



## Tinjauan Kepustakaan

# Profil Serologi Myasthenia Gravis: Tinjauan Atas Tipe, Karakteristik, dan Relevansi Klinis Autoantibodi

## *Serological Profiles In Myasthenia Gravis: A Review of Antibody Types, Characteristics, and Clinical Correlations*

Ahmad Asmedi<sup>1,2</sup>, Halwan Fuad Bayuangga<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada / KSM Saraf RS Sardjito, Yogyakarta, Indonesia

<sup>2</sup>KSM Saraf RS Dr. Sardjito, Yogyakarta, Indonesia

Korespondensi ditujukan kepada Halwan Fuad Bayuangga; [halwan\\_bayuangga@mail.ugm.ac.id](mailto:halwan_bayuangga@mail.ugm.ac.id)

Hak Cipta © 2025, Halwan Fuad Bayuangga dkk. Ini adalah artikel akses terbuka yang didistribusikan di bawah Creative Commons Attribution License, yang mengizinkan penggunaan, distribusi, dan reproduksi tanpa batas dalam media apa pun, asalkan karya aslinya dikutip dengan benar.

### ABSTRACT

*Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disorder of the neuromuscular junction characterized by muscle weakness and fatigability. Understanding the serological profile of MG is key to accurate diagnosis and management. This literature review discusses the types and characteristics of autoantibodies in MG and their clinical relevance. Autoantibodies against the acetylcholine receptor (Anti-AChR) are the most common, found in the majority of generalized MG cases, and their pathogenesis involves antigenic modulation, ligand blockade, and complement activation. This subtype has a strong correlation with thymic abnormalities such as hyperplasia and thymoma. Autoantibodies against MuSK and LRP4 define other MG subtypes with distinct clinical phenotype, MuSK-MG often presents with severe bulbar symptoms, while LRP4-MG tends to be milder. A recommended diagnostic approach is algorithmic, starting with Anti-AChR testing, followed by Anti-MuSK and Anti-LRP4 in seronegative cases. Mapping this serological profile enables neurologists to achieve a precise diagnosis, predict disease course, and determine personalized therapy strategies, including the choice of immunomodulators and evaluation for thymectomy. Thus, serological classification has become the foundation of a precision neurology approach in managing myasthenia gravis.*

**Keywords:** Anti-AChR, Anti-LRP4, Anti-MuSK, Myasthenia gravis, Thymoma

### ABSTRAK

Myasthenia gravis (MG) adalah penyakit autoimun pada persambungan neuromuskular yang ditandai dengan kelemahan otot dan fatikabilitas. Pemahaman mengenai profil serologi MG merupakan kunci diagnosis dan tata laksana yang tepat. Tinjauan pustaka ini membahas tipe dan karakteristik autoantibodi pada MG serta relevansi klinisnya. Autoantibodi terhadap reseptor asetilkolin (Anti-AChR) adalah yang paling umum, ditemukan pada sebagian besar MG generalisata, dan patogenesisnya melibatkan modulasi antigen, blokade ligan, serta aktivasi komplemen. Subtipe ini memiliki korelasi kuat dengan kelainan timus seperti hiperplasia dan timoma. Autoantibodi terhadap MuSK dan LRP4 mendefinisikan subtipe MG lainnya dengan fenotipe klinis yang khas. MG-MuSK sering menunjukkan gejala bulbar berat, sedangkan MG-LRP4 cenderung lebih ringan. Pendekatan diagnostik yang dianjurkan adalah algoritmik, dimulai dari pemeriksaan Anti-AChR, diikuti Anti-MuSK dan Anti-LRP4 pada kasus seronegatif. Pemetaan profil serologi ini memungkinkan neurolog untuk melakukan diagnosis yang presisi, memprediksi perjalanan penyakit, dan menentukan strategi terapi yang personal, termasuk pemilihan imunomodulator dan evaluasi untuk timektomi. Dengan demikian, klasifikasi serologi telah menjadi fondasi dari pendekatan neurologi presisi dalam menangani myasthenia gravis.

**Kata Kunci:** Anti-AChR, Anti-LRP4, Anti-MuSK, Myasthenia gravis, Timoma

## 1. Pendahuluan

Myasthenia gravis (MG) adalah suatu penyakit autoimun yang menyerang persambungan neuromuskular (*neuromuscular junction*, NMJ), ditandai dengan kelemahan otot yang fluktuatif dan fatikabilitas. Patogenesis utama MG melibatkan pembentukan autoantibodi yang menyerang komponen-komponen kunci pada membran pascasinaps motorik, yang mengganggu transmisi sinyal saraf ke otot.<sup>[1]</sup> Sejak ditemukannya antibodi terhadap reseptor asetilkolin (AChR) pada tahun 1970-an, pemahaman mengenai

landasan imunologis MG telah berkembang pesat.<sup>[2]</sup>

Identifikasi dan karakterisasi autoantibodi tidak hanya berperan sentral dalam menegakkan diagnosis, tetapi juga memiliki implikasi prognostik dan terapeutik yang signifikan. Berdasarkan profil serologinya, MG dapat diklasifikasikan menjadi beberapa subtipe yang memiliki karakteristik klinis, respons terapi, dan prognosis yang berbeda. Artikel tinjauan pustaka ini bertujuan untuk menguraikan secara komprehensif berbagai tipe dan karakteristik serologi pada MG, serta relevansinya dalam tata laksana klinis.

## 2. Pembahasan

### Klasifikasi Serologi Myasthenia Gravis

Secara garis besar, MG dapat dibagi berdasarkan ada atau tidaknya autoantibodi yang terdeteksi. Sekitar 85-90% pasien dengan MG generalisata memiliki autoantibodi yang dapat diidentifikasi.<sup>[3]</sup> Sisanya, yang sebelumnya disebut sebagai "seronegatif MG", kini diketahui bahwa sebagian besar memiliki antibodi terhadap *musk-specific tyrosine kinase* (MuSK) atau *low-density lipoprotein receptor-related protein 4* (LRP4).<sup>[3]</sup>

### Autoantibodi terhadap Reseptor Asetilkolin (Anti-AChR)

Autoantibodi terhadap reseptor asetilkolin (Anti-AChR) merupakan autoantibodi yang paling sering ditemukan dan menjadi penanda serologi utama pada MG, terdeteksi pada sekitar 80-85% pasien dengan MG generalisata dan 50% pasien dengan MG okular.<sup>[1]</sup> Secara patogenik, autoantibodi ini memicu disfungsi NMJ melalui tiga mekanisme yang saling berkaitan. Pertama, mekanisme modulasi antigenik di mana pengikatan antibodi menyebabkan *cross-linking* reseptor, sehingga memicu internalisasi dan degradasi AChR di dalam lisosom, yang pada akhirnya menurunkan densitas AChR secara signifikan di membran pascasinaps.<sup>[4]</sup> Kedua, sebagian antibodi dapat secara langsung memblokir ikatan antara asetilkolin dengan situs pengikatannya pada reseptor, sehingga menghambat transmisi sinyal saraf secara fisiologis.<sup>[5]</sup> Ketiga, dan yang paling merusak, kompleks antigen-antibodi yang terbentuk akan mengaktifkan kaskade komplemen, memicu pembentukan *membrane attack complex* (MAC) yang melisis dan merusak membran pascasinaps serta semakin memperburuk hilangnya lipatan postsinaptik dan reseptor yang fungsional.<sup>[6]</sup> Dari segi karakteristik klinis, pasien dengan Anti-AChR positif umumnya menunjukkan respon yang baik terhadap terapi inhibitor kolinesterase dan imunosupresan konvensional.<sup>[3,7]</sup> Subtipe ini juga memiliki korelasi yang kuat dengan kelainan timus, dimana hingga 15% pasien ditemukan mengidap timoma dan lebih dari 50% menunjukkan hiperplasia timus, sehingga pemeriksaan pencitraan toraks merupakan langkah wajib pada kelompok pasien ini.<sup>[8]</sup>

### Autoantibodi terhadap *Musk-specific Tyrosine Kinase* (Anti-MuSK)

Ditemukan pada sekitar 1-4% dari semua pasien MG dan sekitar 40-50% dari pasien MG seronegatif untuk Anti-AChR.<sup>[9,10]</sup> Berbeda dengan Anti-AChR, antibodi Anti-MuSK terutama adalah subtipe IgG4, yang tidak mengaktifkan komplemen. IgG4 bersifat bivalen dan dapat mengalami pertukaran lengan *fragment antigen-binding* (Fab), menghasilkan antibodi bispesifik yang menghambat interaksi protein.<sup>[11]</sup> Anti-MuSK mengganggu fungsi MuSK, sebuah protein kinase yang penting untuk pembentukan kluster dan pemeliharaan AChR selama perkembangan dan homeostasis NMJ.<sup>[12]</sup> MG dengan Anti-MuSK memiliki fenotipe klinis yang khas. Pasien sering menunjukkan kelemahan otot bulbar dan pernapasan yang dominan dan berat, dengan atrofi otot lidah.<sup>[3]</sup> Kelemahan okular mungkin kurang menonjol.<sup>[3]</sup> Terkadang, respon terhadap inhibitor kolinesterase buruk atau bahkan menimbulkan efek samping.<sup>[13]</sup> Pasien cenderung memberikan respon yang dramatis terhadap terapi imunomodulator seperti rituximab yang menarget sel B dan terapi plasmaferesis atau *intravenous immunoglobulin* (IVIG).<sup>[14]</sup>

### Autoantibodi terhadap *Low-density Lipoprotein Receptor-related Protein 4* (Anti-LRP4)

Ditemukan pada sekitar 1-2% dari semua pasien MG dan sekitar 7-33% dari pasien MG seronegatif untuk Anti-AChR dan Anti-MuSK.<sup>[15]</sup> LRP4 berfungsi sebagai reseptor untuk agrin, sebuah protein yang dilepaskan dari terminal saraf motorik.<sup>[16]</sup> Ikatan agrin-LRP4 mengaktifkan MuSK, yang memulai kaskade sinyal untuk pembentukan kluster AChR pada membran pascasinaps.<sup>[16]</sup> Autoantibodi Anti-LRP4 (terutama IgG1) menghambat ikatan ini, mengganggu formasi dan pemeliharaan

NMJ.<sup>[17]</sup> Fenotipe klinis pasien dengan Anti-LRP4 umumnya lebih ringan dibandingkan dengan Anti-AChR atau Anti-MuSK.<sup>[18]</sup> Presentasinya bisa bervariasi, dari MG okular hingga generalisata ringan.<sup>[18]</sup> Respon terhadap pengobatan standar umumnya baik.<sup>[7]</sup>

### Autoantibodi Lainnya dan Status Seronegatif

Penelitian terbaru mengungkap peran dari beberapa autoantibodi lainnya yang lebih jarang, sekaligus mendefinisikan ulang konsep "status seronegatif". Antibodi terhadap agrin, suatu protein yang disekresikan oleh terminal saraf motorik dan esensial untuk pembentukan dan pemeliharaan NMJ, telah diidentifikasi pada sebagian kecil pasien yang sebelumnya dikategorikan seronegatif.<sup>[19]</sup> Meskipun prevalensinya rendah (kurang dari 1%), keberadaan anti-agrin memperkuat bukti bahwa gangguan pada jalur pensinyalan LRP4-MuSK-agrin merupakan tema patogenik sentral dalam subset MG.<sup>[20]</sup> Selain itu, autoantibodi terhadap protein presinaptik seperti *collagen-like tail subunit of asymmetric acetylcholinesterase* (CoIQ) juga telah dilaporkan, yang dapat mengganggu organisasi asetilkolinesterase pada celah sinaptik dan memperberat kelemahan otot.<sup>[21]</sup> Sementara itu, antibodi penanda seperti anti-titin dan *anti-ryanodine receptor* (RyR), meskipun tidak dianggap patogenik, tetap memegang nilai prognostik yang penting.<sup>[22]</sup> Keberadaannya sering dikaitkan dengan timoma, onset penyakit pada usia lanjut, dan perjalanan penyakit yang lebih berat, sehingga dapat berfungsi sebagai penanda biologis untuk stratifikasi pasien.<sup>[22]</sup>

Berkat penemuan antibodi-antibodi baru ini, istilah "seronegatif" kini telah menyempit maknanya. Saat ini, status seronegatif sejati atau "*triple seronegative*" mengacu pada pasien yang negatif untuk anti-AChR, anti-MuSK, dan anti-LRP4. Pada kelompok ini, diagnosis tetap dapat ditegakkan berdasarkan gambaran klinis yang khas, didukung oleh bukti elektrofisiologis yang objektif, dan respons yang baik terhadap terapi. Beberapa hipotesis diajukan untuk menjelaskan status seronegatif ini, termasuk adanya autoantibodi yang berikatan dengan antigen konformasional yang tidak terdeteksi dalam uji berbasis sel terstandar, titer antibodi yang fluktuatif dan berada di bawah batas deteksi uji komersial, atau keterlibatan patomekanisme yang dimediasi terutama oleh sel T.<sup>[7]</sup> Dengan demikian, penelitian di masa depan yang berfokus pada pasien *triple seronegative*, dengan menggunakan teknik yang lebih sensitif seperti *cell-based assay* yang telah dimodifikasi atau pendekatan proteomik untuk menemukan antigen baru, diharapkan dapat semakin menyempurnakan klasifikasi dan tata laksana MG, sehingga pada akhirnya semua pasien dapat mendapatkan diagnosis yang presisi.

### Peran Timus dan Timoma dalam Patogenesis Myasthenia Gravis

Kelenjar timus, sebagai pusat maturasi dan toleransi sel T, memegang peran sentral dalam patogenesis MG, khususnya pada subtipe yang dikaitkan dengan autoantibodi Anti-AChR. Gangguan pada toleransi imunologis di dalam timus terhadap komponen *self*, seperti subunit alfa dari reseptor asetilkolin (AChR), merupakan langkah kunci dalam memicu autoimunitas. Pada sekitar 50-60% pasien MG Anti-AChR positif, ditemukan kondisi hiperplasia timus, yang ditandai dengan adanya pusat germinal (*germinal centers*) yang berisi sel-sel B dewasa.<sup>[8]</sup> Struktur ini berfungsi sebagai lokasi produksi autoantibodi Anti-AChR, di mana presentasi antigen AChR oleh sel epitel timus dan sel dendritik kepada sel T auto-reaktif mengaktifkan kaskade imun yang akhirnya mendorong diferensiasi sel B menjadi sel plasma penghasil antibody.<sup>[8]</sup> Lebih lanjut, pada sekitar 10-15% pasien, ditemukan tumor timus atau timoma.<sup>[8]</sup> Lesi ini tidak hanya bersifat neoplastik tetapi juga secara aktif menginduksi autoimunitas. Sel-sel epitel timoma secara abnormal menyajikan berbagai antigen *self*, termasuk epitop AChR, yang menyebabkan generasi sel T auto-reaktif yang kemudian bermigrasi ke perifer dan mendorong produksi autoantibodi.<sup>[8]</sup> Keberadaan timoma sering dikaitkan dengan profil serologi yang lebih kompleks, termasuk tingginya prevalensi antibodi penanda seperti Anti-Titin

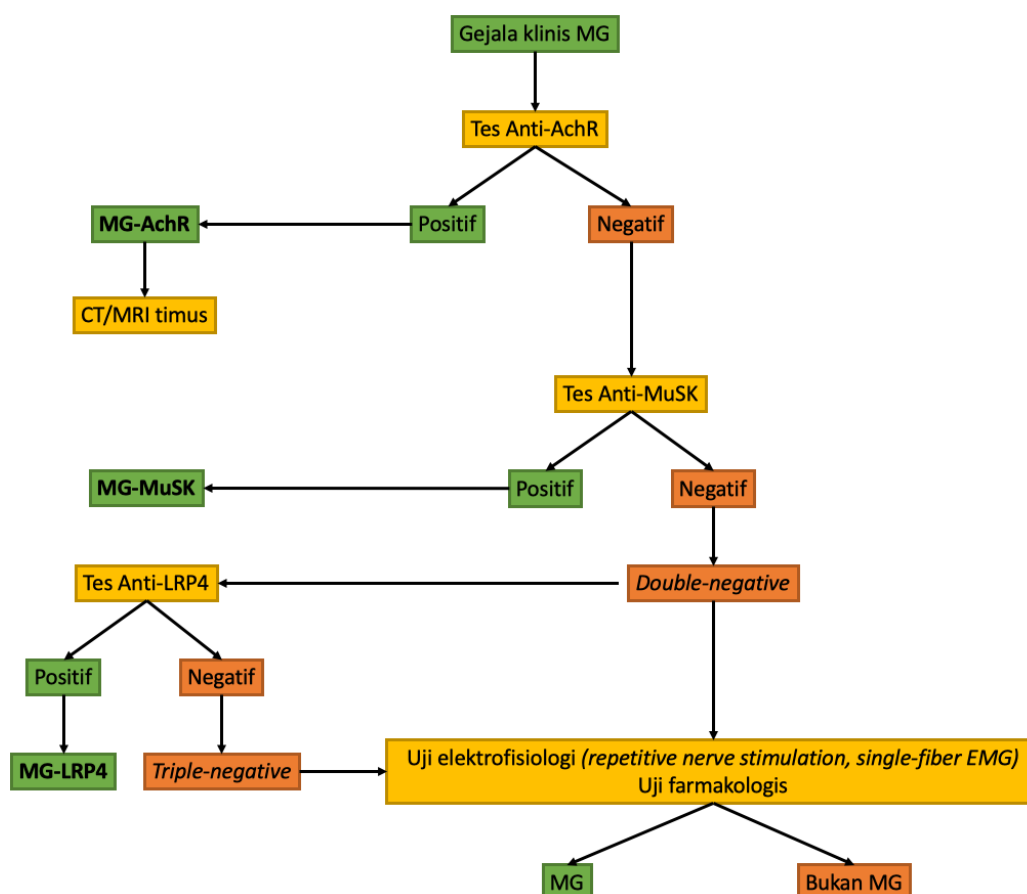
dan Anti-RyR, serta perjalanan penyakit yang cenderung lebih berat.<sup>[22]</sup> Penting untuk ditekankan bahwa hubungan patogenetik yang erat ini hampir eksklusif untuk sub tipe Anti-AChR, sementara pasien dengan antibodi Anti-MuSK atau Anti-LRP4 umumnya tidak menunjukkan kelainan timus yang signifikan.<sup>[23]</sup> Oleh karena itu, konfirmasi serologis terhadap Anti-AChR tidak hanya menegaskan diagnosis tetapi juga menjadi indikasi klinis yang kuat untuk melakukan evaluasi radiologis toraks guna mendeteksi adanya timoma, di mana timektomi kemudian menjadi bagian integral dari tata laksana.

#### Algoritma Deteksi Antibodi pada Pasien dengan Dugaan Klinis Myasthenia Gravis

Pendekatan diagnostik serologi pada pasien dengan dugaan MG harus dilakukan secara bertingkat dan sistematis untuk memastikan diagnosis serta mengidentifikasi sub tipe penyakit secara akurat (Gambar 1). Gambar mengilustrasikan pendekatan bertahap dalam pemeriksaan serologi. Pemeriksaan dimulai dengan antibodi anti-AChR. Hasil positif mengkonfirmasi diagnosis dan dievaluasi lebih lanjut untuk deteksi timoma. Jika negatif, algoritma dilanjutkan dengan pemeriksaan anti-MuSK, kemudian anti-LRP4 (bergantung pada ketersediaan sumber daya). Pasien yang negatif untuk ketiga antibodi tersebut (*triple seronegative*), diagnosis ditegakkan berdasarkan temuan klinis dan elektrofisiologis, serta respons terhadap terapi. Pemeriksaan Anti-Titin dan Anti-RyR dapat dilakukan pada setiap tahapan sebagai penanda timoma atau agresifitas penyakit. Langkah pertama dan terpenting adalah pemeriksaan antibodi terhadap reseptor asetilkolin (Anti-AChR), yang merupakan penanda serologi paling umum dengan sensitivitas tertinggi, terutama untuk MG generalisata. Positivitas Anti-AChR mengkonfirmasi diagnosis MG, dan pada tahap ini, evaluasi lebih lanjut untuk mendeteksi

adanya timoma, terutama pada pasien usia muda atau dengan titer Anti-Titin yang tinggi, menjadi sangat relevan. Namun, apabila hasil pemeriksaan Anti-AChR negatif, sementara dugaan klinis tetap kuat, maka algoritma dilanjutkan ke tahap kedua dengan memeriksa antibodi terhadap *musk-specific tyrosine kinase* (Anti-MuSK). Deteksi Anti-MuSK yang positif menegaskan diagnosis MG dengan fenotipe klinis yang khas, yang sering kali didominasi oleh kelemahan otot bulbar dan respiratorik yang berat, serta memiliki implikasi terapeutik yang spesifik seperti respons yang kurang optimal terhadap inhibitor kolinesterase namun sangat baik terhadap rituximab.

Untuk pasien yang hasilnya negatif baik untuk Anti-AChR maupun Anti-MuSK (*double seronegative*), pemeriksaan tahap ketiga terhadap antibodi anti-LRP4 merupakan langkah logis berikutnya. Positivitas Anti-LRP4 mengkonfirmasi subkelompok MG lainnya yang umumnya memiliki manifestasi klinis yang lebih ringan. Apabila ketiga pemeriksaan antibodi ini (Anti-AChR, MuSK, dan LRP4) memberikan hasil negatif, pasien dikategorikan sebagai MG *triple seronegative*. Dalam situasi ini, penegakan diagnosis sangat bergantung pada penilaian klinis yang teliti, didukung oleh temuan elektrofisiologis yang khas seperti peningkatan *jitter* pada *single-fiber EMG* atau dekremen pada *repetitive nerve stimulation* (RNS), serta respon terapeutik yang positif terhadap piridostigmin. Di seluruh tahapan ini, pemeriksaan antibodi penanda seperti Anti-Titin dan Anti-RyR dapat berperan sebagai alat penunjang untuk memperkuat kecurigaan adanya timoma atau untuk memperkirakan perjalanan penyakit yang lebih agresif, meskipun nilainya tidak sebagai alat diagnostik primer. Dengan mengikuti algoritma yang terstruktur ini, neurolog dapat menegaskan diagnosis dengan presisi, mengklasifikasikan sub tipe MG secara akurat, dan pada akhirnya merencanakan tata laksana yang personal dan efektif.



Gambar 1. Algoritme Deteksi Antibodi pada Pasien dengan Dugaan Klinis Myasthenia Gravis.

MG: myasthenia gravis; AchR: reseptor asetilkolin; MuSK: *musk-specific tyrosine kinase*; anti-LRP4: *low-density lipoprotein receptor-related protein 4*; CT: *computed tomography*; MRI: *magnetic resonance imaging*.

### 3. Kesimpulan

Berdasarkan tinjauan pustaka ini, dapat disimpulkan bahwa pemahaman mengenai profil serologi MG telah berkembang jauh melampaui deteksi antibodi anti-reseptor asetilkolin (Anti-AChR). MG merupakan penyakit yang heterogen, yang secara serologi dapat diklasifikasikan ke dalam beberapa sub tipe dengan karakteristik patofisiologis dan klinis yang unik. Autoantibodi Anti-AChR, yang bekerja melalui mekanisme modulasi antigen, blokade ligan, dan aktivasi komplemen, tetap menjadi penanda yang paling umum dan memiliki hubungan patogenetik yang erat dengan kelainan timus, termasuk hiperplasia dan timoma. Penemuan autoantibodi terhadap MuSK dan LRP4 telah berhasil mendiagnosis sebagian besar kasus yang sebelumnya dikategorikan sebagai "seronegatif", di mana masing-masing menampilkan fenotipe klinis yang khas: MG-MuSK dengan dominasi gejala bulbar-respiratorik yang berat dan MG-LRP4 yang cenderung lebih ringan.

Kerangka kerja diagnostik yang efektif memerlukan pendekatan algoritmik yang sistematis, dimulai dari pemeriksaan Anti-AChR, diikuti oleh Anti-MuSK dan Anti-LRP4 pada kasus seronegatif, serta mempertimbangkan peran antibodi penanda seperti Anti-Titin. Pendekatan ini tidak hanya menegaskan diagnosis tetapi juga langsung mengarah pada evaluasi lebih lanjut (seperti pencitraan toraks untuk menyingkirkan timoma pada pasien Anti-AChR positif) dan menginformasikan strategi terapi yang personal. Pemetaan profil serologi pasien dengan demikian merupakan fondasi dari tatalaksana presisi dalam menangani MG, yang memungkinkan prediksi perjalanan penyakit, pemilihan terapi yang lebih tepat, dan pemantauan hasil yang lebih baik. Penelitian di masa depan yang berfokus pada antigen baru dan peningkatan sensitivitas uji diagnostik akan terus menyempurnakan klasifikasi dan penatalaksanaan penyakit ini.

### 4. Daftar Pustaka

- [1] Gilhus NE. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med*. 2016;375(26):2570-2581.
- [2] Patrick J, Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science*. 1973;180(4088):871-872.
- [3] Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol*. 2015;14(10):1023-1036.
- [4] Kordas G, Lagoumintzis G, Sideris S, Poulas K, Tzartos SJ. Direct proof of the in vivo pathogenic role of the AChR autoantibodies from myasthenia gravis patients. *PLoS One*. 2014;9(9):e108327.
- [5] Hara H, Hayashi K, Ohta K, Itoh N, Nishitani H, Ohta M. Detection and characterization of blocking-type anti-acetylcholine receptor antibodies in sera from patients with myasthenia gravis. *Clin Chem*. 1993;39(10):2053-2057.
- [6] Tüzün E, Christodoss P. Complement associated pathogenic mechanisms in myasthenia gravis. *Autoimmun Rev*. 2013;12(9):904-911.
- [7] Hong Y, Zisimopoulou P, Trakas N, Karagiorgou K, Stergiou C, Skeie GO, dkk. Multiple antibody detection in "seronegative" myasthenia gravis patients. *Eur J Neurol*. 2017;24(6):844-850.
- [8] Marx A, Pfister F, Schalke B, Saruhan-Direskeneli G, Melms A, Ströbel P. The different roles of the thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes. *Autoimmun Rev*. 2013;12(9):875-884.
- [9] Zisimopoulou P, Brenner T, Trakas N, Tzartos SJ. Serological diagnostics in myasthenia gravis based on novel assays and recently identified antigens. *Autoimmun Rev*. 2013;12(9):924-930.
- [10] 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(3):365-368.
- [11] Konecny I, Stevens JAA, De Rosa A, Huda S, Huijbers MG, Saxena A, dkk. IgG4 autoantibodies against muscle-specific kinase undergo Fab-arm exchange in myasthenia gravis patients. *J Autoimmun*. 2017;77:104-115.
- [12] Huijbers MG, Zhang W, Klooster R, Niks EH, Friese MB, Straasheijm KR, dkk. MuSK IgG4 autoantibodies cause myasthenia gravis by inhibiting binding between MuSK and Lrp4. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(51):20783-20788.
- [13] Evoli A, Padua L. Diagnosis and therapy of myasthenia gravis with antibodies to muscle-specific kinase. *Autoimmun Rev*. 2013;12(9):931-935.
- [14] Tandan R, Hehir MK, Waheed W, Howard DB. Rituximab treatment of myasthenia gravis: A systematic review. *Muscle Nerve*. 2017;56(2):185-196.
- [15] Zisimopoulou P, Evangelakou P, Tzartos J, Lazaridis K, Zouvelou V, Mantegazza R, dkk. A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis. *J Autoimmun*. 2014;52:139-145.
- [16] Kim N, Stiegler AL, Cameron TO, Hallock PT, Gomez AM, Huang JH, dkk. Lrp4 is a receptor for Agrin and forms a complex with MuSK. *Cell*. 2008;135(2):334-342.
- [17] Shen C, Lu Y, Zhang B, Figueiredo D, Bean J, Jung J, dkk. Antibodies against low-density lipoprotein receptor-related protein 4 induce myasthenia gravis. *J Clin Invest*. 2013;123(12):5190-5202.
- [18] Andersen JB, Gilhus NE, Sanders DB. Factors affecting outcome in myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2016;54(6):1041-1049.
- [19] Gasperi C, Melms A, Schoser B, Zhang Y, Meltoranta J, Risson V, dkk. Anti-agrin autoantibodies in myasthenia gravis. *Neurology*. 2014;82(22):1976-1983.
- [20] Yan M, Liu Z, Fei E, Chen W, Lai X, Luo B, dkk. Induction of Anti-agrin Antibodies Causes Myasthenia Gravis in Mice. *Neuroscience*. 2018;373:113-121.
- [21] Lazaridis K, Tzartos SJ. Myasthenia Gravis: Autoantibody Specificities and Their Role in MG Management. *Front Neurol*. 2020;11:596981.
- [22] Romi F, Hong Y, Gilhus NE. Pathophysiology and immunological profile of myasthenia gravis and its subgroups. *Curr Opin Immunol*. 2017;49:9-13.
- [23] Leite MI, Ströbel P, Jones M, Jones M, Micklem K, Moritz R, dkk. Fewer thymic changes in MuSK antibody-positive than in MuSK antibody-negative MG. *Ann Neurol*. 2005;57(3):444-448.