

신경근육접합의 구조와 신경면역학

연세대학교 의과대학 신경과학교실

최영철

The Anatomy and Neuroimmunology of Neuromuscular Junction

Young-Chul Choi, MD

Departments of Neurology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

KEYWORDS

Neuromuscular junction (NMJ), Myasthenia gravis, Lambert-Eaton myasthenic syndrome, Acetylcholine receptor, Muscle specific kinase (MuSK)

The Neuromuscular junction (NMJ) is the specialized structure between motor nerves and skeletal muscle, which consisted of presynaptic membrane, synaptic cleft and postsynaptic membrane. This complex structures converts nerve action potentials into muscle contraction. It is a target of a various neuroimmunologic disorders due to vulnerable to antibody-mediated attack. The main autoimmune disorders of NMJ are myasthenia gravis (MG) and Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS). The understanding of the immunological basis of MG and LEMS has improved in the recent years. This review provides the outline of the anatomy and physiology of the NMJ. It also focuses on recent advance of immunopathogenesis of NMJ disorder.

서론

신경근육접합(neuromuscular junction, NMJ)은 신경끝(nerve terminal) 또는 연접전막(presynaptic membrane), 연접틈새(synaptic cleft) 그리고 근섬유의 운동종판(motor endplate) 또는 연접후막(postsynaptic membrane)으로 구성되고 있다.¹ 말초신경을 통해서 신경활동전위(nerve action potential)가 전달되면 신경끝에서 아세틸콜린(acetylcholine, Ach)이 분비되고 이것이 연접후막의 아세틸콜린 수용체에 결합하면 활동전위가 유발되어 근수축을 하게 된다. 이 과정을 신경근육전달(neuromuscular transmission, NMT)라고 하며 여기에 이상을 초래하여 발생하는 질환을 신경근육접합질환(neuromuscular junction disorders)이라고 한다. 여기에 속하는 질환으로는 중증근육무력증(myasthenia gravis, MG), 근육무력증후군(Lambert-Eaton myasthenic syndrome, LEMS) 등이 대표적

이며, 그 외 선천근육무력증후군(congenital myasthenia syndrome), 보툴리눔독소증(Botulism) 등이 있다. 최근 중증근육무력증에 대한 면역학적 발생기전이 활발하게 연구되어 새로운 내용이 밝혀지고 있다.² 특히 중증근육무력증 등의 신경근육접합질환의 병태생리학을 이해하기 위해서는 정상 신경접합의 구조와 신경근육전달에 대한 이해가 중요하다. 본고에서는 신경근육접합의 구조와 기능에 대해서 기술하고 이에 연관된 질환인 중증근육무력증과 근육무력증후군의 신경면역학적 기전에 대해서 기술하고자 한다.

본론

1. 신경근육접합(neuromuscular junction)의 구조(structure) 및 생리(physiology)

Address for correspondence: Young-Chul Choi, MD

Department of Neurology, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 712 Eonjuro, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea
Tel: +82-2-2019-3323 Fax: +82-2-3462-5904, E-mail: ycchoi@yuhs.ac

말초신경이 근육에 도달하면 근육섬유에 분지되면서 신경 지배를 받는 부위에서 복합적인 구조를 형성한다. 신경끝, 연결틈새, 그리고 연결후막을 연결하는 구조를 신경근육접합이라고 하고, 신경끝에서 근육으로 활동전위가 전도되는데 화학전달물질인 아세틸콜린을 통해서 이루어진다(Fig. 1). 이러한 과정을 신경근육전달이라고 한다.^{1,3}

신경끝에는 아세틸콜린이 연결소포(synaptic vesicle)에 저장되어 있는데(Fig. 1) 각각의 연결소포에는 8,000-13,000개의 아세틸콜린분자가 들어 있고, 이것을 “quanta”라고도 한다. 이 아세틸콜린은 choline acetyltransferase에 의해서 acetyl CoA와 choline으로부터 합성되어 신경끝의 소포에 저장되어 있다가 신경자극에 의해서 연결틈새로 세포외유출(exocytosis)이라는 과정을 통해 분비된다.⁴ 신경끝이 자극받았을 때 분비되는 연결소포의 수는 신경말단의 칼슘 농도에 따라 달라지는데 칼슘의 농도가 높을수록 더 많은 수의 연결소포가 분비되게 된다. 신경끝으로 들어 왔던 칼슘은 연결소포를 분비시킨 후 100-200 msec가 지나면 다시 연결틈새로 나오게 된다. 또한 연결소포는 신경끝의 자극 없이도 자발적으로 분비가 되기도 하는데 이때는 단 한 개씩만의 연결소포가 분비된다. 연결틈새로 분비된 아세틸콜린은 근육섬유의 운동중판에 집중된 수용체와 결합하게 되어 전위를 발생하게 된다. 신경끝이 자극을 받아 유발된 전위를 중판전위(end-plate potential; EPP)라 하고 사람 근육의 EPP는 약 20-30 mV이다. 자발적으로 분비되는 소포에 의해서 발생하는 전위를 꼬마중판전위(miniature endplate potential, MEPP)라고 한다. 정상인에서 중판전위는 근육섬유의 활동전위를 일으킬 최소한의 전위인 역치전위(threshold potential)보다 커서 항상 근육수축을 초래하게 된다. 중판전위와 역치전위의 차이를 safety factor 혹은 safety margin이라 한다.⁵ safety margin은 보통 7-20 mV 정도가 된다.

연결틈새(synaptic cleft)에 분비된 아세틸콜린은 아세틸콜린 수용체와 결합한 후 기저막에 존재하는 콜린에스테라아스(cholinesterase)에 의해 acetic acid와 choline으로 분해된 후 포음작용(pinocytosis)을 통해 신경끝으로 흡수되어 콜린아세틸전환효소(choline acetyltransferase)에 의해서 다시 아세틸콜린으로 합성된다.¹

운동중판에는 일차 및 이차 연결주름(primary and secondary fold)이 있어 신경끝과 운동중판사이를 연결틈새(synaptic cleft)라고 하여 각각의 연결주름에 있는 틈새를 일차 및 이차 연결틈새라고 한다. 일차연결틈새는 약 70 nm 넓이이다. 이차 연결주름은 능선 부분(crests portion)과 깊은 부위(deep portion)로 나누어지는데 아세틸콜린 수용체는 능선 부분에 집중적으로 분포되어 있고, 깊은 부위에는 소듐통로(sodium channel)가 집중적으로 분포한다(Fig. 1).

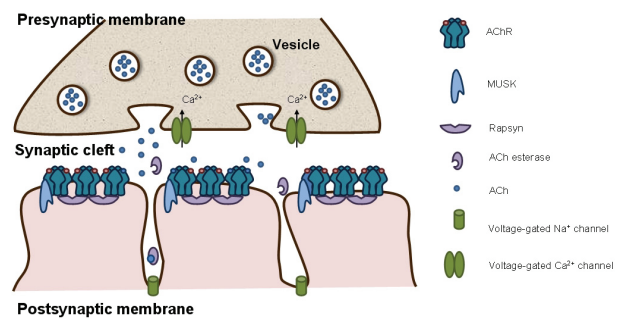


Figure 1. Structure of neuromuscular junction.

2. 아세틸콜린 수용체(Acetylcholine receptor)

아세틸콜린 수용체는 5개의 아단위(subunit)로 구성된 당단백질(glycoprotein)로 중앙에는 중심통로(central channel)를 형성한다(Fig. 1).⁶ 5개의 아단위는 2개의 α 아단위, 각각 1개의 β , δ , ϵ 아단위로 구성되어 있다. 태아에서는 ϵ 아단위 대신 γ 아단위로 대치되어 있다. 휴식(Resting)상태에서는 이온 통로(ion channel)가 닫혀 있으며, 아세틸콜린이 α 아단위에 결합하여 아세틸콜린 수용체의 통로가 열리면 소듐(sodium) 이온이 근육 세포 내로 들어와서 연결후막이 탈분극되어 연결후전위(postsynaptic potential)를 형성하게 된다. 일정 수 이상의 소듐 통로가 열려 역치(threshold)에 도달하게 되면 연결후막에서 활동전위가 전파(propagation)하게 된다. 아세틸콜린 수용체는 약 10일의 반감기를 갖고 근육섬유 내로 들어가 파괴가 되며 새로운 수용체가 생긴다. 아세틸콜린 결합 부위는 α 아단위의 바깥면에 존재하며 2개의 아세틸콜린 분자가 각각의 α 아단위에 동시에 결합하여야 아세틸콜린 수용체의 양이온 통로(cation channel)가 열리게 된다.

3. 중증근육무력증(myasthenia gravis)의 면역학적 발생기전

중증근육무력증은 연결후막(postsynaptic membrane)에서 신경근육접합전도의 장애가 생기는 대표적 질환으로 임상적으로는 변동이 있는 근력 약화 및 근육 피로 등의 증상을 보이고, 근육섬유에 존재하는 아세틸콜린 수용체에 대한 자가항체에 의해 발생하는 자가면역질환이다. 우리나라에서는 정확한 통계자료가 없지만 외국, 특히 미국의 보고에 의하면 10만 명당 20명으로 유병률이 과거보다 증가하고 있다. 중증근육무력증 환자는 전체적으로 여자가 남자보다 많으며(3:2), 어느 연령에서나 나타날 수 있지만 여자에서는 20-30세, 남자는 50-60세에서 호발한다.

약 80-90%의 중증근육무력증 환자에서 아세틸콜린 수용체에 대한 항체가 발견되고,⁷ 신경근육접합에는 면역글로불린G(IgG)가 침착(deposition)되어 있다.⁸ 실험 동물에 중증근육무력증 환자의 혈청 면역글로불린G를 투여하면 특징적인 중증근육무력증 임상 증상이 나타나고,⁹ 아세틸콜린 수용체 항체의 혈중 농도를 감소시키는 치료를 할 경우 증상이 호전되며,¹⁰ 정제된 아세틸콜린 수용체로 면역화(immunization)시킨 동물에서 중증근육무력증 증상이 유발된다는 점으로¹¹ 보아 중증근육무력증은 항체를 매개로 한(antibody-mediated) 자가면역질환이라고 할 수 있다. 최근 중증근육무력증에 대한 면역학적 연구로 발병기전이 많이 알려지면서 중증근육무력증은 하나의 단일 질환이기보다는 임상양상, 발병연령, HLA-연관성,¹² 자가항체여부 및 흉선변화에 따라서 분류할 수 있어(Table 1) 다양한 발병 원인과 기전을 가지는 질환으로 생각된다.¹³

1) 중증근육무력증의 자가 항체(Autoantibody in MG)

앞서 언급한 바와 같이 중증근육무력증 환자의 자가항체가 혈청에 존재하며 이러한 자가항체에 의해서 신경근육접합전도(neuromuscular transmission) 장애가 발생한다. 전체 전신형 중증근육무력증의 약 80-85%는 아세틸콜린에 대한 자가항체가 양성이고, 그 외 10% 정도에서 muscle specific kinase (MuSK)¹⁴ 자가항체 양성을 보이며 나머지 10%에서는 일반적인 RIA 방법에 의해서 자가항체를 발견할 수 없다.

(a) 아세틸콜린 수용체 항체

중증근육무력증에서 신경근육접합의 기능장애는 아세틸콜린 수용체 항체에 의한 자가면역반응에 의해서 나타난다고

생각되고 있다. 아세틸콜린 수용체 항체에 의해서 신경근육접합의 기능이 저하되는 이유는 첫째 교차결합(cross-linking)이나 아세틸콜린 수용체의 빠른 세포내이입(endocytosis)으로 아세틸콜린 수용체의 회전율이 증가하기 때문에 아세틸콜린 수용체의 숫자가 감소하고, 둘째 아세틸콜린 수용체에 항체가 결합하여 아세틸콜린과 수용체의 결합이 차단되며, 셋째 항체-보체의 협동에 의해서 연접후근육막이 손상되기 때문이라고 한다(Fig. 2).¹⁵ 이중 제일 중요한 아세틸콜린 수용체 감소의 주된 기전은 연접후막의 보체매개손상(complement-mediated destruction)이며, 이러한 자가 항체는 보체를 활성화할 수 있는 면역글로불린G1 및 G3 서브클래스이다. 또한 면역글로불린G, C3, C9 및 MAC (membrane attack complex)가 신경근육접합에 존재하고¹⁶ 아세틸콜린 수용체의 수는 이러한 보체의 수와 역비례하고 운동중판의 형태적인 변화를 유발하여 연접후주름(postsynaptic fold)의 변화를 가져다준다.

(b) 항 MuSK 항체 양성 중증근육무력증(anti-MuSK antibody positive MG)

앞서 언급한 바와 같이 중증근육무력증 환자의 80-85%에서 아세틸콜린 수용체 항체를 갖고 있으며 나머지 15-20%는 전신형 중증근육무력증에서 아세틸콜린 수용체 항체가 음성인 경우(undetectable)이며 이런 환자를 혈청항체음성 전신형 중증근육무력증(seronegative generalized MG, SNMG)라고 부르며 아세틸콜린 수용체 항체 양성 환자에 반하여 혈청항체음성 전신형 중증근육무력증(seronegative generalized MG, SNMG)이 독립된 하나의 임상형으로 받아들여졌다.¹⁷ 그러나 이러한 분류는 오해의 소지가 있다. 왜냐하면 아세

Table 1. Clinical subtypes of myasthenia gravis

	Age at onset (years)	Thymic histology	Muscle autoantibodies	HLA associations	Comments
Early onset	< 40	Hyperplasia	AChR	DR3-B8, DR9 (in Asians)	Male: female ratio=1:3
Late onset	< 40	Normal	AChR, titin, ryanodine receptor	DR2-B7	Anti-titin and ryanodine-receptor antibodies associated with severe disease
Thymoma	40-60 (usually)	Neoplasia	AChR, titin, ryanodine receptor, KCNA4	None identified	Might be associated with other paraneoplastic disorders
Musk	<40 (most patients)	Normal	Musk	DR14-DQ5	Marked female predominance; selective oropharyngeal, facial, respiratory weakness in some patients
Seronegative (generalized)	Variable	Hyperplasia in some	Antibodies against clustered AChR in 66%	None identified	Unidentified autoantigen in those without low-affinity antibodies?
Ocular	Adult in USA and Europe; childhood in Asia	Unknown	AChR in 50%	Bw46 (in Chinese patients)	Low -affinity AChR antibodies?

AChR, acetylcholine receptor; KCNA4, voltage-gated K channel subfamily A member 4; Musk, muscle-specific receptor tyrosine kinase.

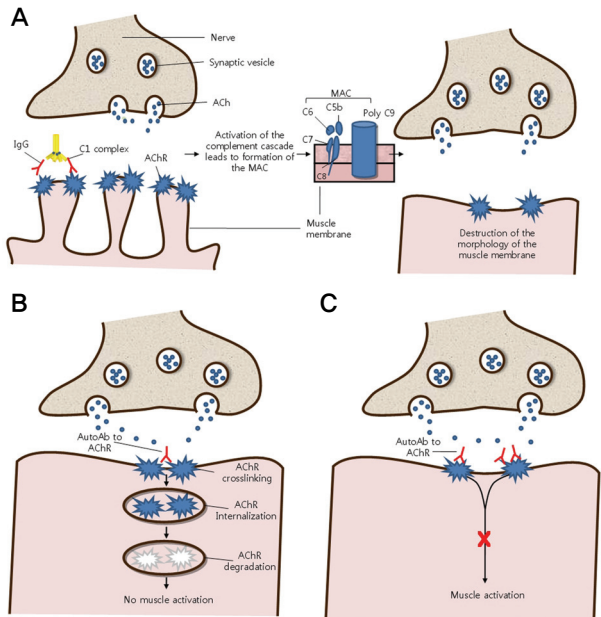


Figure 2. Effector mechanisms of Anti-Ach receptor antibody. (A) antibody activated complement leading to destruction of the postsynaptic surface. (B) promote endocytosis and accelerate the degradation rate of AChR. (C) bind to the AChR and altered function.

틸콜린 수용체 항체 음성 환자의 38-71%에서 신경근육접합에서 아세틸콜린 수용체를 모아 주는(clustering)역할을 하는 muscle specific kinase (MuSK)에 대한 면역글로불린G 항체가 발견되어¹⁴ 혈청항체음성 전신형 중증근육무력증과는 구별하여 항MuSK 항체 양성 중증근육무력증으로 분류할 수 있게 되었기 때문이다. 혈청항체음성 전신형 중증근육무력증에서 항MuSK 항체 양성률은 약 40-50%로 추정하고 있다. 또한 아세틸콜린 수용체 항체 양성이나 안형 중증근육무력증 환자에서 항MuSK항체는 음성이다. 항MuSK 항체 양성 환자는 비전형적 임상 양상을 보이며 안구근육은 침범없이 안면근육, 인두나 구개, 경부, 어깨부위 및 호흡근 침범이 흔하다. 이들 환자들은 콜린에스테라이스억제제(cholinesterase inhibitor)에 반응이 대체로 약하며 면역억제 치료를 필요로 한다.¹⁸

MuSK 단백질은 신경근육접합의 연접후막에 있는 “trans-membrane endplate polypeptide”로서 신경근육접합의 기능적 보전과 유지에 관여한다. 운동신경끝에서 분비되는 agrin에 의해 활성화되어 아세틸콜린 수용체, rapsyn, Dok-7 (downstream of tyrosine kinase) 등의 분자 복합체를 형성한다. MuSK 유전자의 knockout mouse는 신경근육접합이 형성되지 않아 치사한다. 또한 항MuSK 항체는 주로 면역글로불린 G4 서브클래스로 구성하고 있어 아세틸콜린 수용체 항체인 면역글로불린G1과 G3와는 달리 보체 활성화를 일으키지

않고, 근육생검에서 아세틸콜린 수용체의 감소가 없고, 흉선 병변이 동반되지 않는다는 점이 아세틸콜린 수용체 양성 중증근육무력증과의 차이점이다.

항 MuSK 항체가 왜 근력저하를 유발하는지는 정확한 면역 병리생리학적 기전은 아직 잘 알려져 있지 않으며, 항MuSK 항체는 운동중판에서 아세틸콜린 수용체 형성(clustering)을 저해하여 기능적인 아세틸콜린 수용체 수를 감소시키는 역할을 할 것으로 추정되고 있으나 정확한 병리학적 작용 기전은 밝혀져 있지 않았다.

(c) 혈청항체음성 전신형 중증근육무력증(아세틸콜린 수용체 항체 음성, 항 MuSK 항체 음성)

아세틸콜린 수용체 항체 및 항MuSK 항체 음성 환자는 면역억제, 혈장교환, 흉선절제술에 잘 반응하며, 근육생검에서도 수용체의 소실이 발견되고, 흉선병변(thymic hyperplasia)도 아세틸콜린 수용체 항체 양성 환자와 비슷하다. 최근에는 아세틸콜린 수용체 음성 및 항 MuSK 항체 음성 환자 혈청에서 아세틸콜린 수용체가 군집된 세포를 이용한 실험결과, 약 66%에서 낮은 친화력의 면역글로불린G (low-affinity IgG) 항체가 양성임을 확인하였고 이 낮은 친화력의 면역글로불린G의 대부분이 보체를 활성화 시킬 수 있는 G1 서브클래스인 것으로 밝혀져 이러한 항체를 중증근육무력증의 중요한 발생기전으로 생각하고 있다.¹⁹

2) 세포성 자가면역(cellular autoimmunity)

중증근육무력증에서 자가항체 생산은 T-cell에 의존되며, 자가항원(self-antigen)에 대한 내성(tolerance)이 상실(break-down)되어 발생하는 것으로 생각한다.²⁰ 아세틸콜린 수용체에 특이적으로 반응하는 CD4+ T-helper cell이 B-cell을 활성화하여 면역글로불린G 항체를 형성한다. 자가항체에 대한 특이적 수용체를 갖는 CD4+ T-helper cell은 APC (antigen-presenting cell, 항원전달세포)과 MHC class II 분자와 연관해서 항체와 반응하여 B-cell를 통해서 항체를 생산한다.

3) 사이토카인(cytokine influences)

사이토카인은 국소적(local) 또는 전신적(systemic) 반응을 조절하는 세포간 신호 (intercellular signal)로서 펩티드(peptide)로 구성되어 있다. 항원 자극으로 활성화된 CD4+ T helper cell에서 분비되어 중증근육무력증의 발병에 중요한 역할을 한다.²⁰ T-helper cell은 분비되는 사이토카인 배열에 따라서 구별할 수 있는데, Th1 cell은 pro-inflammatory cytokine인 interferon- γ , interleukin-2, 그리고 Tumor necrosis factor- α 등을 분비한다. Th2 cell은 anti-inflammatory/regulatory cytokine인 interleukin-4, interleukin-10 등을 분비한다. Th1과 Th2 모

두 B-cell의 증식(proliferation) 및 분화를 유도하는 사이토카인을 분비하여 항체 생산을 유도한다.

4) 흉선의 역할(Role of Thymus)

중증근육무력증 환자의 10%는 흉선종(thymoma), 70%는 흉선비대(thymic hyperplasia)가 동반되고, 흉선을 제거하는 경우에 임상적 호전을 보이는 점으로 보아 흉선이 중증근육무력증의 면역학적 발병에 관련이 있을 것이라 생각하여 왔지만 그 역할은 아직 확실치 않다.^{20,21} 흉선비대를 갖는 중증근육무력증 환자의 흉선수질(medulla)에는 아세틸콜린 수용체를 표현하는 유사근육세포(myoid cells)의 수가 증가되어 있고 그 주위에는 항원전달세포(antigen presenting cells: APC) 중 하나인 가지세포(dendritic cell)가 존재하며, 또한 흉선종의 상피종양세포에는 아세틸콜린 수용체와 비슷한 항원과 titin, ryanodine과 비슷한 항원이 다수 발현하여 이것이 자가항원으로 작용, T cell이 활성화하고 B cell이 아세틸콜린 자가항체를 생산하여 중증근육무력증이 발생하는 것으로 추정된다.

4. 근육무력증후군 (Lambert-Eaton Myasthenic syndrome: LEMS)

근육무력증후군은 자가면역기전에 의한 연결전 신경근육 접합의 전도장애로서 악성종양, 특히 small cell lung cancer (SCLC)에서 신생물말림증후군(paraneoplastic syndrome)으로 나타나는 경우가 많다.²² 이 질병은 신경말단에 위치하는 전압작동 칼슘통로(voltage gate calcium channel, VGCC)에 대한 항체에 의해 칼슘흡수(calcium uptake)가 되지 않아서 아세틸콜린의 분비가 감소하기 때문에 근력약화 등의 증상을 보이는 질환이다. 임상특징은 근위부 근력저하, 피로감, 및 건반사 저하와 함께 발한장애, 배뇨장애, 발기부전 및 기립성 저혈압 등의 자율신경이상을 보인다.²³ 약 85%의 환자에서 P/Q-type VGCC에 대한 항체가 혈청에서 측정된다. 이것은 SCLC 세포에는 P/Q-type VGCC단백이 많이 발현되어 있어 면역을 자극하여 VGCC에 대한 항체를 생산하는 것으로 생각된다. 그러나 SCLC에 동반하지 않는 근육무력증후군 환자에서도 이 항체가 발견되는데 이것은 자가항체에 대한 내성(tolerance)의 변화에 의한 것으로 생각하고 있다.

결론

신경근육접합은 신경과 근육사이의 시냅스를 이루는 복잡한 구조로 중추신경계와 다르게 면역학적 반응으로 공격받기 쉬운 구조로 되어 있어 다양한 자가면역학적 질환이

발생할 수 있다. 그 대표적인 질환인 중증근육무력증과 근육무력증후군의 면역학적 발생기전에 대한 이해가 증대되고 새로운 연구결과가 밝혀짐에 따라 이에 대한 주목이 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- Ruff RL. Neurophysiology of the neuromuscular junction: overview. *Ann N Y Acad Sci* 2003;998:1-10.
- Vincent A. Autoimmune disorders of the neuromuscular junction. *Neurol India* 2008;56:305-313.
- Boonyapisit K, Kaminski HJ, Ruff RL. Disorders of neuromuscular junction ion channels. *Am J Med* 1999;106:97-113.
- Stanley EF. Presynaptic calcium channels and the transmitter release mechanism. *Ann N Y Acad Sci* 1993;681:368-372.
- Wood SJ, Slater CR. Safety factor at the neuromuscular junction. *Prog Neurobiol* 2001;64:393-429.
- Lindstrom JM. Acetylcholine receptors and myasthenia. *Muscle Nerve* 2000;23:453-477.
- Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology* 1976;26:1054-1059.
- Engel AG, Lambert EH, Howard FM. Immune complexes (IgG and C3) at the motor end-plate in myasthenia gravis: ultrastructural and light microscopic localization and electrophysiologic correlations. *Mayo Clin Proc* 1977;52:267-280.
- Toyka KV, Brachman DB, Pestronk A, Kao I. Myasthenia gravis: passive transfer from man to mouse. *Science* 1975;190:397-399.
- Pinching AJ, Peters DK. Remission of myasthenia gravis following plasma-exchange. *Lancet* 1976;2:1373-1376.
- Patrick J, Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science* 1973;180:871-872.
- Compston DA, Vincent A, Newsom-Davis J, Batchelor JR. Clinical, pathological, HLA antigen and immunological evidence for disease heterogeneity in myasthenia gravis. *Brain* 1980;103:579-601.
- Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 2009;8:475-490.
- Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 2001;7:365-368.
- Drachman DB, Angus CW, Adams RN, Kao I. Effect of myasthenic patients' immunoglobulin on acetylcholine receptor turnover: selectivity of degradation process. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1978; 75:3422-3426.
- Vincent A, Newsom-Davis J, Newton P, Beck N. Acetylcholine receptor antibody and clinical response to thymectomy in myasthenia gravis. *Neurology* 1983;33:1276-1282.
- Mossman S, Vincent A, Newsom-Davis J. Myasthenia gravis without acetylcholine-receptor antibody: a distinct disease entity. *Lancet* 1986;1:116-119.
- Muppidi S, Wolfe GI. Muscle-Specific Receptor Tyrosine Kinase Antibody-Positive and Seronegative Myasthenia Gravis. *Front Neurol Neurosci* 2009;26:109-119.

19. Leite MI, Jacob S, Viegas S, Cossins J, Clover L, Morgan BP, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis. *Brain* 2008;131:1940-1952.
20. Conti-Fine BM, Kaminski HJ. Autoimmune neuromuscular transmission disorders: myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Continuum*. Vol. 7, 2001;56-93.
21. Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. *Lancet* 2001;357:2122-2128.
22. Lang B, Vincent A. Autoimmune disorders of the neuromuscular junction. *Curr Opin Pharmacol* 2009.
23. Weimer MB, Wong J. Lambert-eaton myasthenic syndrome. *Curr Treat Options Neurol* 2009;11:77-84.