

AChR-séropozitívna myasténia gravis po tymektómii pre hyperpláziu týmusu s novozisteným atypickým tymómom – kazuistika

Bettina Renczsová, Ivan Martinka, Peter Špalek

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

Myasténia gravis (MG) je zriedkavé, autoimunitné podmienené ochorenie nervovo-svalového spojenia. Kľúčovú úlohu v patogenéze zohrávajú protilátky, ktoré interferujú so štruktúrami a funkciami nervovo-svalového spojenia. Prejavuje sa patologickou unaviteľnosťou a svalovou slabosťou, ktorá môže postihovať rôzne svalové skupiny. Hyperplázia týmusu sa vyskytuje predovšetkým u early-onset séropozitívnej MG, anti-LRP4 pozitívnej MG, ale aj u séronegatívnych foriem^(1,2). Jedným z podtypov ochorenia je MG asociovaná s tymómom. Tymómy predstavujú 0,2 % až 1,5 % všetkých malignít⁽³⁾. V prípade dôkazu prítomnosti tymómu je zvyčajne v spolupráci s onkológom a hrudným chirurgom indikovaná resekcia. Kazuistika rozoberá zriedkavý prípad pacientky po tymektómii pre hyperpláziu týmusu s novozisteným atypickým tymómom.

V našej práci popisujeme kazuistiku pacientky s generalizovanou MG, s pozitívitou protilátok proti acetylcholínovým receptorom (anti-AChR), ktorá mala realizovanú tymektómiu. V histologickom obraze bola prítomná folikulárna hyperplázia týmusu. O 14 rokov neskôr mala diagnostikovaný expanzívny proces v mediastíne, histologicky bol zo vzorky odobratej cestou videotorakoskopie zistený tymóm B3.

Kľúčové slová: myasténia gravis, folikulárna hyperplázia týmusu, tymóm, tymektómia

AChR-positive myasthenia gravis after thymectomy for thymic follicular hyperplasia with newly diagnosed thymoma – case report

Myasthenia gravis (MG) is a rare, autoimmune disorder affecting the neuromuscular junction. Key role in the pathogenesis is played by antibodies, which interfere with the structures and functionalities of the neuromuscular junction. Patients usually experience pathological fatigue and muscle weakness in multiple muscle groups. Follicular thymic hyperplasia is associated mainly with early-onset seropositive MG, anti-LRP4 positive MG, but also with seronegative forms. MG associated with thymoma is considered a separate subgroup. Thymomas represent 0,2% to 1,5% of all malignancies. Treatment of thymomas requires the cooperation of oncologists and thoracic surgeons, usually resection is advised. This case report presents a patient with AChR-seropositive MG who underwent a thymectomy, histological results confirmed the diagnosis of follicular thymic hyperplasia. After 14 years a new mediastinal mass was discovered, the patient underwent a video-thoracoscopic biopsy and the results showed thymoma type B3.

Keywords: myasthenia gravis, follicular thymic hyperplasia, thymoma, thymectomy

Neurológia 2024; 19 (2): 116-120

Úvod

Myasténia gravis (MG) je autoimunitné ochorenie nervovo-svalového spojenia vyvolané protilátkami, ktoré interferujú so štruktúrami a funkciami postsynaptickej časti nervovo-svalového spojenia. Klinicky sa manifestuje patologickou únavnosťou a svalovou slabosťou, ktorá môže postihovať rôzne svalové skupiny. Typické pre MG je kolísanie intenzity slabosti počas dňa, zvýraznenie slabosti po svalovej záťaži, zlepšenie po oddychu a rezponzivita na liečbu inhibítormi acetylcholínesterázy^(1,2). Imunopatogeneticky je definovaných 6 typov MG, ktoré sa odlišujú typom protilátok, patológiou týmusu, klinickým prejavom a reakciou na liečbu. V **tabuľke 1** uvádzame základné podtypy ochorenia podľa imunopatogenézy⁽⁴⁾.

Klinické prejavy ochorenia sú veľmi heterogénne, postihnutý môže byť ktorýkoľvek sval v tele, avšak najčastejším prvým príznakom je postihnutie okohybných svalov a m. levator palpebrae

superioris. Medzi príznaky postihnúť týchto svalov patrí rozmazané a dvojité videnie, asymetrická ptóza mihalnice. Príznaky sa zhoršujú oslnením aj dlhotrvajúcim namáhaním očí. U pacienta s MG sa môže vyskytnúť slabosť bulbárneho svalstva s poruchami artikulácie, fonácie, pohybov jazyka a prehĺtania. Vyskytnúť sa môže slabosť mimického aj žuvacieho svalstva a taktiež končatinového. K život ohrozujúcim príznakom patrí slabosť bránice a akcesórnych dýchacích svalov^(1,5,6,7). V rámci diagnostiky ochorenia je kľúčovou najmä detailná anamnéza a neurologické, resp. myologické vyšetrenie s cieľným pátraním po svalovej slabosti (aj latentnej) konkrétnych svalových skupín. Pri klinickom vyšetrení využívame statické (výdrž) aj dynamické (opakované pohyby) záťažové testy ako je Simpsonov test, Gorelickov príznak, Seemanova skúška, Trendelenburgov príznak. V ďalšom kroku obvykle pristupujeme k reparačnému farmakologickému testu podaním 1 amp (0,5 mg) neostigminu

Tabuľka 1. Základné podtypy myastenie gravis

| Názov formy MG a výskyt v % | Autoprotilátky | Vek pri vzniku | Patológia týmusu | Imunopatogenéza | Reakcia na liečbu |
|------------------------------------|-----------------------|--|---------------------------------------|--|---|
| Early-onset AChR pozitívna 25–30 % | + proti AChR | < 45 rokov | hyperplázia týmusu | predominantne intratýmusová | IACHE++ TE+ IS++ PE++ IVIG+++ |
| Late-onset AChR pozitívna 45–50 % | + proti AChR | > 45 rokov | involúcia týmusu, atrofia týmusu | predominantne extratýmusová | IACHE++ TE neúčinná IS++ PE+ IVIG++ |
| MGAT 10–15 % | + proti AChR | u detí sa nevyskytuje; v dospelosti – max. výskyt od 40 do 60 r. | tymómy – benígne (2/3), malígne (1/3) | kombinovaná: účasť tymómu, ale najmä extratýmusová | okrem liečby MG a efektu TE, pri mal. tymómoch rádioterapia, chemoterapia |
| MuSK pozitívna 1–8 % | + proti MuSK | mladý, stredný vek | týmus – involúcia | extratýmusová | IACHE ↓ efekt TE sporný efekt IS++ PE++ IVIG+ rituximab++ |
| LRP4 pozitívna 1–2 % | + proti LRP4 | mladý, stredný vek | týmus – involúcia | extratýmusová | TE neúčinná; málo údajov o terapeutických výsledkoch |
| *Agrín pozitívna 1 % | + proti agrín | mladý, stredný vek | týmus – involúcia | extratýmusová | TE neúčinná; inak málo údajov o terapeutických výsledkoch |
| Séronegatívna 3–4 % | žiadne autoprotilátky | ktorýkoľvek vek | mladší – hyperplázia | intratýmusová | IACHE++ TE+ IS++ |

AChR – acetylcholinový receptor; early-onset; MG – včasná forma MG; late-onset; MG – neskorá forma MG; IACHE – inhibitor acetylcholinesterázy; TE – tymeektómia; IS – imunosupresívna liečba; PE – plazmaferéza; IVIG – intravenózne imunoglobulín; MGAT – myastenia gravis asociovaná s tymómom; MuSK – muscle positive kinase (svalovo špecifická kináza); LRP4 – lipoprotein-related protein 4; *Agrín – patogencita protilátok proti agrínu je neistá; existencia agrín pozitívnej MG ako samostatnej jednotky je diskutabilná

(Syntostigmín), po ktorého podaní zvyčajne dochádza k výraznému zlepšeniu až kompletnému vymiznutiu ťažkostí, vtedy hodnotíme test ako pozitívny. Avšak negatívita testu nevylučuje MG. Diagnózu definitívne potvrdzuje pozitívny titer protilátok proti acetylcholinovým receptorom (AChR), svalovo špecifickej kináze (muscle specific kinase – MuSK) a podľa možnosti pracoviška aj proti LRP4 a agrínu^(1,5,6,7,11). V neposlednom rade je vhodné realizovať elektromyografické vyšetrenie, konkrétne nízkofrekvenčnú (2-3 Hz) repetitívnu stimuláciu periférnych nervov v distálnej, proximálnej a tvárovej oblasti. Pri pozitívnom náleze dochádza k poklesu amplitúdy evokovanej odpovede CMAP (compound motor action potential) o viac ako 10 % (posudzuje sa zníženie amplitúdy a arey CMAP medzi 1. a 4. alebo 5. odpoveďou). V niektorých prípadoch môže byť užitočnou aj elektromyografia izolovaného vlákna, tzv. SFEMG (single fiber EMG). V terapii MG využívame symptomatickú liečbu inhibítormi acetylcholinesterázy, imunosupresívnu liečbu (kortikoidy a/alebo iné nesteroidové prípravky) a taktiež imunoterapiu formou podávania intravenózných imunoglobulínov a plazmaferézy^(4,6,8). Ako sme uviedli v **tabuľke 1**, u niektorých podtypov ochorenia sa stretávame s nálezom folikulárnej hyperplázie týmusu (FHT) a taktiež s tymómami. Viaceré autoimunitné ochorenia sú asociované s FHT, avšak najčastejšie sa vyskytuje práve pri early-onset MG (EOMG), teda u pacientov s AChR séropozitívnou MG bez nálezu tymómu, pod 45 alebo pod 50 rokov (podľa rôznych zdrojov, príp. podľa niektorých až pod 65 rokov). FHT sa často vyskytuje vo zvyškoch týmusu popri tymóme a zdá sa, že môže byť zdrojom autoprotilátok. V prípade MuSK pozitívnej MG

je výskyt FHT okolo 21 %, LRP4 pozitívnej 0 – 31 % a pri séronegatívnych formách 22 %, nutné sú však ďalšie epidemiologické štúdie za účelom potvrdenia týchto údajov. U EOMG dominuje tzv. intratýmusová patológia, týmus je teda primárnym miestom autoimunizácie, čo vysvetľuje benefit tymeektómie^(9,10). Okrem FHT sa u pacientov s MG vyskytujú aj samotné tymómy, preto je jedným z patogenetických podtypov aj MG asociovaná s tymómom. Tymómy predstavujú 0,2 % až 1,5 % všetkých malignít, avšak zároveň ide o najčastejší nádor mediastína dospelého veku. Rekurencia tymómu po jeho resekcii je medzi 5 % až 50 % podľa iniciálneho štádia a histologického typu pri stanovení diagnózy. Doposiaľ neexistujú jednoznačné odporúčania ohľadom manažmentu rekurentných tymómov. Väčšina doposiaľ publikovaných článkov odporúča re-resekcii, ak to klinický stav pacienta dovoľuje. Ak resekcia nie je možná, odporúča sa chemoterapia^(3,10,12,13). V prípade dôkazu prítomnosti hyperplázie týmusu alebo tymómu pristupujeme k tymeektómii. V **tabuľke 2** sú zhrnuté odporúčania pre jednotlivé podtypy MG z roku 2023 od Nemeckej neurologickej spoločnosti pri manažmente myastenických syndrómov⁽¹⁴⁾.

Kazuistika

Aktuálne 47-ročná pacientka, dispenzarizovaná v Centre pre neuromuskulárne ochorenia (Neurologická klinika SZU a UNB Bratislava) pre anti-AChR séropozitívnu generalizovanú MG s predilekčne okulobulbárnou symptomatológiou (ptóza mihalníc, diplopia, ťažkosti s artikuláciou, fonáciou a prehĺtaním) od roku 2007. V prvom roku po stanovení diagnózy bola

Tabuľka 2. Odporúčaná liečba jednotlivých podtypov myastenie gravis

| Ochorenie modifikujúca liečba | Okulárna forma | Generalizovaná forma | | | | |
|-------------------------------|--|---|---|---|------------------------------------|--|
| | | anti-AchR pozit. | | anti-MuSK pozit. | | |
| | | 1. voľba | 2. voľba | 1. voľba | 2. voľba | |
| | Glukokortikoidy a/alebo Azatioprin, Mykofenolát mofetil, Cyklosporín A, Metotrexát | Mierna až stredne závažná aktivita ochorenia | Glukokortikoidy a/alebo Azatioprin, Tymektómia | Glukokortikoidy a/alebo Mykofenolát mofetil, Cyklosporín A, Metotrexát, Takrolimus | Glukokortikoidy a/alebo Azatioprin | Glukokortikoidy a/alebo Mykofenolát mofetil, Cyklosporín A, Metotrexát, Takrolimus |
| | Operácia | Vysoká aktivita ochorenia + refraktérne formy | plus/mínus glukokortikoidy a/alebo prídavná liečba pre mierna až stredne závažne aktívnu formu | | | |
| | | | Inhibítory komplementu (eculizumab, ravulizumab), Modulátory FcRn receptorov (efgartigimod), Protilátky anti-CD20 (rituximab), Tymektómia | IVIg Plazmaferéza / imunoabsorbpcia, Transplantácia autológnych kmeňových buniek, Bortezamib, Cyklofosfamid | protilátky anti-CD20 (rituximab) | IVIg Modulátory FcRn receptorov (efgartigimod), Plazmaferéza/imunoabsorbpcia, Transplantácia autológnych kmeňových buniek, Bortezamib, Cyklofosfamid |
| | | Kríza | IVIg alebo plazmaferéza/imunoabsorbpcia alebo pulzná kortikoterapia | | | |

pacientka liečená inhibítorom acetylcholinesterázy v celkovej dávke 240 mg denne, prednizónom v dávke 60 mg. V auguste 2007 bola u nej úspešne realizovaná tymektómia, histologicky sa potvrdila folikulárna hyperplázia týmusu. Pri transsternálnej tymektómii bol týmus kompletne resekovaný, bez známkov rezídua, výkon prebehol bez komplikácií. Jeden rok po tymektómii bola u pacientky úplne vysadená liečba prednizónom. V septembri 2009 sa u nej opakovane objavili ťažkosti s hryzením a žuvaním. Bola začatá kombinovaná imunosupresívna liečba azatioprinom v dávke 100 mg a prednizónom v dávke 40 mg. V septembri 2011 po prekonaní akútnej gastroenteritídy došlo k exacerbácii MG, pacientka absolvovala veľkoobjemovú plazmaferézu, bola navyšovaná dávka prednizónu na 60 mg denne. Na danej liečbe bola pacientka stabilizovaná, bez manifestnej myastenickej symptomatológie, avšak koncom roku 2012 si svojvoľne liečbu vysadila. K menej závažnej exacerbácii došlo v apríli 2013, keď po konzultácii nášho pracoviska začala pacientka opätovne užívať azatioprin v dávke 100 mg denne, prednizón v dávke 40 mg denne a inhibítor acetylcholinesterázy v dávke 240 mg denne. V októbri 2014 došlo k závažnej exacerbácii s nutnosťou absolvovania veľkoobjemových plazmaferéz (2x), postupne bola navyšovaná dávka lieku azatioprin na 200 mg denne. Pre stabilizáciu stavu sme od polovice roku 2015 pristúpili k znižovaniu dávok prednizónu do úplného vysadenia v decembri 2015. Pacientka bola vzhľadom na sklon k exacerbáciám ponechaná na udržiavacej dávke azatioprinu v dávke 100 mg denne. V januári 2017 bolo po období stabilizácie opakovane nutné pristúpiť pre sklony k exacerbáciám k nasadeniu lieku prednizón v dávke 20 mg denne. Do apríla 2021 bolo u pacientky opakovane upravované dávkovanie kombinovanej imunosupresívnej liečby, bola nutná redukcia dávky azatioprinu pre rozvoj leukopénie s úplným vysadením v máji

2021. V rámci preventívnej prehliadky sa u nej v máji 2021 zistila mäkkotkanivová tumorózna masa v hornom mediastíne vpravo veľkosti 72 x 63 x 52 mm, v tesnom kontakte s ascendentnou aortou, odstupujúcim truncus brachiocephalicus a čiastočne aj s odstupom arteria carotis communis I. sin. V novembri 2021 mala realizovanú videotorakoskopiu za účelom histologizácie expanzívneho procesu. Histologicky bol v novembri 2021 potvrdený tymóm B3 a onkológom bola odporúčaná radikálna resekcia. Resekcia bola opakovane odložená pre pozitivitu na infekciu vírusom Covid-19, neskôr aj pre nutnosť akútneho operačného riešenia rozsiahleho myómu uteru, v dôsledku ktorého došlo u pacientky k anemizácii s poklesom hemoglobínu k hodnotám 70 g/l. Pooperačný stav bol komplikovaný embolizáciou do arterie pulmonalis bilaterálne kraniálne aj kaudálne do lobárnych a niektorých segmentálnych až subsegmentálnych vetiev. V auguste 2022 došlo k ťažkej exacerbácii MG vyžadujúcej akútnu imunoterapiu formou intravenózných imunoglobulínov v dávke 120 g, opätovne bol do liečby pridaný azatioprin v dávke 100 mg denne. Operačný výkon bol následne opakovane odložený pre protrahované virózy a taktiež exacerbáciu v decembri 2023 s nutnosťou ďalšieho podania plnej kúry intravenózných imunoglobulínov. Aktuálne je pacientka dispenzarizovaná onkológom, posledné kontrolné CT vyšetrenie hrudníka absolvovala v júni 2022, v náleze došlo k čiastočnej regresii veľkosti tumoróznej masy. Onkológom bola opätovne navrhnutá resekcia nádoru aj chemoterapia, pacientka navrhnutú liečbu odmietla a na ďalšie plánované kontroly sa nedostavila. S odstupom dvoch rokov má naplánované na júl 2024 ďalšie kontrolné CT vyšetrenie hrudníka. Na poslednej neurologickej kontrole bol stav pacientky klinicky stabilizovaný, MG-ADL skóre bolo 4 body, v terapii kombinovaná imunosupresívna liečba prednizónom v dávke 20 mg denne a azatioprinom v dávke

100 mg denne a symptomatická liečba pyridostigmínom v dávke 300 mg denne.

Diskusia

Transsternálna alebo minimálne invazívna tymektómia sa podľa odporúčaní z roku 2023 od Wiendl a kol. odporúča u pacientov s anti-AchR pozitívnou generalizovanou myasténiou gravis vo veku od 18 do 65 rokov, nie neskôr ako 5 rokov od stanovenia diagnózy. V prípade výraznej aktivity ochorenia možno tymektómii zväžiť aj u pacientov so séronegatívnou a LRP4 pozit. generalizovanou MG. U týchto podskupín MG je najväčší predpoklad, že dominuje v patogenéze MG intratýmúsová patológia na podklade FHT. U pacientov s MuSK pozitívnou MG tymektómia nie je indikovaná. Ďalšou indikáciou pre tymektómii je nález tymómu bez ohľadu na vek.⁽¹⁴⁾ V prípade pacientky sme postupovali v súlade s odporúčaniami platnými v roku vykonania resekcie. Zvolený postup je v súlade aj s najnovšími odporúčaniami manažmentu myastenických syndrómov pod záštitou Nemeckej neurologickej spoločnosti, Wiendl a kol., z roku 2023. Transsternálna tymektómia bola vykonaná u vtedy 30-ročnej pacientky s odstupom menej ako rok od stanovenia diagnózy séropozitívnej (anti-AchR) generalizovanej MG. Týmus bol kompletne resekovaný, bez známkov rezídua, výkon prebehol bez komplikácií. Histologicky sa nález hodnotil ako folikulárna hyperplázia, bez prítomnosti nádorových buniek v odobratom materiáli.

Z literatúry vieme, že pri histologickom dôkaze prítomnosti nádorových buniek je nutná obozretnosť pre ich rekurenciu. Aj napriek tomu, že bolo v tejto súvislosti publikovaných len niekoľko štúdií, je zrejme, že miera rekurencie je relatívne vysoká. Napríklad retrospektívna štúdia čínskych autorov⁽¹⁵⁾ hodnotila mieru rekurencie tymómov po ich resekcii v intervale 5 až 10 rokov po výkone u 307 pacientov. Celkovo došlo k recidíve u 52 pacientov, 9 z nich malo MG. Podľa WHO klasifikácie malo tymóm B2 83 pacientov, z ktorých u 26 pacientov došlo k recidíve, tymóm B3 malo 45 pacientov a k recidíve došlo u 13 pacientov. Podľa odporúčaní autorského kolektívu je u pacientov vhodný follow-up za účelom cieleného pátrania po recidíve a taktiež opakovaná operačná resekcia, prípadne adjuvantná chemoterapia v spolupráci s onkológom⁽¹⁵⁾. V štúdií japonských autorov sa retrospektívne hodnotila miera recidívy tymómu u 2835 pacientov, ktorí absolvovali tymektómii medzi rokmi 1991 – 2010. K recidíve došlo celkovo u 420 pacientov (14,8 %)⁽¹⁶⁾. Výskyt tymómu po predchádzajúcej tymektómii pre folikulárnu hyperpláziu týmusu je výrazne zriedkavejší. Doposiaľ bolo v literatúre popísaných len niekoľko prípadov nálezu tymómu u pacienta po predchádzajúcej resekcii pre FHT^(16,17,18). Ako príklad Toker et al. referovali prípad 60-ročného muža, u ktorého

bola diagnostikovaná patologická masa v prednom mediastíne, histologicky sa potvrdil tymóm. Pacient mal 11 rokov predtým realizovanú radikálnu tymektómii s histologickým nálezom folikulárnej hyperplázie⁽¹⁷⁾. Hirabayashi a kol. referujú podobný prípad 48-ročnej pacientky po resekcii týmusu s histologickým nálezom FHT, u ktorej bol 15 rokov po resekcii zdiagnostikovaný tymóm AB dľa WHO klasifikácie, v štádiu III podľa Masaoka klasifikácie⁽¹⁸⁾.

Doposiaľ neexistujú platné odporúčania o frekvencii zobrazovacích kontrol u pacientov po tymektómii pre FHT ani tymóm. V metaanalýze o rekurencii tymómov po predchádzajúcej resekcii od Luo a kol. odporúčajú autori CT hrudníka 1× ročne počas 5 rokov po resekcii a 1× za 2 roky počas aspoň 20 rokov po resekcii⁽¹³⁾. Pre prípad FHT neposkytuje aktuálne dostupná literatúra žiadne overené informácie a odporúčania o načasovaní kontrolných zobrazovacích vyšetrení. Nakoľko bol histologický nález v prípade naše pacientky hodnotený ako benígna FHT, nemala realizované žiadne pravidelné kontrolné zobrazovacie vyšetrenia a nález recidívy bol zistený pri preventívnej prehliadke.

V dostupnej literatúre sa pri recidíve tymómu odporúča operačná resekcia, prípadne adjuvantná chemoterapia v spolupráci s onkológom^(15,20,21). U pacientky sa plánovala resekcia tymómu, odložená však bola pre opakované infekcie COVID-19, nutnosť akútneho operačného riešenia myómu uteru manifestujúceho sa anémiou ťažkého stupňa, embolizáciu do a. pulmonalis. Pri poslednom kontrolnom CT hrudníka došlo k miernej regresii nález, preto sa rozhodla nepodstúpiť operáciu a ani chemoterapiu.

Záver

Rozvoj tymómu po predchádzajúcej tymektómii pre hyperpláziu týmusu asociovanú s anti-AChR séropozitívnou MG je veľmi zriedkavý, ako však dokumentuje aj naša kazuistika, nie je vylúčený. Preto je na mieste otázka, či nie sú indikované pravidelné kontrolné zobrazovacie vyšetrenia mediastína (CT, resp. MRI hrudníka) s časovým odstupom po tymektómii. Rizikovou skupinou môžu byť pacienti, u ktorých je napriek adekvátnej liečbe MG stále aktívna alebo nanovo prepuknú výrazné príznaky po dlhšom období remisie. Nedostatočnú kontrolu ochorenia môže spôsobovať práve rozvoj tymómu.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Bettina Renczészová
Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Nemocnica Ružinov
Ružinovská 6, 826 01 Bratislava
e-mail: renczesova.bettina@gmail.com

Literatúra

- Špalek P. Myasténia gravis - minimonografia. *Cesk Slov Neurol N* 2008; 71/104(1): 7-24.
- Martinka I. Epidemiológia myasténie gravis v Slovenskej republike. Disertačný práve v oboru neurologie, 2018, Brno.
- Ried M, Marx A, Götz A et al. State of the art: diagnostic tools and innovative therapies for treatment of advanced thymoma and thymic carcinoma. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, Volume 49, Issue 6, June 2016, Pages 1545-1552.
- Gilhus N, Verschuuren J. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol*. 2015 Oct; 14(10): 1023-1036.
- Dresser L, Wlodarski R, Rezania K et al. Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. *Journal of clinical medicine* vol. 10, 11: 2235. 21 May. 2021.
- Špalek P. Imunopatogenetické formy myastenie gravis a základné princípy ich liečby. *Via practica* 2021; 18 (S1): 16-19.
- Špalek P. Thymomy, myasthenia gravis a autoimunitní onemocnění – pohled klinika. V: *Myasthenia gravis a ostatní poruchy nervosvalového přenosu*. Ed. J. Piřha a kol. Maxdorf Jesenius 2010: 236-254. ISBN 978-80-7345-230-8.
- Špalek P, Martinka I, Kečkěš F. Naše skúsenosti s myasténiou gravis s auto-protilátkami proti MuSK *Neurol. praxi*. 2021; 22(2): 121-127.

9. Martinka I. Myasténia gravis asociovaná s týmómom – súbor pacientov v Slovenskej republike (1978–2015), *Cesk Slov Ne urol N* 2017; 80/113(2): 190-196.
10. Marx A, Ströbel P, Weis C. The pathology of the thymus in myasthenia gravis. *Mediastinum*, 2 (2018): n. pag. Web. 3 Jun. 2024.
11. Špalek P, Schnorrer M, Krajč T. Imunopatogenéza paraneoplastickej myasténie gravis asociovanej s týmómom. *Neurológia* 2010; 5: 7-11. ISSN 1336-8621.
12. Bae M, Byun C, Lee C et al. Clinical outcomes and prognosis of recurrent thymoma management. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* vol. 7, 8 (2012): 1304-1314.
13. Luo T, Zhao H, Zhou X. The clinical features, diagnosis and management of recurrent thymoma. *Journal of cardiothoracic surgery* vol. 11, 1140, 31 Aug. 2016.
14. Wiendl H, Abicht A, Chan A et al. Guideline for the management of myasthenic syndromes. *Therapeutic advances in neurological disorders* vol. 1617562864231213240. 26
15. Yuan Z, Gao S, Mu J et al. Long-term outcomes of 307 patients after complete thymoma resection. *Chinese journal of cancer* vol. 36, 146. 15 May. 2017.
16. Mizuno T, Okumura M, Asamura H et al. Surgical management of recurrent thymic epithelial tumors: a retrospective analysis based on the Japanese nationwide database. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* vol. 10, 1 (2015): 199-205.
17. Toker A, Tanju S, Ozluk Y et al. Thymoma appearing 10 years after an extended thymectomy for myasthenia gravis, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, Volume 33, Issue 6, June 2008, 1155-1156.
18. Hirabayashi H, Ohta M, Okumura M et al. Appearance of thymoma 15 years after extended thymectomy for myasthenia gravis without thymoma. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002 Sep; 22(3): 479-481.
19. Katzberg H, Miller R, Katz J. Thymic carcinoma in myasthenia gravis developing years after thymectomy, *Muscle & Nerve*, Volume 40, Issue 1, July 2009, 137-138
20. Juhos P, Janik M, Lucenic M et al. The comparison of modified minimally invasive and open surgical approaches in the treatment of epithelial thymic tumours, *Bratislava Medical Journal*, ISSN 0006-9248. – Roč. 121, č. 12 (2020), 835-839.
21. Špalek P. Myasténia gravis a týmus, V: *Princípy chirurgie* Eds. Šiman J, Haruštiak S, Kothaj P, Pechan J, Vajó J. Bratislava, Slovak Academic Press 2010: 679-686. ISBN 978-80-8095-053-8.