

Два случая трансформации миастении в боковой амиотрофический склероз

А.Г. Санадзе, Л.Ф. Касаткина

Московский миастенический центр

Контакты: Александр Георгиевич Санадзе ag-sanadze@mail.ru

Описаны 2 случая трансформации миастении в боковой амиотрофический склероз (БАС). У 72-летней женщины и 38-летнего мужчины выявлены достоверные клинические признаки генерализованной миастении, с наличием глазодвигательных расстройств и птоза, нарушением бульбарных функций, слабостью мышц лица и конечностей. Диагноз миастении подтверждался результатами фармакологического теста, электромиографического (ЭМГ) тестирования нервно-мышечной передачи, повышением концентрации аутоантител к ацетилхолиновому рецептору, титин-протеину, а также эффектом глюкокортикоидной терапии и тимэктомии. У обоих пациентов в интервале от 4 до 7 лет от начала болезни появились ЭМГ- и клинические симптомы БАС.

Ключевые слова: миастения-гравис, боковой амиотрофический склероз, трансформация

2 cases transformation myasthenia gravis to amyotrophic lateral sclerosis

L.A. Sanadze, L.F. Kasatkina

Moscow Myasthenia Center

A 72-year old woman and 38-year old man had clinical signs of myasthenia gravis with ptosis and double vision, speech, swallowing, face and limb weakness. They were diagnosed MG after tensilon test, responding to piridostigmine and prednisolon treatment, neuromuscular disorders and positive anti-AchR and titin antibodies. Four and 7 years ago after debut of myasthenia gravis they had clinical and electrophysiological symptoms of amyotrophic lateral sclerosis.

Key words: myasthenia gravis, amyotrophic lateral sclerosis, transformation

Миастения и боковой амиотрофический склероз (БАС) — нервно-мышечные болезни характеризующиеся схожестью отдельных клинических симптомов, но имеющие различные патофизиологические механизмы, эффективность лечения и исход. БАС — фатальное, неуклонно прогрессирующее, нейродегенеративное заболевание, обусловленное гибелью мотонейронов спинного мозга и коры и проявляющееся слабостью и атрофиями различных групп мышц, включая бульбарную, дыхательную и мимическую мускулатуру, а также с вовлечением мышц туловища и конечностей. Миастения является курабельным аутоиммунным заболеванием с поражением нервно-мышечного синапса и имеющим аналогичный тип двигательных нарушений с дополнительным вовлечением экстраокулярной мускулатуры. Для миастении характерна мышечная утомляемость, которая выявляется и у пациентов с БАС на ранних стадиях болезни [1–5]. Несмотря на схожесть отдельных клинических симптомов болезней, существуют и вполне достоверные различия. Они касаются в первую очередь вовлечения в патологический процесс экстраокулярной мускулатуры, которая наблюдается у 85 % больных миастенией и нехарактерна для БАС [2, 3]. Однако имеется описание 2 больных БАС с быстро прогрессирующим птозом и диплопией, не имеющих реакции на прием

антихолинэстеразных (АХЭ) и глюкокортикоидных препаратов. Больные не имели антител к ацетилхолиновому рецептору, тимома, однако электрофизиологическое исследование выявило нарушение нервно-мышечной передачи в круговой мышце глаза. С учетом этого обстоятельства авторы предположили возможность сочетания БАС с окулярной формой миастении [6]. Атрофия мышц — классический симптом БАС, вместе с тем примерно у 5 % больных миастенией также могут выявляться атрофии мышц различной локализации [1, 7, 8]. Так, атрофии мышц лица и языка иногда наблюдаются у больных с MuSK-позитивной и серонегативной по отношению к ацетилхолиновому рецептору формами миастении [9, 10]. Фасцикуляции, также как и мышечные атрофии, — характерные симптомы БАС, у больных миастенией фасцикуляции наблюдаются только на фоне передозировки АХЭ-препаратов [2, 3]. У некоторого числа больных миастенией отмечено оживление сухожильных рефлексов, однако оно не столь значительно и не сопровождается расширением рефлексогенных зон и появлением патологических кистевых и стопных знаков, как у пациентов с БАС [11]. Нарушения речи у больных миастенией чаще проявляются носовым оттенком голоса — гнусавостью, тогда как у больных БАС — дизартрией с наличием спастического компо-

нента речи [12]. По клиническому паттерну распределения двигательных расстройств миастении и БАС очень схожи, однако отчетливая связь с отдыхом и утомлением, типичная для миастении и отсутствующая у пациентов с БАС, позволяет дифференцировать эти состояния [1, 4, 7, 11]. Важным фактором, усложняющим дифференциацию миастении и БАС, служит возможная на ранних стадиях БАС положительная реакция на введение АХЭ-препаратов и выявление декремента амплитуды М-ответа при непрямой ритмической стимуляции мышцы сериями импульсов низкой частоты [1, 4]. Имеется описание случая БАС без клинических признаков миастении с незначительным повышением уровня антител к ацетилхолиновому рецептору [13].

Достижения нейрофизиологии, молекулярной биологии, иммунологии и генетики позволили расширить представление о патогенезе болезней, увеличивая количество специфических маркеров и феноменов, которые используются в клинической практике в качестве критериев диагностики той или иной формы патологии. Чем шире представления о патофизиологических механизмах болезни, тем больше критериев для постановки диагноза. Опыт доказательной медицины показывает, что только выявление всех критериев делает диагноз несомненным. Однако и этот постулат не является незыблемым, поскольку описываются клинические формы болезней, при которых не выявляется типичных электрофизиологических феноменов, специфических антител и других проявлений, составляющих критерии диагностики данной нозологической формы. Примером таких нозологий служит мультифокальная моторная нейропатия без блоков проведения [14, 15] и без аутоантител к ганглиозидам класса GM1 [16], серонегативная миастения без антител к ацетилхолиновым рецепторам и мышечной специфической тирозинкиназе (MuSK) [9, 10, 17].

Однако возникают ситуации, при которых даже выявление всех современных критериев диагностики не приводит к постановке правильного диагноза, примером этому могут служить следующие клинические наблюдения.

Больная С., 72 лет. Обратилась в нашу клинику в ноябре 2008 г. с жалобами на опущение век, двоение, утомляемость при жевании, затруднения глотания и речи, слабость в руках и в меньшей степени в ногах. Первые симптомы болезни появились в 2003 г., когда впервые возник эпизод глазодвигательных расстройств в виде двоения и опущения век. Отмечался положительный эффект от введения прозерина и приема калимина. С лета 2006 г. прекратила прием АХЭ-препаратов. С этого времени отмечает возникновение еще 3 эпизодов диплопии и птоза с последующими самопроизвольными ремиссиями. Ремитирующее течение экстраокулярных расстройств и положительный эффект введения АХЭ-препаратов позволил поставить диагноз миастении

глазной формы. Ухудшение состояния отметила с сентября 2008 г., когда наряду с глазодвигательными симптомами появились нарушения глотания, речи и жевания, слабость мышц шеи, рук и ног. Однако от приема калимина больная воздержалась.

В неврологическом статусе: асимметричный птоз, выраженный больше слева, офтальмопарез и диплопия. Затруднения глотания и речи по типу дизартрии. Отмечает утомляемость и слабость при жевании. Мягкое небо подвижно. Голос с носовым оттенком. Снижена сила в мимической мускулатуре — 3 балла, в туловищном и в проксимальных отделах рук (дельтовидная мышца) — 3 балла. Сила мышц шеи — 4 балла. Кашлевой толчок и экскурсия грудной клетки — достаточные. Сухожильные рефлексы живые, равномерные. Атрофий нет. Положительный синдром патологической мышечной утомляемости после физической нагрузки в виде увеличения птоза и слабости в руках.

Через 40 мин после введения 1,5 мл 0,05 % раствора прозерина отмечается исчезновение птоза и уменьшение диплопии, затруднений глотания и речи, увеличение силы мышц шеи и проксимальных отделов рук. Проба расценена как положительная.

При исследовании нервно-мышечной передачи в дельтовидной мышце выявлен декремент амплитуды М-ответа при непрямой стимуляции частотой 3 имп/с — 26 %.

Совокупность клинических данных, результатов фармакологического теста и ЭМГ-исследования нервно-мышечной передачи позволила поставить диагноз: миастения, поздняя тяжелая генерализованная форма (ЗВ). Назначено лечение глюкокортикоидными препаратами (метипред) в дозе 48 мг через день, однократно утром; калимин — 60 мг по 1 табл. 3–4 раза в день и препараты калия (калий-нормин) 1 табл. 3 раза в день во время приема пищи.

В феврале 2009 г. больная осмотрена повторно на фоне рекомендованного ранее лечения. Отмечены регресс глазодвигательных и жевательных расстройств, уменьшение нарушений глотания и речи. В неврологическом статусе: птоза и офтальмопареза нет. Редкие эпизоды диплопии и затруднений глотания и речи. Речь с элементами дизартрии. Сила в мимической мускулатуре нормальная. Однако слабость проксимальных отделов рук сохраняется — 3 балла. Сила мышц шеи — 4 балла. Синдром патологической мышечной утомляемости после физической нагрузки не выявляется.

Иммунологическое исследование сыворотки крови больной показало существенное увеличение концентрации аутоантител к ацетилхолиновому рецептору — 6,1 нмоль/л (норма < 0,5 нмоль/л) и антител к титин-протеину — 1,25 у.е. оптической плотности (норма < 1,0 у.е.). Таким образом, правомерность диагноза подтверждалась иммунологическими исследованиями, а также эффективностью проводимой патогенетической терапии. Было рекомендовано постепенное уменьшение дозы метипреда до 40 мг, затем до 32 мг через день, а дозы калимина — до 30 мг 3 раза в день.

В декабре 2009 г. на фоне лечения вновь появляются умеренные глазодвигательные нарушения и бульбарные расстройства, слабость проксимальных отделов рук. В неврологическом статусе: легкий птоз правого века, минимальный офтальмопарез без диплопии. Затруднения глотания и речи. Гиперсаливация. Атрофия языка. Снижение глоточного рефлекса. Оживление мандибулярного рефлекса. Рефлексы орального автоматизма. Дизартрия. Сила в мимической мускулатуре нормальная. Сила в проксимальных отделах рук и шеи — 3 и 4 балла соответственно. Отмечается оживление сухожильных рефлексов с расширением рефлексогенных зон и появлением патологических кистевых и стопных знаков. Особенностью случая является отсутствие регресса бульбарных нарушений и слабости проксимальных отделов конечностей. Это обстоятельство стало поводом для проведения дополнительного обследования.

При исследовании дельтовидной мышцы игольчатymi электродами выявлено незначительное увеличение средней длительности (12,9 мс) потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) и некоторое повышение их средней амплитуды (897 мкВ). Наличие спонтанной активности двигательных единиц (ДЕ) в виде бурных потенциалов фасцикуляций (ПФц). Признаков денервации мышечных волокон не выявлено. При повторном исследовании этой же мышцы в декабре выявлено увеличение средней длительности ПДЕ до 13,8 мс и средней амплитуды до 1167 мкВ. Появились признаки денервации в виде 5 потенциалов фибрилляций (ПФ) при бурных ПФц. В общем разгибатель пальцев кисти выявлено более значительное увеличение средней длительности ПДЕ на 31 % и менее выраженное увеличение средней и максимальной амплитуды ПДЕ — 1300 мкВ при норме < 700 мкВ и 2694 мкВ при норме до 1500 мкВ соответственно. Спонтанная активность в виде 3 ПФ и бурных ПФц. Полученные при игольчатой миографии данные свидетельствовали о генерализованном поражении мотонейронов. Особенность случая заключалась в слабовыраженных явлениях денервации и реиннервации на фоне бурных фасцикуляций, отражающих степень поражения мотонейронов спинного мозга.

Было рекомендовано постепенное снижение дозы метипреда и калимина. К лечению добавлено внутривенное капельное введение церебролизина и препаратов альфа-липоевой кислоты (тиоктацид, тиогамма).

В марте 2010 г. отмечается ухудшение состояния с нарастанием выраженности нарушений глотания и речи. Усугубляется выраженность атрофий языка и появляются атрофии проксимальных отделов рук. При неврологическом осмотре выявляются значительное повышение сухожильных рефлексов, кистевые и стопные патологические знаки, фасцикуляции в мимической мускулатуре, мышцах туловища, конечностей и в языке. Сохраняются умеренный птоз и офтальмопарез без диплопии.

В апреле 2010 г. состояние ухудшается за счет прогрессирования бульбарных расстройств (афония, дисфа-

гия), гиперсаливации, выраженной атрофии языка. Язык в полости рта практически неподвижен. Усугубляются атрофии мышц туловища и конечностей. Отмечаются значительная потеря веса, генерализованные фасцикуляции, умеренные затруднения дыхания. Проводимое лечение неэффективно.

Больной М., 38 лет. Обратился в Московский миастенический центр в апреле 2007 г. с жалобами на опущение век, двоение, затруднения глотания и речи, слабость в мышцах лица. Первые симптомы болезни появились в декабре 2006 г., когда отметил слабость мимической мускулатуры, которая появлялась в вечерние часы. Затем появились нарушения глотания и речи. В марте 2007 г. впервые возникли глазодвигательные расстройства в виде двоения и опущения век. Отмечался положительный эффект от введения прозерина и приема калимина. Поставлен диагноз миастении. Постепенно доза калимина увеличилась до 240 мг/сут без достаточной компенсации глазодвигательных и бульбарных расстройств.

В неврологическом статусе: асимметричный птоз, нарастающий при фиксации взора. Офтальмопареза нет. Диплопия при крайних отведениях глазных яблок. Затруднения глотания и речи. Голос с носовым оттенком. Мягкое небо подвижно. Снижена сила в мимической мускулатуре — 3 балла. В туловищной мускулатуре сила нормальная. Сила мышц шеи — 5 баллов. Отмечаются эпизоды дыхательных расстройств. Кашилевой толчок и экскурсия грудной клетки достаточные. Сухожильные рефлексы живые, равномерные. Атрофий нет. Положительный синдром патологической мышечной утомляемости после физической нагрузки в виде увеличения птоза, нарушений глотания и речи, а также слабости в мимической мускулатуре. После введения 2,0 мл 0,05 % раствора прозерина отмечалось исчезновение птоза, уменьшились диплопия, затруднения глотания и речи. Увеличилась сила мышц лица. Проба расценена как положительная.

При исследовании нервно-мышечной передачи в дельтовидной мышце выявлен декремент амплитуды М-ответа при непрямой стимуляции частотой 3 имп/с — 23 %, в круговой мышце глаза — 54 %.

Совокупность клинических данных, результатов фармакологического теста и электромиографического (ЭМГ) исследования нервно-мышечной передачи позволила поставить диагноз: миастения, тяжелая генерализованная форма (ЗВ). Учитывая краниобульбарный характер двигательных расстройств, было высказано предположение о возможном сочетании миастении с тимомой. Назначено лечение глюкокортикоидными препаратами (преднизолон) в дозе 80 мг через день, однократный утренний прием. Калимин 60 мг по 1 табл. 3—4 раза в день и препараты калия (калий-нормин) по 1 табл. 3 раза в день во время приема пищи.

Повторно больной осмотрен в июне 2007 г. на фоне рекомендованного ранее лечения. Отмечается регресс глазодвигательных расстройств. Уменьшение нарушений

глотания и речи, а также нарушений дыхания. В неврологическом статусе: птоза, офтальмопареза и диплопии нет. Сохраняются редкие эпизоды затруднений глотания и речи. Голос нормальный. Сила в мимической мускулатуре — 4 балла. В туловищной мускулатуре сила нормальная. Синдрома патологической мышечной утомляемости после физической нагрузки не выявляется. Иммунологическое исследование сыворотки крови больного показало существенное увеличение концентрации аутоантител к ацетилхолиновому рецептору — 16,47 нмоль/л (норма < 0,5 нмоль/л).

Таким образом, правильность диагноза подтверждалась иммунологическими исследованиями, а также эффективностью проводимой патогенетической терапии.

Больной был направлен в Национальный медико-хирургический центр, где была выполнена тимэктомия. Гистологическое исследование выявило признаки гиперплазии тимуса.

Следующая консультация пациента проведена через 2 нед после операции, в конце июня 2007 г. Больной отмечал относительное ухудшение состояния, которое проявлялось в виде общей слабости, нарушений речи и глотания, более выраженные в «пустой день» (отсутствие приема преднизолона).

В неврологическом статусе: птоза и глазодвигательных нарушений нет. Сохраняются эпизоды нарушений глотания и речи. Мягкое небо подвижно. Голос не изменен. Легкое снижение силы в мимической мускулатуре — 4 балла. Сила мышц туловища и конечностей нормальная. Дыхательных нарушений нет. Положительный синдром патологической утомляемости после физической нагрузки.

Рекомендованы увеличение дозы преднизолона — 80 мг в 1 день и 35 мг в другой; калимин в дозе 90 мг — 4 раза в день; хлористый калий — по 1,0 г 3 раза в день.

В последующем на протяжении 3 лет отмечается медленное улучшение состояния больного с регрессом глазодвигательных и бульбарных нарушений. Постепенно уменьшается доза глюкокортикоидных и АХЭ-препаратов: 15 мг преднизолона через день и 60 мг калимина в сутки.

В сентябре 2010 г. появились боли в пояснице и левой ноге. С января 2011 г. слабость в правой руке, а в августе — в левой руке. Для компенсации двигательных нарушений больной самостоятельно увеличил дозу преднизолона — 45 мг в 1 день и 15 мг в другой, а также дозу калимина — 240 мг/сут. Однако на фоне лечения существенного изменения силы мышц не отметил. Больной вновь осмотрен и обследован в ноябре 2011 г. В неврологическом статусе: птоза и офтальмопареза нет. Диплопия при взгляде вправо. Нарушений глотания и речи нет. Мягкое небо подвижно. Голос не изменен. Язык подвижный, без признаков атрофий и фасцикуляций. Оживление мандибулярного рефлекса. Сила в мимической мускулатуре нормальная. Сила в проксимальных отделах рук: дельтовидная — 3 балла, трехглавая — 5 баллов, общий

разгибатель пальцев кисти — 2 балла. Резкое снижение силы в двуглавых мышцах плеча — 0–1 балл, синдром «вислых рук». Атрофии двуглавых мышц плеча. Сила мышц ног — 5 баллов. Сухожильные рефлексы на руках резко снижены. Асимметрия коленных рефлексов: D больше S. Патологических кистевых и стопных знаков нет. После введения 2,0 мл 0,05 % раствора прозерина существенного изменения силы мышц не отмечалось. Проба расценена как отрицательная.

Особенностью случая является изменение паттерна двигательных расстройств с регрессом типичных для миастении глазодвигательных и бульбарных нарушений и появлением слабости и мышечных атрофий в проксимальных отделах конечностей. Это обстоятельство послужило поводом для проведения дополнительного обследования.

При исследовании игольчатыми электродами двуглавой мышцы плеча справа выявлены значительное (+87 %) увеличение средней длительности (20,7 мс) ПДЕ (норма 11,1 мс) и повышение их средней амплитуды (до 4158 мкВ). Наличие спонтанной активности ДЕ в виде бурных ПФЦ. Признаки умеренной денервации мышечных волокон — 5 ПФ и 5 положительных острых волн (ПОВ). В первой межкостной мышце справа отмечено увеличение средней длительности ПДЕ на 57 % — 15,7 мс (норма 10,0 мс) и средней амплитуды — 3446 мкВ (норма < 700 мкВ). Отмечалось появление большого числа полифазных ПДЕ — до 70 %. Признаки денервации в виде 7 ПФ и 5 ПОВ. Бурные ПФЦ. В передней большеберцовой мышце справа выявлялось увеличение средней длительности ПДЕ на 59 % — 18,4 мс (норма 11,6 мс), выраженное увеличение средней и максимальной амплитуды ПДЕ: 4590 мкВ (норма < 700 мкВ) и 19 440 мкВ (норма < 1500 мкВ) соответственно. Число полифазных ПДЕ — 60 %. Зафиксирована спонтанная активность в виде 2 ПФ и бурные ПФЦ.

Полученные данные свидетельствовали о генерализованном поражении мотонейронов типа БАС. Особенностью случая являются слабо выраженные явления денервации и реиннервации на фоне бурных фасцикуляций, отражающих степень поражения мотонейронов спинного мозга.

Рекомендовано постепенное снижение дозы метипреда и калимина. К лечению добавлено внутривенное капельное введение церебролизина и препаратов альфалипоевой кислоты (тиоктацид, тиогамма).

Обсуждение

Клинический анализ приведенных случаев БАС у больной с поздним и больного с ранним началом миастении без тимомы позволяет поставить ряд вопросов: это сочетание двух болезней или трансформация миастении в БАС? Или изначально неверная трактовка диагноза миастении?

Совокупность данных анамнеза показывает, что в первом случае болезнь дебютировала типичным для

миастении поражением экстраокулярной мускулатуры. Ремитирующее течение чисто глазных проявлений заболевания с периодами самопроизвольных ремиссий и эксацербаций, а также положительный эффект АХЭ-препаратов являются характерными признаками миастении. Генерализация процесса с появлением наряду с глазодвигательными нарушениями и птозом расстройств жевания, глотания и речи, слабости мышц шеи, туловища и конечностей сопровождалась выявлением декремента амплитуды М-ответа при низкочастотной стимуляции. В этот же период времени отмечаются положительная прозерина проба и эффект от последующей терапии калимином. Улучшение состояния с регрессом глазодвигательных расстройств на фоне приема глюкокортикоидных препаратов. И, наконец, диагноз миастении с поздним началом болезни подтверждался данными иммунологического исследования: повышением концентрации аутоантител к ацетилхолиновым рецепторам и уровня антител к титин-протеину. Основным посылком для проведения дополнительного обследования в виде игольчатой миографии стали сохраняющаяся на фоне приема глюкокортикоидных и АХЭ-препаратов дизартрия и слабость в дельтовидных мышцах. Выявленные при обследовании данные свидетельствовали о генерализованном поражении мотонейронов спинного мозга. Дальнейшее течение заболевания с неуклонным прогрессированием бульбарных и двигательных расстройств с появлением мышечных атрофий и фасцикуляций подтверждало диагноз БАС.

Во 2-м случае болезнь дебютировала слабостью мимической мускулатуры, нарушениями глотания и речи. Позже отмечались появление глазодвигательных расстройств и птоза. Наблюдался отчетливый положительный эффект от введения прозерина и последующего приема калимина. При ЭМГ-исследовании обнаружен декремент М-ответа при низкочастотной стимуляции, соответствующий степени клинического поражения мышцы. Диагноз миастении подтверждался положительным эффектом глюкокортикоидной терапии и тимэктомии и, наконец, увеличением концентрации аутоантител к ацетилхолиновым рецепторам. Основной предпосылкой для проведения дополнительного ЭМГ-исследования явилось изменение

паттерна двигательных расстройств с появлением синдрома «вислых рук», мышечных атрофий. Полученные данные выявили генерализованное поражение мотонейронов.

Таким образом, в обоих случаях имелись все 4 критерия для подтверждения диагноза миастении: клинический, фармакологический, электрофизиологический и иммунологический.

Относительно сочетания или трансформации миастении в БАС однозначно высказаться сложно, хотя создается впечатление о последней. Подтверждением этому предположению является исчезновение клинических, фармакологических и электрофизиологических показателей в период появления симптомов БАС. Опыт нашей клиники показывает, что за многолетний период наблюдения было выявлено только 9 пациентов, у которых клинические проявления болезни манифестировали как миастения, а затем трансформировались в генерализованное нейрональное заболевание. Однако только в 2 представленных наблюдениях имелась возможность оценить все критерии диагностики, включая исследование антител к ацетилхолиновым рецепторам.

И, наконец, хотелось бы исключить вариант ошибочной диагностики миастении. Данные литературы говорят о том, что вероятность ошибки очень велика, поскольку постановка диагноза базируется на отдельных критериях. У одних пациентов выявляется повышение уровня антител к рецептору ацетилхолина или увеличение джиттер-феномена, у других — наличие экстраокулярных расстройств или положительная проба с введением АХЭ-препаратов [4]. Однако в наших наблюдениях вероятность ошибочной диагностики крайне мала, поскольку при верификации диагноза использованы все 4 критерия.

Описанные случаи уникальны уже в силу того, что отнюдь не всегда выявление всех диагностических критериев способствует правильной постановке диагноза. Трансформация болезней — редкое явление (в отличие от ошибок), и только детальный клинический анализ и обоснованное назначение адекватных методов исследования будут способствовать правильной диагностике и при благоприятных обстоятельствах эффективному лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гехт Б.М. Синдромы патологической мышечной утомляемости М.: Медицина, 1974. 174 с.
2. Кузин М.И., Гехт Б.М. Миастения. М.: Медицина, 1996. 224 с.
3. Grob D., Brunner N., Namba T., Pagula M. Lifetime course

- of myasthenia gravis. Muscle Nerve 2008;37(2):141–9.
4. Rowin J. Approach to the patient with suspected myasthenia gravis or ALS: a clinician's guide. Continuum Lifelong Learning in Neurol 2009; 15(1):13–34.

5. Vucic S., Krishnan A.V., Kiernan M.C. Fatigue and activity dependent changes in axonal excitability in amyotrophic lateral sclerosis. J. Neurol Neuurosurg Psychiatry 2007;78(11):1202–8.
6. Pinto S., de Carvalho M. Amyotrophic lateral sclerosis and

ocular ptosis. Clin Neurol Neuurosurg 2008;110(2):168–70.

7. Restivo D., Bianconi C., Ravenni R., Grandis D. ALS and myasthenia:

An unusual association in a patient treated with riluzole. Muscle Nerve 2000;23(2):294–5.

8. Traynor B.J., Codd M.B., Corr B. et al.

Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria. Arch Neurol 2000;57:1171–6.

9. Kuwabara S., Nemoto Y., Misawa S. et al. Anti-MuSK positive myasthenia gravis: neuromuscular transmission failure in facial and limb muscles. Acta Neurol Scand 2007;115:126–8.

10. Vincent A., McConville J., Farrugia M.E., Newsom-Davis J. Seronegative myasthenia gravis. Semin Neurol 2004;24:125–33.

11. Brooks B.R., Miller R.G., Swash M., Munsat T.L. World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Disease. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Scler. Other Motor Neuron Disord 2000;1(5):293–9.

12. Liabres M., Molina-Martiex F.J., Miralles F. Dysphagia as the sole manifestation of myasthenia gravis. J Neurol Neuurosurg Psychiatry 2005;76(9):1297–300.

13. Okuyama Y., Mizuno T., Inoue H., Kimoto K. Amyotrophic lateral sclerosis

with anti-acetylcholine receptor antibody. Intern Med 1997;36 (4):312–5.

14. Delmont E., Azulay J.P., Giorgi R. et al. Multifocal motor neuropathy and without conduction block: a single entity. Neurology 2006;67(4):592–6.

15. Pestronk A. Multifocal motor neuropathy diagnosis and treatment. Neurology 1998;51(6 Suppl 5):22–4.

16. Parry G.J. Antiganglioside antibodies do not necessarily play a role in multifocal motor neuropathy. Muscle Nerve 1999;17(1):97–9.

17. Deymeer F., Gungor-Tuncer O., Yilmaz V. et al. Clinical comparison of anti- MuSK and anti-AChR-positive and seronegative myasthenia gravis. Neurology 2007;68:609–11.