspondence: Alexey Yu. Polushin — e-mail: alexpolushin@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Bardakov S.N., <https://orcid.org/0000-0002-3804-6245>; e-mail: epistaxis@mail.ru

Polushin A.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>; e-mail: alexpolushin@yandex.ru

Tsargush V.A., <https://orcid.org/0000-0002-5459-986X>; e-mail: tsargushvmf@mail.ru

Carlier P., e-mail: pierre.carlier@cea.fr

Emeliantsev A.A., <https://orcid.org/0000-0001-5723-7058>; e-mail: igzh@bk.ru

Lapin S.V., <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>; e-mail: svlapin@mail.ru

Moshnikova A.N., <https://orcid.org/0000-0001-5379-2863>; e-mail: moshnikova-anna@mail.ru

Skiba Ia.B., <https://orcid.org/0000-0003-1955-1032>; e-mail: yaver-99@mail.ru

Belskikh A.N., e-mail: belskihAN@mail.ru

Kulagin A.D., <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>; e-mail: kulagingem@rambler.ru

Received 31.10.2021

Accepted 01.08.2022

Сокращения: алло-ТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; АСМ — антитела к скелетным мышцам; ауто-ТГСК — аутогенная трансплантация; АХП — антихолинэстеразные препараты; АцХР — ацетилхолиновый рецептор; ИМТ — индекс массы тела; ММ — микофенолата мофетил; нРИФ — непрямая реакция иммунофлуоресценции; НХЛ — неходжкинская лимфома; ОМЛ — острый лимфобластный лейкоз; ОЦП — объем циркулирующей плазмы; ПАО — постагитивационное облегчение; ПДЕ — потенциалы двигательных единиц; ПХТ — полихимиотерапия; РК — режим кондиционирования; РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина»; Т2-ВИ — Т2-взвешенное изображение; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ХЛ — ходжкинская лимфома; ХМЛ — хронический миелоидный лейкоз; хРТПХ — хроническая реакция «трансплантат против хозяина»; ЭМГ — электромиография.

Введение. В мире ежегодно выполняется около 40 тысяч трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [1]. ТГСК является эффективным методом терапии ряда заболеваний, к которым относятся лейкозы, лимфомы, хронические миело- и лимфопролиферативные заболевания, врожденные и приобретенные аплазии кроветворения, врожденные иммунодефициты, некоторые солидные опухоли и болезни накопления. В результате миело- и иммуноабляции у реципиентов могут возникать различные ранние и отдаленные осложнения, в том числе иммунного характера: реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), воспалительные миопатии (дерматомиозит, полимиозит, аутоиммунный некротизирующий миозит), васкулит, склеродермия, миастения и др. [2].

Приобретенная миастения является гетерогенным аутоиммунным нервно-мышечным заболеванием, обусловленным синтезом аутоантител против антигенов нервно-мышечного синапса и внутриклеточных

компонентов мышечных волокон (ацетилхолиновым рецепторам, мышечной специфической тирозинкиназе, белку-4, ассоциированному с рецепторами липопротеинов низкой плотности, агрину, титину, коллагену Q) [3]. В группе гематологических больных приобретенная миастения наиболее часто проявляется у пациентов с апластической анемией [4, 5]. От 20 до 40% пациентов с хронической РТПХ имеют повышение уровня антител к ацетилхолиновому

рецептору (АцХР) [6, 7], однако существуют сведения о встречаемости данных антител до 90% случаев [8]. Тем не менее манифестация приобретенной миастении после аллогенной (неродственной) ТГСК составляет не более 1% [6, 9, 10]. В среднем после алло-ТГСК развитие миастении возможно в течение последующих 2 лет (от 3 до 100 мес.) и чаще всего в сочетании с РТПХ или на фоне отмены иммуносупрессивной терапии, назначаемой для профилактики

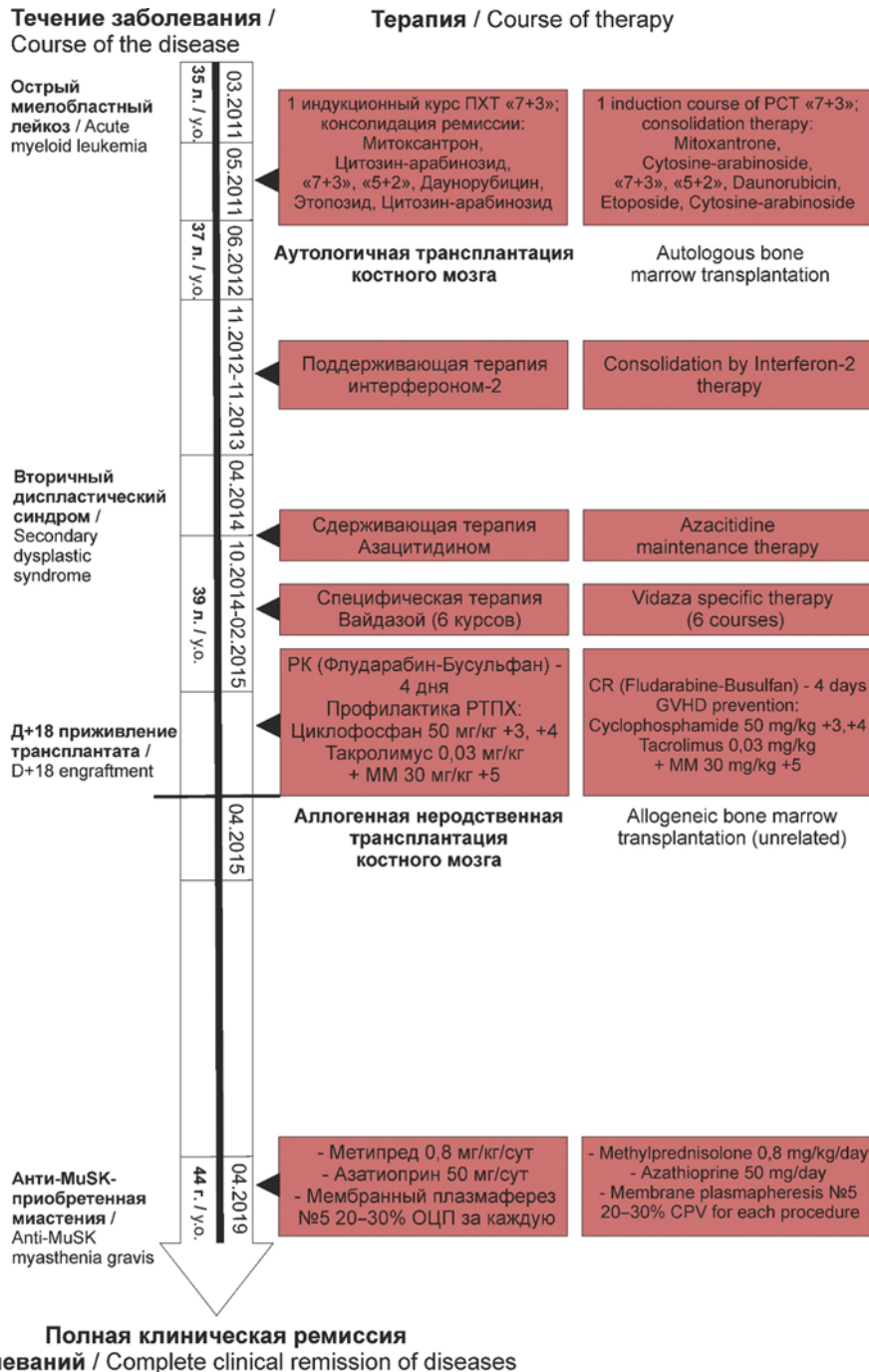


Рис. 1. Течение основного заболевания, осложнений и ход терапии

Примечание: ММ — микофенолата мофетил; ОЦП — объем циркулирующей плазмы; ПХТ — полихимиотерапия; РК — режим кондиционирования; РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина»

Fig. 1. The course of the underlying disease, complications and course of therapy

Notes: MM — mycophenolate mofetil; OCP — circulating plasma volume; PCT — polychemotherapy; CR — conditioning regimen; GVHD — graft versus host disease

и лечения РТПХ [4, 11, 12]. Описаны случаи появления антител к АцХР у исходно серонегативных пациентов после развития хронической РТПХ, что связывают с дисрегуляцией В-лимфоцитов и гуморального иммунитета (параллельно текущие В-лимфоцитопения и В-клеточная гиперактивность и продукция аутоантител) [4, 13–15].

До 70% серонегативных случаев и около 5–8% всех случаев приобретенной миастении ассоциировано с MuSK-антителами [3, 8, 16, 17]. Приобретенная анти-MuSK-миастения — это хроническое аутоиммунное заболевание, обусловленное нарушением функции агрин-MuSK-Lrp4-комплекса, сопровождающееся нарушением кластеризации АцХР, что приводит к развитию патологической мышечной утомляемости и нередко мышечной атрофии. Отличительными особенностями анти-MuSK-положительных пациентов являются атрофии мышц языка, мимической и аксиальной мускулатуры [18]; выраженные фасцикуляции, часто приводящие к ложной диагностике заболевания мотонейрона [19]; отсутствие ассоциации с патологией тимуса; меньшая эффективность антихолинэстеразной терапии, нередко сопровождающаяся избыточными холинергическими эффектами [20, 21]. Кроме того, считается, что пациенты с анти-MuSK-миастенией более резистентны к иммуносупрессивной терапии, чем серопозитивные по антителам к АцХР [16, 22].

В отношении случаев развития миастении после ТГСК отмечено, что серопозитивные формы развиваются в среднем в течение 2,5 года после трансплантации, а анти-MuSK-формы — через 3–5 лет [23]. В настоящее время описано всего 3 случая развития анти-MuSK-миастении после ТГСК, сопровождающиеся вовлечением окулярной, бульбарной мускулатуры и мышц конечностей [8, 23, 24].

Представляем случай анти-MuSK-миастении, развившейся после ТГСК по поводу острого миелоидного лейкоза.

Все исследования проводились после подписания пациенткой добровольного информированного согласия.

Лабораторные методы исследования включали общий и биохимический анализ крови, определение уровня IgM, IgG и IgA (турбидиметрическим методом, BTS-350, BioSystems, Испания), антитела к антинуклеарному фактору (методом нРИФ), экстрагируемому нуклеарному антигену, антитела к MuSK и АцХР, антигенам скелетной мускулатуры (анти-АСМ), иммуноблот миозит-ассоциированных антител (Mi2b, Ku, Pm-Scl100, PM-Scl175, Jo-1, SRP, PL-7, PL-12 EJ, OJ, Ro-52) (метод ИФА; Euroimmun Ag, Германия).

Инструментальные методы исследования: проведена стимуляционная ЭНМГ, оценена нервно-мышечная передача (ритмическая стимуляция 3

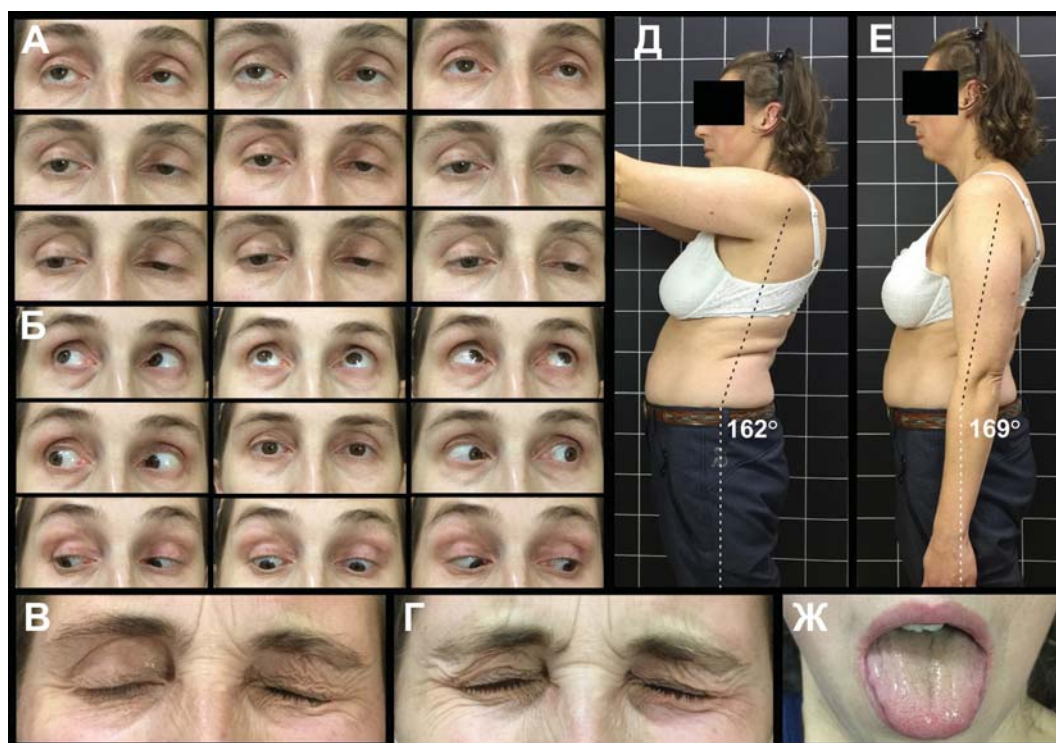


Рис. 2. Пациентка П. с анти-MuSK-приобретенной миастенией с длительностью заболевания 8 мес.: А — объем движений глазных яблок, выраженность блефароптоза до начала терапии; Б — объем движений глазных яблок, выраженность блефароптоза после терапии; В, Г — слабость круговой мышцы глаза до и после цикла терапии; Д, Е — отклонение туловища при подъеме рук вверх ввиду наличия умеренной слабости в разгибателях спины; Ж — отсутствие признаков атрофии мышц языка

Fig. 2. Patient P. with anti-MuSK myasthenia with 8 months disease duration: А — eye movement, the severity of blepharoptosis before treatment; Б — eye movement, the severity of blepharoptosis after treatment; В, Г — weakness of the m. orbicularis oculi before and after the cycle of therapy; Д, Е — deviation of the trunk when lifting the arms up due to the presence of moderate weakness in the extensors of the back; Ж — no signs of the tongue muscle atrophy

и 50 Гц), игольчатая ЭМГ, МРТ всего тела с применением T1-, T2-ВИ, STIR импульсных последовательностей в трех плоскостях, КТ-органов грудной полости.

Описание клинического случая. Пациентка П., 44 года (рост 166 см; масса тела 68 кг; индекс массы тела (ИМТ) — 24,7 кг/м²), с диагнозом острый миелоидный лейкоз (дата постановки диагноза 03.2011, 38 лет), полная клинико-гематологическая ремиссия (05.2011). Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (08.06.2012). Вторичный миелодиспластический синдром, моносомия 7-й хромосомы, рефрактерная анемия с избытком бластов-1, IPSS 3, высокий риск (2014) (рис. 1). Аллогенная неродственная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (29.04.2015). В ноябре 2019 г. обратилась с жалобами на впервые возникшее двоение в глазах, ограничение движений глазных яблок, опущение век и быструю утомляемость разгибателей шеи с развитием dropped head-синдрома в вечернее время.

Спустя 4 года после алло-ТГСК развился первый эпизод диплопии длительностью 2 нед., регрессировавший самостоятельно. Через 3 мес. пациентка отметила появление постепенно прогрессирующей генерализованной мышечной утомляемости и диплопии с развитием выраженного офтальмопареза. Офтальмопарез характеризовался резистентностью к антихолинэстеразным препаратам и сохранялся в течение 4 мес. до начала патогенетической терапии. При объективном осмотре перед лечением отмечались диплопия, офтальмопарез, сходящееся косоглазие, слабость лицевой мускулатуры и разгибателей шеи — не могла поднять голову в положении наклона вперед (1 балл); слабость в разгибателях спины грудного и поясничного отделов (4 балла), мышечная сила верхних и нижних конечностей в норме

(5 баллов) (рис. 2). Оценка по QMGS (Quantitative myasthenia gravis score — шкала количественной оценки тяжести клинических проявлений миастении) — 17/39 баллов. Стадия 2а по MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America — шкала оценки тяжести клинических проявлений миастении). Положительный тест введения неостигмина метилсульфата 0,05% 1,8 мл в виде уменьшения птоза и мышечной слабости в разгибателях шеи.

Уровень антител к АцХР составил 0,21 нмоль/л (норма до 0,45); антитела к MuSK более 25 ЕД/мл (норма до 0,39 ЕД/мл); антитела к скелетным мышцам (АСМ) — меньше 1:20 (норма до 1:20). В общем анализе крови отмечается относительный лимфоцитоз до 47,4% (норма 19,0–37,0) при нормальном абсолютном количестве лимфоцитов. При дополнительном обследовании был исключен рецидив основного заболевания и нейрорлейкемия. При выполнении КТ грудной клетки в переднем средостении выявлена персистенция вилочковой железы (7,6 × 11 мм, без четких контуров).

При выполнении МРТ всего тела на STIR (short-tau inversion recovery) в аксиальной плоскости выявлены умеренные отечные изменения *m. multifidus* на уровне тел Th12, L3–L5 позвонков, *m. erector spinae* на уровне L4, L5 позвонков слева (рис. 3). На серии МР-томограмм, взвешенных по T1- и T2-ВИ, в сагиттальной, коронарной и аксиальной проекциях с жироподавлением определяются протрузии межпозвоночных дисков L3–L5 размером 0,2–0,3 см без признаков компрессии корешков спинномозговых нервов. При исследовании экстраокулярных мышц на STIR в коронарной плоскости отмечаются умеренные симметричные отечные изменения *m. rectus lateralis* и *m. rectus inferior* при отсутствии структурных патологических изменений по данным T1-, T2-ВИ. При исследовании мягких тканей языка

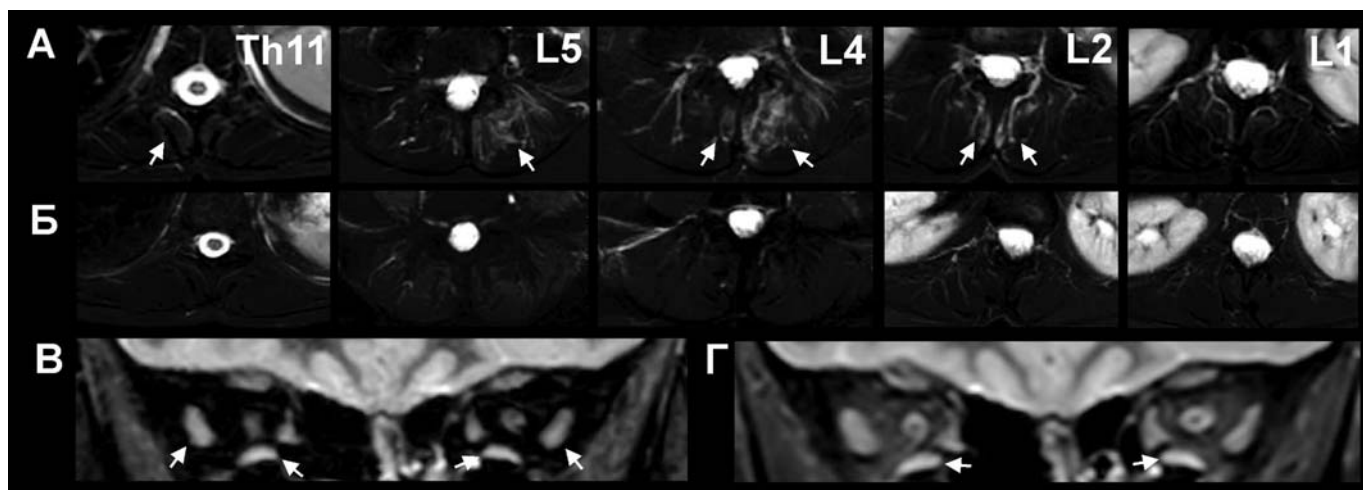


Рис. 3. МРТ пациентки П. с анти-MuSK-миастенией с длительностью заболевания 8 мес.: А — отек *m. multifidus* на уровне Th11–L1 (STIR, аксиальная плоскость) до терапии; Б — отсутствие изменений МР-сигнала от *m. multifidus* на уровне Th11–L1 (STIR, аксиальная плоскость) после терапии; В — отек *m. rectus lateralis* и *m. rectus inferior* до терапии (STIR, коронарная плоскость); Г — отек *m. rectus inferior* после терапии (STIR, коронарная плоскость).

Fig. 3. MRI of patient P. with anti-MuSK myasthenia with 8 months of disease duration: А — edema of *m. multifidus* at the Th11–L1 level (STIR, axial plane) before treatment; Б — no changes in the MR signal from *m. multifidus* at Th11–L1 level (STIR, axial plane) after treatment; В — edema of *m. rectus lateralis* and *m. rectus inferior* before treatment (STIR, coronal plane); Г — edema of *m. rectus inferior* after treatment (STIR, coronal plane).

Таблица 1

Результаты электронейромиографии, оценки по шкале количественной оценки тяжести клинических проявлений миастении (QMGS) и уровень антител к MuSK у пациентки до и после терапии

Исследуемая мышца	До терапии		После терапии	
	А, мВ	Д, %	А, мВ	Д, %
<i>m. frontalis</i>	1,10	-20,4	1,50	-12,4
<i>m. orbicularis oculi</i>	0,45	-38,4	0,99	-34,2
<i>m. nasalis</i>	1,81	-25,4	2,62	-3,8
<i>m. digastricus vent. anterior</i>	3,61	-18,6	6,78	+0,6
<i>m. trapezius</i>	6,85	-17,1	10,10	-1,9
<i>m. deltoideus</i>	12,80	-16,8	19,10	-2,6
<i>m. abductor digiti minimi</i>	9,40	-2,4	10,30	+0,9
ПАО (<i>m. orbicularis oculi</i>), %	127		123	
Уровень анти-MuSK, ЕД/мл	25,3		7,26	
QMGS	17		1	

Примечание: ПАО — постактивационное облегчение; А — амплитуда, мВ; Д — декремент М-ответа при ритмической стимуляции 3 Гц, %; QMGS — шкала количественной оценки тяжести клинических проявлений миастении.

Table 1

Electroneuromyography results, Quantitative myasthenia gravis score and anti-MUSK level in patient before and after treatment

Muscle	Before		After	
	A, mV	D, %	A, mV	D, %
<i>m. frontalis</i>	1.10	-20.4	1.50	-12.4
<i>m. orbicularis oculi</i>	0.45	-38.4	0.99	-34.2
<i>m. nasalis</i>	1.81	-25.4	2.62	-3.8
<i>m. digastricus vent. anterior</i>	3.61	-18.6	6.78	+0.6
<i>m. trapezius</i>	6.85	-17.1	10.10	-1.9
<i>m. deltoideus</i>	12.80	-16.8	19.10	-2.6
<i>m. abductor digiti minimi</i>	9.40	-2.4	10.30	+0.9
PAP (<i>m. orbicularis oculi</i>), %	127		123	
Anti-MuSK level, U/ml	25.3		7.26	
QMGS	17		1	

Note: PAP — post-activation potentiation; A — amplitude, mV; D — decrement of CMAP with rhythmic stimulation of 3 Hz, %; QMGS — quantitative myasthenia gravis score.

патологических отежных изменений или выраженной жировой инфильтрации не выявлено.

Показатели функции внешнего дыхания соответствовали норме.

Ритмическая стимуляция с частотой 3 Гц позволила выявить декремент М-ответа в мимической (25–38%), плечевой (18,6%) и проксимальной мускулатуре верхних конечностей (16–17%). При выполнении игольчатой ЭМГ в *m. deltoideus*, *m. vastus lateralis*, *m. tibialis anterior* выявлены нормальные значения амплитуды и длительности потенциалов двигательных единиц (ПДЕ). При этом отмечено повышение полифазии ПДЕ в проксимальных мышцах до 23–40%. В *m. erector spinae* на уровне L2–L4 выявлены нейрогенные изменения, представленные повышением средней амплитуды ПДЕ — 1514 мкВ (292–3802 мкВ), при нормальной длительности ПДЕ — 11,9 мс (8,43–16,4), полифазных ПДЕ 9%; интерференционный паттерн соответствовал нейрогенному. Спонтанная активность представлена множественными потенциалами фибрилляции, единичными фасцикуляциями и положительными острыми волнами. Количество фасцикуляций преобладало с левой стороны в проекции наиболее выраженных отежных изменений, выявленных по данным МРТ.

Проведенная терапия. Патогенетическое лечение пациентки включало терапию метилпреднизолоном (0,8 мг/кг перорально) по схеме через день в сочетании с пятью сеансами среднеобъемного мембранного плазмафереза на аппарате «PCS-2» (Haemonetics, США) по стандартной методике с эксфузией 25–30% объема циркулирующей плазмы. Замещение эксфузируемой плазмы проводилось кристаллоидными растворами. При снижении дозы метилпреднизолона до 40 мг/сут дополнительно назначена терапия азатиоприном (50 мг/сут перорально).

После завершения цикла терапии (через 3 мес.) достигнута полная клиническая ремиссия. Оценка по QMGS — 1/39 балла. Стадия 0 по MGFA. Уровень анти-MuSK в сыворотке крови снизился до 7,26 ЕД/мл (на 70%). По данным МРТ отмечен полный регресс отежных изменений в паравертебральных мышцах, но сохраняется умеренный отек в *m. rectus inferior*. При ритмической стимуляции сохраняется декремент М-ответа в *m. orbicularis oculi*. Характеристики ПДЕ паравертебральных мышц соответствуют норме, спонтанной активности не выявлено, сохраняется полифазия ПДЕ до 34%.

Обсуждение. Известно более 26 случаев развития приобретенной миастении после ТГСК, при этом наиболее редкой формой являлась

Описанные случаи анти-MuSK-миастении после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Пол реципиента, возраст (лет)	Пол донора	Заболевание	хРТПХ	Вовлеченные мышцы, декремент М-ответа	Время между ТГСК и М, мес.	Уровень анти-MuSK	Терапия	Автор
Жен., 30	Муж.	ХМЛ	+	О, Б, Г Декр. (-)	60	0,71 пг/мл	ПО, П, Ц	Heidarzadeh Z. [23]
Муж., -	ауто-ТГСК	ХЛ	-	О, Б, Ш Декр.(-)	60	Нет свед. об уровне	АХП	Grover K.M. [24]
Жен., 54	Н/Д	НХЛ	-	О, Б, Г Декр. (+)	20	Нет свед. об уровне	АХП, ПА, П, Ц	Atassi N. [8]
Жен., 44	Жен.	ОМЛ	-	О, Б, Ш Декр. (+)	48	25,3 ЕД/мл	ПА, П, А	описываемый случай

Примечание: ХМЛ — хронический миелоидный лейкоз; ХЛ — ходжкинская лимфома; НХЛ — неходжкинская лимфома; ОМЛ — острый лимфобластный лейкоз; хРТПХ — хроническая реакция «трансплантат против хозяина»; ауто-ТГСК — аутогенная трансплантация. Вовлекаемые в патологический процесс мышцы: О — *m. orbicularis oculi*; Б — глоточная мускулатура; Г — генерализованный процесс; Декр. — декремент М-ответа, (+) — наличие; (-) — отсутствие; Ш — шейные мышцы; ПО — плазмообмен; ПА — плазмаферез; П — преднизолон; АХП — антихолинэстеразные препараты; Ц — циклоспорин; А — азатиоприн.

Table 2

Anti-MuSK myasthenia gravis after hematopoietic stem cell transplantation

Recipient's sex, age	Donor's sex	Diagnosis	cGVHD	Involved muscles, Decr.	t, month	anti-MuSK	Therapy	Source
F., 30	M.	CML	+	O, P, G Decr. (-)	60	0,71 pg/ml	PE, P, C	Heidarzadeh Z. [23]
M., -	AHSCT	HL	-	O, P, C Decr.(-)	60	n/d	ACD	Grover K.M. [24]
F., 54	n/d	nHL	-	O, P, G Decr. (+)	20	n/d	ACD, PP, P, C	Atassi N. [8]
F., 44	F.	AML	-	O, P, C Decr. (+)	48	25,3 U/ml	PP, P, A	our case

Note: CML — chronic myeloid leukemia; HL — Hodgkin's lymphoma; nHL — non-Hodgkin's lymphoma; AML — acute lymphoblastic leukemia; cGVHD — chronic graft versus host disease; AHSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation; t — time between HSCT and myasthenia. A — azathioprine, ACD — anticholinesterase drugs; C — cyclosporine; P — prednisolone; PE — plasma exchange; PP — plasmapheresis. Muscles involved in the pathological process: C — cervical muscles; G — generalized process; O — *m. orbicularis oculi*; P — pharyngeal muscles; Decr. — decrement of M-answer, (+) — presence; (-) — absence.

анти-MuSK-миастения, описанная в 3 случаях [8, 23, 24].

Среди пациентов с анти-MuSK-миастенией, ассоциированной с ТГСК, преобладают женщины — 3/4 [8, 23, 24]. В большинстве случаев анти-АцХР-позитивных пациентов с миастенией имелась хроническая РТПХ. В связи с этим посттрансплантационная миастения может рассматриваться в качестве проявления РТПХ с поражением нервно-мышечных синапсов реципиента иммунными клетками донора [8, 25]. Однако описанный нами случай, а также двое из 3 ранее представленных пациентов с анти-MuSK-миастенией не имели сопутствующей РТПХ, что ставит под сомнение однозначность данного патогенетического механизма [8, 24]. Аллогенная трансплантация также не является абсолютным объяснением развития ассоциированной с ТГСК миастении, так как в литературе описан случай аутологичной ТГСК, сопровождающийся развитием анти-MuSK-миастении [24]. Кроме того, экспериментальная аутоиммунная миастения может быть вызвана аутологичной ТГСК в комбинации с циклоспорином [26]. Очевидно, что измененный иммунный статус пациентов, перенесших ТГСК и получавших лечение иммуномодулирующими агентами, повышает риск развития миастении, не превышающий 1% [27]. В частности,

в группе гематологических пациентов редко наблюдается ассоциация миастении со специфическими антигенами, выявляемыми у пациентов с идиопатическими формами миастении (HLA: HLA-Cw1, Cw7, DR2, DR3, DQ2, B8) или тимомой [4, 25]. Собственно факт влияния ТГСК на развитие миастении может быть подкреплён отсутствием зависимости повышения риска от конкретной онкогематологической нозологии, а также вероятности развития приобретенной миастении на этапе снижения иммуносупрессивной терапии в среднем через 2,5 и 4,3 года для анти-АцХР- и анти-MuSK-миастении соответственно [23].

Фенотип ранее описанных пациентов с анти-MuSK-приобретенной миастенией, ассоциированной с ТГСК, не отличался от анти-АцХР-позитивных пациентов [9]. Во всех описанных случаях наблюдалась генерализованная патологическая мышечная утомляемость с вовлечением экстраокулярной мускулатуры.

В нашем случае и в сообщении К.М. Grover и соавт. описано вовлечение паравerteбральной мускулатуры [24]. Вовлечение аксиальной мускулатуры послужило причиной проведения МРТ всего тела для исключения миопатий в дополнение к лабораторным методам диагностики. При этом были выявлены неожиданные отечные асимметричные

изменения паравертебральных мышц. Повышенная интенсивность МР-сигнала на STIR (в сочетании со спонтанной активностью по данным ЭМГ) характерна для денервации мышц в острую (до 1 мес.) и подострую фазу (1–6 мес.) [28, 29]. Подобные изменения обусловлены расширением капиллярного русла и увеличением межклеточной жидкости [30]. Эти изменения развиваются уже спустя 48 ч после денервации [31], однако они также могут быть выявлены и при первично воспалительных процессах в мышцах, включая воспалительные миопатии [32]. Следует также отметить, что повышение МР-сигнала на STIR имеет достаточно высокую относительную чувствительность (84%) и специфичность (100%) для выявления денервации (острой и подострой фаз) при сопоставлении с ЭМГ [33, 34]. В фазе хронической денервации (более 6 мес.) наблюдается повышение содержания жира между мышечными волокнами и атрофия мышцы, что сопровождается повышением интенсивности МР-сигнала на T1-ВИ и уменьшением объема мышечной массы. Подобные изменения также наблюдаются при функциональной иммобилизации (например, разрыв сухожилия) и мышечных дистрофиях [28, 29].

В большинстве ранее представленных случаев анти-MuSK- [9] и анти-АцХР- [35, 36] миастений, сопровождающихся поражением аксиальной мускулатуры (dropped head-синдром, камптокормия), описаны МР-признаки жировой инфильтрации и атрофии паравертебральных мышц, причем не только на фоне терапии глюкокортикостероидами, но и без их применения. У пациентов с анти-АцХР-миастенией совокупность подобных МР-изменений в сочетании с «миопатическим» ЭМГ-паттерном в паравертебральных мышцах и резистентной камптокормией рядом авторов констатировалась «параспинальная миопатия» (как самостоятельное редкое коморбидное состояние) [37, 38]. Подобные случаи сочетания анти-АцХР-миастении и «параспинальной миопатии» описаны у пациентов 70–85 лет с длительным течением и плохим контролем симптомов миастении. Наличие случаев обратимой камптокормии, dropped head-синдрома или «синдрома Пизанской башни» на фоне терапии у пациентов с анти-АцХР- и анти-MuSK-миастенией (имеющих миопатические ЭМГ-признаки при отсутствии или наличии атрофии, но без жировой инфильтрации паравертебральных мышц), вероятно, свидетельствует о том, что поражение данной группы мышц является одним из проявлений миастении [39–41]. Таким образом, миастеническая слабость, приводящая к функциональной иммобилизации паравертебральных мышц, может являться эквивалентом переходной стадии поражения мышц от ранних отечных изменений (острая и подострая фазы денервации), представленных в нашем клиническом случае, до поздней стадии (хроническая денервация), которой соответствуют большинство ранее описанных случаев [37, 38]. Кроме того можно сделать вывод, что наличие преимущественного поражения паравертебральных мышц при анти-MuSK-миастении в детском возрасте может

приводит к сколиотической деформации, а у пожилых пациентов (как в случае анти-MuSK-, так и анти-АцХР-миастении) — к камптокормии и dropped head-синдрому.

Также не было выявлено отечных изменений, жировой инфильтрации и атрофии языка, мимической и жевательной мускулатуры, возможно, в связи с незначительной продолжительностью заболевания (4–6 мес.). Однако считается, что типичными признаками анти-MuSK-миастении являются атрофия и жировая инфильтрация *m. orbicularis oculi*, *m. orbicularis oris*, *m. buccinators*, внутренних мышц языка [42], *mm. pterygoidei*, *m. masseter* и *m. temporalis* [43]. Атрофия мышц языка в ряде случаев имеет обратимый характер [9, 44]. Выраженность атрофий и жировой инфильтрации зависит от продолжительности терапии преднизолоном [42], однако в некоторых случаях атрофии развивались на раннем этапе заболевания еще до начала терапии, что, скорее всего, обусловлено самостоятельной ролью анти-MuSK в данном процессе [43, 45]. В частности, A.R. Punga и соавт. показали, что MuSK-антитела вызывают функциональную денервацию, обуславливающую повышение продукции маркера атрофии скелетных мышц MuRF-1 (atrophy marker muscle-specific RING finger protein 1) в пассивно индуцированной модели экспериментальной аутоиммунной миастении у мышей [10, 46]. При этом наблюдалось существенно большее повышение уровня мРНК MuRF-1 в жевательных мышцах, тогда как в мышцах конечностей (*m. soleus*) он снижался, что объясняет особенности распределения атрофии при анти-MuSK-миастении [10, 46, 47]. Прогрессирование атрофии при воздействии анти-MuSK также реализуется за счет повышения синтеза атрогина-1 и p21, что провоцирует преждевременную остановку клеточного цикла и ослабляет способность сателлитных клеток замещать потерянные мышечные волокна [48, 49].

Сходные закономерности отмечаются при анализе МР-изменений глазодвигательных мышц при анти-MuSK-миастении. В нашем случае выраженная офтальмоплегия продолжительностью 4 мес. характеризовалась умеренными отечными изменениями (по STIR) в *m. rectus lateralis* и *m. rectus inferior*, что соответствует МР-признакам ранней функциональной денервации (рис. 2). Тогда как в случаях продолжительного офтальмопареза (2–14 лет) при анти-MuSK-миастении наблюдались МР-признаки выраженной атрофии экстраокулярных мышц. При этом наименее выраженным было поражение *m. obliquus inferior* [50, 51].

Таким образом, мышечная атрофия, особенно мимической и бульбарной мускулатуры, с одной стороны, является довольно распространенным отдаленным следствием анти-MuSK-миастении, с другой — результатом сочетания нескольких факторов: длительности заболевания, несвоевременности начала патогенетической терапии и эффекта длительного воздействия высоких доз глюкокортикостероидов [52]. Данный вывод подтверждается значительной вариабельностью сведений о распространенности

атрофий при анти-MuSK-миастении в различных выборках от 5,7% [53] до 23% [54] случаев. Оценка состояния мышц с помощью МРТ является важным элементом диагностики, позволяющим оценить перспективы восстановления утраченных функций на момент начала терапии [43, 51].

В отличие от случаев Z. Heidarzadeh и К.М. Grover [23, 24], указывающих на отсутствие декремента М-ответа, у представленной нами пациентки был выявлен декремент М-ответа при ритмической стимуляции 3 Гц. Вероятно, данный факт связан с наличием значительного повышения уровня анти-MuSK-антител (до 25,3 ЕД/мл), тогда как в случае Z. Heidarzadeh он составил 0,71 пг/мл.

Проведение игольчатой ЭМГ позволило установить нейрогенный характер выявленных изменений в участках гиперинтенсивного сигнала (STIR) паравerteбральных мышц. Спонтанная активность и нейрогенный паттерн интерференционной кривой выявлены только в участках гиперинтенсивного сигнала по STIR в паравerteбральных мышцах. После проведенной терапии характеристики ПДЕ практически полностью нормализовались. Однако в большинстве исследований пациентов с анти-MuSK-миастенией сообщалось о миопатическом характере ЭМГ-изменений: уменьшение длительности и амплитуды ПДЕ, наличие потенциалов фибрилляции [17, 18, 55]. Миопатические изменения ПДЕ наблюдались в 62–80,6% случаев пациентов с анти-MuSK-миастенией в мимических мышцах [18, 54], тогда как в мышцах конечностей — в 33–44% [54, 56]. Однозначная интерпретация изменений ПДЕ при анти-MuSK и анти-AцХР может быть подвергнута сомнению, так как не берутся в расчет различные фазы денервационного процесса.

В случаях с преимущественным поражением паравerteбральных мышц миопатический характер изменений ПДЕ сопровождался мышечной атрофией при длительном течении заболевания [57]. В то же время описаны случаи с небольшой продолжительностью анти-MuSK-миастении с поражением аксиальной мускулатуры, характеризующейся уменьшенной длительностью ПДЕ, повышенной полифазией и выраженной спонтанной активностью (потенциалы фибрилляции, фасцикуляции, положительные острые волны), что расценивалось как нейрогенные изменения и служило причиной ложной диагностики БАС [9, 19, 58, 59]. В ряде случаев проявления, выявленные по ЭМГ, сопровождалось и клинически очевидными фасцикуляциями [19, 60].

Подводя итог, необходимо отметить, что при анти-MuSK-миастении большинство исследователей рассматривает поражение мышц как миопатический процесс [3, 17, 18, 22, 54], тогда как в нашем случае и в экспериментальных исследованиях представлены сведения о развитии функциональной денервации при анти-MuSK-миастении.

Заключение. Заболевания, характеризующиеся поражением иммунной системы после аллогенной ТГСК, могут формировать отдельную группу осложнений аллоиммунной природы. Причины и,

следовательно, методы их терапии и профилактики могут отличаться от таковых при общеизвестных заболеваниях аутоиммунной этиологии. Следует учитывать, что формирование аутоиммунных осложнений чаще имеет отдаленный характер, и в случае анти-MuSK-миастении первые клинические проявления могут возникать в течение 5 лет от ТГСК.

Понимание патогенетических основ анти-MuSK-миастении как в случае идиопатической формы, так и в качестве посттрансплантационного осложнения имеет особое значение в связи с необходимостью проведения расширенной дифференциальной диагностики и выбора адекватной, своевременной терапии. В частности, дифференциальная диагностика слабости в мышцах на посттрансплантационном этапе должна проводиться между РТПХ, приобретенной миастенией, дизиммунными невропатиями, перифасцитом и воспалительными миопатиями. В этой связи МРТ мышц следует применять как один из ключевых диагностических методов, позволяющих оценить характер, распространенность и перспективы восстановления утраченных функций на момент начала терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Информированное согласие. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. D'Souza A., Fretham C., Lee S.J., Arora M., Brunner J., Chhabra S. et al. Current Use of and Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(8):e177–e182. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.04.013>
2. Holbro A., Abinun M., Daikeler T. Management of autoimmune diseases after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2012;157(3):281–90. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09070.x>
3. Evoli A., Alboini P.E., Damato V., Iorio R., Provenzano C., Bartoccioni E., and Marino M. Myasthenia gravis with antibodies to MuSK: an update. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1412(1):82–89. <https://doi.org/10.1111/nyas.13518>
4. Tsutsumi Y., Kamiishi T., Kikuchi R., Ito S., Matsuoka S., Teshima T. Myasthenia gravis after allogeneic bone marrow transplantation: A case report and literature review. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2019;12(2):110–114. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2017.04.001>
5. Sih M., Soliven B., Mathenia N., Jacobsen J., and Rezania K. Head-drop: A frequent feature of late-onset myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2017;56(3):441–444. <https://doi.org/10.1002/mus.25526>
6. Smith C.I., Hammarström L., Lefvert A.K. Bone-marrow grafting induces acetylcholine receptor antibody formation. *Lancet.* 1985;1(8435):978. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(85\)91742-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(85)91742-8)
7. Lefvert A.K., Björkholm M. Antibodies against the acetylcholine receptor in hematologic disorders: implications for the

- development of myasthenia gravis after bone marrow grafting. *N Engl J Med.* 1987;317(3):170. <https://doi.org/10.1056/nejm198707163170315>
8. Atassi N., Amato A.A. Muscle-specific kinase (MuSK) antibody-associated myasthenia gravis after bone marrow transplantation. *Muscle Nerve.* 2008;38(2):1074–5. <https://doi.org/10.1002/mus.21023>
 9. Sanders D.B., Juell V.C. MuSK-antibody positive myasthenia gravis: questions from the clinic. *J Neuroimmunol.* 2008;201–202:85–9. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2008.05.032>
 10. Punga A.R., Lin S., Oliveri F., Meinen S., Rüegg M.A. Muscle-selective synaptic disassembly and reorganization in MuSK antibody positive MG mice. *Exp Neurol.* 2011;230(2):207–17. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.04.018>
 11. Shimoda K., Gondo H., Harada M., Sano T., Nakamura M., Otsuka T., Okamura S., Niho Y. Myasthenia gravis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1994;14(1):155–6.
 12. Zaja F., Barillari G., Russo D., Silvestri F., Fanin R., Baccarani M. Myasthenia gravis after allogeneic bone marrow transplantation. A case report and a review of the literature. *Acta Neurol Scand.* 1997;96(4):256–9.
 13. Miklos D.B., Kim H.T., Miller K.H., Guo L., Zorn E., Lee S.J. et al. Antibody responses to H-Y minor histocompatibility antigens correlate with chronic graft-versus-host disease and disease remission. *Blood.* 2005;105(7):2973–8. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-09-3660>
 14. Miklos D.B., Kim H.T., Zorn E., Hochberg E.P., Guo L., Mattes-Ritz A. et al. Antibody response to DBY minor histocompatibility antigen is induced after allogeneic stem cell transplantation and in healthy female donors. *Blood.* 2004;103(1):353–9. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-03-0984>
 15. Zorn E., Miklos D.B., Floyd B.H., Mattes-Ritz A., Guo L., Soiffer R.J. et al. Minor histocompatibility antigen DBY elicits a coordinated B and T cell response after allogeneic stem cell transplantation. *J Exp Med.* 2004;199(8):1133–42. <https://doi.org/10.1084/jem.20031560>
 16. Guptill J.T., Sanders D.B., Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve.* 2011;44(1):36–40. <https://doi.org/10.1002/mus.22006>
 17. Sanders D.B., El-Salem K., Massey J.M., McConville J., Vincent A. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. *Neurology.* 2003;60(12):1978–80. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000065882.63904.53>
 18. Farrugia M.E., Kennett R.P., Hilton-Jones D., Newsom-Davis J., Vincent A. Quantitative EMG of facial muscles in myasthenia patients with MuSK antibodies. *Clin Neurophysiol.* 2007;118(2):269–77. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.10.004>
 19. Furuta N., Ishizawa K., Shibata M., Tsukagoshi S., Nagamine S., Makioka K. et al. Anti-MuSK Antibody-positive Myasthenia Gravis Mimicking Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Intern Med.* 2015;54(19):2497–501. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.54.4645>
 20. Guptill J.T., Sanders D.B. Update on muscle-specific tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol.* 2010;23(5):530–5. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32833c0982>
 21. Punga A.R., Flink R., Askmark H., Stålberg E.V. Cholinergic neuromuscular hyperactivity in patients with myasthenia gravis seropositive for MuSK antibody. *Muscle Nerve.* 2006;34(1):111–5. <https://doi.org/10.1002/mus.20515>
 22. Evoli A., Tonali P.A., Padua L., Monaco M.L., Scuderi F., Batocchi A.P. et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain.* 2003;126(Pt.10):2304–11. <https://doi.org/10.1093/brain/awg223>
 23. Heidarzadeh Z., Mousavi S.A., Ostovan V.R., Nafissi S. Muscle-specific kinase antibody associated myasthenia gravis after bone marrow transplantation. *Neuromuscul Disord.* 2014;24(2):148–50. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2013.11.005>
 24. Grover K.M., Sripathi N., Elias S.B. Muscle-specific kinase-antibody-positive myasthenia gravis after autologous bone marrow transplantation. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2012;13(3):146–8. <https://doi.org/10.1097/CND.0b013e31821c560e>
 25. Mackey J.R., Desai S., Larratt L., Cwik V., Nabholz J.M. Myasthenia gravis in association with allogeneic bone marrow transplantation: clinical observations, therapeutic implications and review of literature. *Bone Marrow Transplant.* 1997;19(9):939–42. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1700759>
 26. De Baets M., Stassen M., Losen M., Zhang X., Machiels B. Immunoregulation in experimental autoimmune myasthenia gravis—about T cells, antibodies, and endplates. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;998:308–17. <https://doi.org/10.1196/annals.1254.033>
 27. Tse S., Saunders E.F., Silverman E., Vajsar J., Becker L., Meaney B. Myasthenia gravis and polymyositis as manifestations of chronic graft-versus-host-disease. *Bone Marrow Transplant* 1999;23(4):397–9. DOI: 10.1038/sj.bmt.1701575
 28. Lisle D.A., Johnstone S.A. Usefulness of muscle denervation as an MRI sign of peripheral nerve pathology. *Australas Radiol.* 2007;51(6):516–26. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1673.2007.01888.x>
 29. Kamath S., Venkatanarasimha N., Walsh M.A., Hughes P.M. MRI appearance of muscle denervation. *Skeletal Radiol.* 2008;37(5):397–404. <https://doi.org/10.1007/s00256-007-0409-0>
 30. Wessig C., Koltzenburg M., Reiners K., Solymosi L., Bendszus M. Muscle magnetic resonance imaging of denervation and reinnervation: correlation with electrophysiology and histology. *Exp Neurol.* 2004;185(2):254–61. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2003.10.012>
 31. Fleckenstein J.L., Watumull D., Conner K.E., Ezaki M., Greenlee R.G. Jr., Bryan W.W. et al. Denervated human skeletal muscle: MR imaging evaluation. *Radiology.* 1993;187(1):213–8. <https://doi.org/10.1148/radiology.187.1.8451416>
 32. May D.A., Disler D.G., Jones E.A., Balkissoon A.A., Manaster B.J. Abnormal signal intensity in skeletal muscle at MR imaging: patterns, pearls, and pitfalls. *Radiographics.* 2000;20SpecNo:S295 — 315. https://doi.org/10.1148/radiographics.20.suppl_1.g00oc18s295
 33. McDonald C.M., Carter G.T., Fritz R.C., Anderson M.W., Abresch R.T., Kilmer D.D. Magnetic resonance imaging of denervated muscle: comparison to electromyography. *Muscle Nerve.* 2000;23(9):1431–4. [https://doi.org/10.1002/1097-4598\(200009\)23:9 < 1431::aid-mus16 > 3.0.co;2-p](https://doi.org/10.1002/1097-4598(200009)23:9 < 1431::aid-mus16 > 3.0.co;2-p)
 34. Derouide N., Bousson V., Mambre L., Vicaut E., Laredo J.D., Kubis N. Muscle MRI STIR signal intensity and atrophy are correlated to focal lower limb neuropathy severity. *Eur Radiol.* 2015;25(3):644–51. <https://doi.org/10.1007/s00330-014-3436-y>
 35. Rodolico C., Messina S., Toscano A., Vita G., Gaeta M. Axial myopathy in myasthenia: a misleading cause of dropped head. *Muscle Nerve.* 2004;29(2):329–30. <https://doi.org/10.1002/mus.10543>
 36. Zouvelou V., Rentzos M., Toulas P., Evdokimidis I. AchR-positive myasthenia gravis with MRI evidence of early muscle atrophy. *J Clin Neurosci.* 2012;19(6):918–9. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2011.09.022>
 37. Romano A.E., Al-Qudah Z., Kaminski H.J., Katirji B., Salame K. Concurrent Paraspinal Myopathy and Myasthenia Gravis. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2017;18(4):218–222. <https://doi.org/10.1097/cnd.0000000000000165>
 38. Devic P., Choumert A., Vukusic S., Confavreux C., Petiot P. Myopathic camptocormia associated with myasthenia gravis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(8):1488–9. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.11.015>
 39. Sato T., Natori T., Hata T., Yamashiro N., Shindo K., Takiyama Y. Camptocormia as an onset symptom of myasthenia gravis. *Neurol Sci.* 2017;38(3):515–516. <https://doi.org/10.1007/s10072-016-2752-1>

40. Abboud H., Sivaraman I., Ontaneda D., Tavee J. Camptocormia and Pisa syndrome as manifestations of acute myasthenia gravis exacerbation. *J Neurol Sci.* 2015;359(1–2):8–10. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.10.020>
41. Kataoka H., Kiriya T., Ueno S. Myasthenia gravis can cause camptocormia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(4):469–70. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-300311>
42. Farrugia M.E., Robson M.D., Clover L., Anslow P., Newsom-Davis J., Kennett R. et al. MRI and clinical studies of facial and bulbar muscle involvement in MuSK antibody-associated myasthenia gravis. *Brain.* 2006;129(Pt.6):1481–92. <https://doi.org/10.1093/brain/awl095>
43. Zouvelou V., Rentzos M., Toulas P., Evdokimidis I. MRI evidence of early muscle atrophy in MuSK positive myasthenia gravis. *J Neuroimaging.* 2011;21(3):303–5. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2009.00456.x>
44. Takahashi H., Kawaguchi N., Ito S., Nemoto Y., Hattori T., Kuwabara S. Is tongue atrophy reversible in anti-MuSK myasthenia gravis? Six-year observation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81(6):701–2. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.171793>
45. Moon S.Y., Lee S.S., Hong Y.H. Muscle atrophy in muscle-specific tyrosine kinase (MuSK)-related myasthenia gravis. *J Clin Neurosci.* 2011;18(9):1274–5. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2011.01.010>
46. Benveniste O., Jacobson L., Farrugia M.E., Clover L., Vincent A. MuSK antibody positive myasthenia gravis plasma modifies MURF-1 expression in C2C12 cultures and mouse muscle in vivo. *J Neuroimmunol.* 2005;170(1–2):41–8. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2005.08.016>
47. Punga A.R., Maj M., Lin S., Meinen S., Ruegg M.A. MuSK levels differ between adult skeletal muscles and influence postsynaptic plasticity. *Eur J Neurosci.* 2011;33(5):890–8. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07569.x>
48. Boneva N., Frenkian-Cuvelier M., Bidault J., Brenner T., Berrih-Aknin S. Major pathogenic effects of anti-MuSK antibodies in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol.* 2006;177(1–2):119–31. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2006.05.017>
49. Sandri M., Sandri C., Gilbert A., Skurk C., Calabria E., Picard A. et al. Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy. *Cell.* 2004;117(3):399–412. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(04\)00400-3](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(04)00400-3)
50. Chan J.W., Orrison W.W. Ocular myasthenia: a rare presentation with MuSK antibody and bilateral extraocular muscle atrophy. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(6):842–3. <https://doi.org/10.1136/bjo.2006.108498>
51. Ricciardi D., Todisco V., Tedeschi G., Cirillo G. Anti-MuSK ocular myasthenia with extrinsic ocular muscle atrophy: a new clinical phenotype? *Neurol Sci.* 2020;41(1):221–223. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04038-4>
52. Vincent A., Leite M.I. Neuromuscular junction autoimmune disease: muscle specific kinase antibodies and treatments for myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol.* 2005;18(5):519–25. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000180660.57801.3f>
53. Pasnoor M., Wolfe G.I., Nations S., Trivedi J., Barohn R.J., Herbelin L. et al. Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience. *Muscle Nerve.* 2010;41(3):370–4. <https://doi.org/10.1002/mus.21533>
54. Nikolić A.V., Bačić G.G., Daković M., Lavrić S., Rakočević Stojanović V.M., Basta I.Z., Lavrić D.V. Myopathy, muscle atrophy and tongue lipid composition in MuSK myasthenia gravis. *Acta Neurol Belg.* 2015;115(3):361–5. <https://doi.org/10.1007/s13760-014-0364-1>
55. Oh S.J., Hatanaka Y., Hemmi S., Young A.M., Scheufele M.L., Nations S.P., Lu L., Claussen G.C., Wolfe G.I. Repetitive nerve stimulation of facial muscles in MuSK antibody-positive myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2006;33(4):500–4. <https://doi.org/10.1002/mus.20498>
56. Padua L., Tonali P., Aprile I., Caliandro P., Bartocconi E., Evoli A. Seronegative myasthenia gravis: comparison of neurophysiological picture in MuSK + and MuSK– patients. *Eur J Neurol.* 2006;13(3):273–6. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01214.x>
57. Kirzinger L., Khomenko A., Schulte-Mattler W., Backhaus R., Platen S., Schalke B. Myopathy in Childhood Muscle-Specific Kinase Myasthenia Gravis. *Pediatr Neurol.* 2016;65:90–92. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.08.005>
58. Spengos K., Vassilopoulou S., Papadimas G., Tsivgoulis G., Karandreas N., Zambelis T., Manta P. Dropped head syndrome as prominent clinical feature in MuSK-positive Myasthenia Gravis with thymus hyperplasia. *Neuromuscul Disord.* 2008;18(2):175–7. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2007.09.007>
59. Huijbers M.G., Niks E.H., Klooster R., de Visser M., Kuks J.B., Veldink J.H. et al. Myasthenia gravis with muscle specific kinase antibodies mimicking amyotrophic lateral sclerosis. *Neuromuscul Disord.* 2016;26(6):350–3. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2016.04.004>
60. Simon N.G., Reddel S.W., Kiernan M.C., Layzer R. Muscle-specific kinase antibodies: a novel cause of peripheral nerve hyperexcitability? *Muscle Nerve.* 2013;48(5):819–23. <https://doi.org/10.1002/mus.23907>