

# Pojavnost miastenije i miasteničkih kriza u pacijenata hospitaliziranih u Klinici za neurologiju KBC-a Split u vremenskom razdoblju od 1. siječnja 2019. do 31. prosinca 2021. godine

---

Grgat, Anđela

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:246113>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2023-12-08**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Andela Grgat**

**POJAVNOST MIASTENIJE I MIASTENIČKIH KRIZA U PACIJENATA  
HOSPITALIZIRANIH U KLINICI ZA NEUROLOGIJU KBC SPLIT U  
VREMENSKOM RAZDOBLJU OD 1. SIJEČNJA 2019. DO 31. PROSINCA 2021.  
GODINE**

**Diplomski rad**

**Akademska godina:**

**2021./2022.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Gordan Džamonja, dr. med.**

**U Splitu, srpanj 2022.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Andela Grgat**

**POJAVNOST MIASTENIJE I MIASTENIČKIH KRIZA U PACIJENATA  
HOSPITALIZIRANIH U KLINICI ZA NEUROLOGIJU KBC SPLIT U  
VREMENSKOM RAZDOBLJU OD 1. SIJEČNJA 2019. DO 31. PROSINCA 2021.  
GODINE**

**Diplomski rad**

**Akademska godina:**

**2021./2022.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Gordan Džamonja, dr. med.**

**U Splitu, srpanj 2022.**

## SADRŽAJ:

1. UVOD.....	1
1.1 Patofiziologija.....	2
1.2 Epidemiologija.....	4
1.2.1 Općenito o incidenciji i prevalenciji.....	4
1.2.2 Utjecaj rase i etniciteta.....	4
1.2.3 Utjecaj spola i dobi.....	5
1.2.4 Utjecaj genetike i okoliša.....	6
1.2.5. Stopa smrtnosti.....	7
1.3 Patologija timusa.....	7
1.4 Klinička slika.....	8
1.5 Dijagnoza.....	10
1.5.1 Anamneza i fizikalni pregled.....	10
1.5.2 Serološki testovi.....	10
1.5.3 Elektrofiziološki testovi.....	11
1.5.4 Edrofonijski (tenzilonski) test.....	11
1.5.5 Test ledenog obloga.....	12
1.5.6 Slikovna dijagnostika i ostali laboratorijski testovi.....	12
1.6 Diferencijalna dijagnoza.....	12
1.7 Liječenje.....	13
1.7.1 Povijesni pregled.....	13
1.7.2 Simptomatsko liječenje.....	13
1.7.3 Kortikosteroidi.....	14
1.7.4 Ostali imunosupresivi.....	16
1.7.5 Biološka terapija.....	19
1.7.6 Terapija korištena kod teške egzacerbacije miastenije ili miasteničke krize.....	20
1.7.7 Timektomija.....	22
1.7.8 Strategije liječenja miastenije.....	23
1.8 Prognoza.....	26
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	28
3. MATERIJALI I METODE.....	30
3.1 Ispitanici.....	31
3.2 Organizacija studije.....	31
3.3 Mjesto istraživanja.....	31
3.4 Metode prikupljanja i obrade podataka.....	31

4. REZULTATI.....	32
5. RASPRAVA .....	43
6. ZAKLJUČCI.....	49
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	51
8. SAŽETAK .....	57
9. SUMMARY .....	60
10. ŽIVOTOPIS .....	63

*Zahvaljujem mentoru, doc. dr. sc. Gordanu Džamonji, na pristupačnosti, zalaganju, stručnom pristupu i svesrdnoj pomoći tijekom izrade ovog diplomskog rada.*

*Veliko hvala mojoj obitelji na beskrajnom razumijevanju i potpori tijekom svih godina studiranja.*

*Hvala svim mojim prijateljima i kolegama na podršci kroz čitavo ovo vrijeme.*

## **POPIS KRATICA I OZNAKA**

<b>MG</b>	miastenija gravis
<b>AChR</b>	acetilkolinski receptor
<b>AChE</b>	acetikolinesteraza
<b>EPSP</b>	ekscitacijski postsinaptički potencijal
<b>MuSK</b>	mišićno-specifična kinaza
<b>LRP4</b>	protein 4 povezan s lipoproteinima
<b>HLA</b>	humani leukocitni antigeni

## **1. UVOD**



Miastenija gravis (MG) je autoimuna bolest koju karakterizira poremećaj neuromišićnog prijenosa signala (1). Radi se o najčešćem poremećaju neuromišićne spojnice koji kao glavno kliničko obilježje ima fluktuirajuću slabost voljne muskulature (1,2). Po prvi je puta opisana 1672. godine kao kronična bolest u kojoj se mišićnim naporom pojačava miastenička slabost, dok se odmorom ona oporavlja (1,3). Po život opasna egzacerbacija miastenijske gravis zbog slabosti respiracijskih mišića i poteškoća gutanja naziva se miastenička kriza (1).

Naziv miastenija gravis potječe od grčke riječi „mus“, što znači „mišić“, te „asthenia“, što znači „slabost“ i latinske riječi „gravis“, što znači težak (2,4).

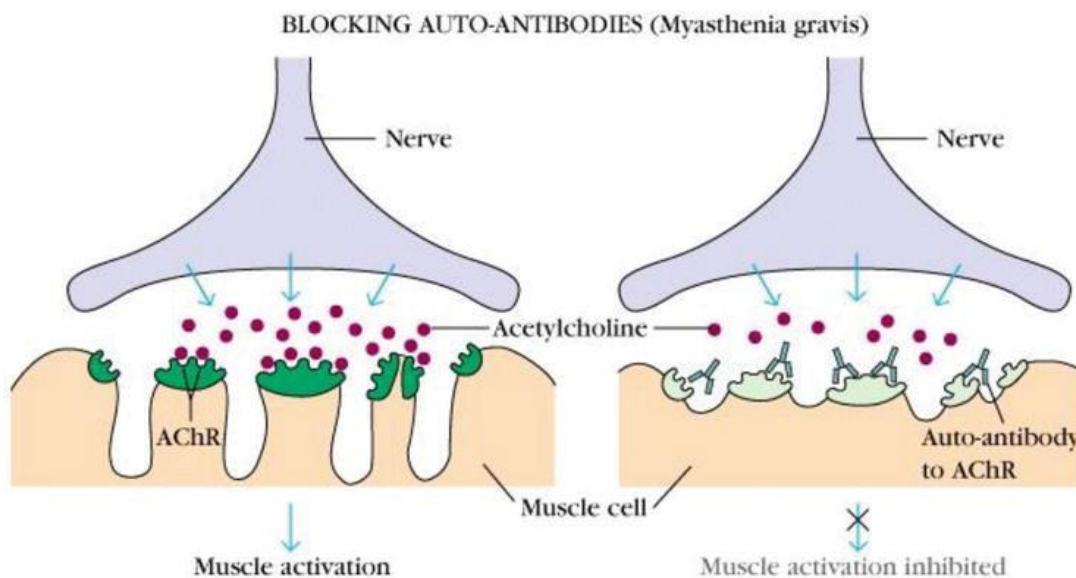
## 1.1 Patofiziologija

Neuromišićna spojnica je mjesto prijenosa impulsa između mišićnih vlakana i živčanih završetaka. Taj proces zahtijeva oslobađanje acetilkolina iz presinaptičkog neurona i njegovo vezanje na postsinaptički receptor za acetilkolin (AChR). Akcijski potencijal putuje niz akson uzrokujući otvaranje naponski reguliranih kalcijevih kanala na aksonskom završetku neurona, što rezultira utokom kalcija u živčani završetak. Posljedica toga je oslobađanje neurotransmitera iz vezikula presinaptičke membrane koje sadrže acetilkolin. Vrijeme difuzije acetilkolina kroz sinaptičku pukotinu je dosta kratko. Modulira ga enzim acetilkolinesteraza (AChE) koji vrši razgradnju acetilkolina sprječavajući da jedna molekula acetilkolina repetitivno aktivira AChR. Spontanom oslobađanjem sinaptičkih vezikula nastaje minijaturni ekscitacijski postsinaptički potencijal (mEPSP), dok se depolarizacijom živčanih vlakana istovremeno oslobađa mnogo sinaptičkih vezikula što izaziva ekscitacijski postsinaptički potencijal (EPSP). Tako se pokreće akcijski potencijal koji dovodi do kontrakcije mišićnog vlakna. Količina acetilkolina potrebna za okidanje akcijskog potencijala manja je od one koja se oslobađa u sinapsu, što omogućuje stabilan prijenos. Vezanje acetilkolina na svoje receptore na postsinaptičkoj membrani otvara natrijski kanal, što vodi u depolarizaciju i aktivaciju susjednih natrijevih kanala ovisnih o naponu. To je akcijski potencijal mišićnog vlakna (5).

Kod MG-a, oštećen je postsinaptički dio neuromišićne spojnice, pa ne dolazi do vezanja acetilkolina na AChR. Na AChR se vežu IgG-protutijela tako što premoste dva susjedna receptora. Tako nastaju agregati koji su brzo razgrađeni i potom uvučeni u stanicu. Protutijela, također, aktiviraju komplement, koji oštećuje postsinaptičku membranu. Kada se zakoči veliki broj AChR, nadvlada se granica sigurnosti pa nastane kljenut. Za razliku od kljenuti u drugim

miopatijama ili neuropatijama, ova se kljenut nakon kraćeg odmora povlači. Vrijeme potrebno za oporavak će se produljivati kada ne budu posrijedi samo reverzibilne promjene, nego i opsežno razaranje (6). Neučinkovit neuromišićni prijenos odražava se padom amplitude složenog mišićnog akcijskog potencijala tijekom opetovane živčane stimulacije. Združeno smanjenje gustoće AChR i komplementom posredovano oštećenje postsinaptičke membrane vodi do smanjenja mEPSP-a i EPSP-a (5).

Budući da je MG autoimuna bolest posredovana B-stanicama, ona korelira s prisutnošću detektabilnih protutijela usmjerenih protiv acetilkolinog receptora, mišićno-specifične kinaze (MuSK), proteina 4 povezanog s lipoproteinima (LRP4), argina, titina i rijanodina na postsinaptičkoj membrani neuromuskularne spojnice (2). U seropozitivnom MG-u pacijenti su pozitivni na antitijela na AChR, koja se nalaze u 85% pacijenata s MG-om. Kod seronegativnog MG-a smatra se da ta protutijela postoje, ali da nisu otkrivena radioimunoesejom (7). Tolerancija B-stanica posredovana je klonalnom delecijom ili uređivanjem receptora na površini nezrelih B-stanica u koštanoj srži. Pacijenti s MG-om imaju poremećaj i centralne i periferne tolerancije B-stanica, te su, posljedično, pod većim rizikom razvoja drugih autoimunih bolesti, kao što su reumatoidni artritis, sistemski eritematozni lupus i tireoiditis (5). Većina pacijenata posjeduje IgG1 protutijela na AChR, koja su odgovorna za zamornu slabost skeletnih mišića, a prije koje se u 85% javlja okularni početak bolesti. Seronegativni MG imaju pacijenti u kojih se ne nalaze AChR protutijela, ali posjeduju MuSK protutijela. U tih se pacijenata uglavnom radi o IgG4 protutijelima (8). (Slika 1.)



**Slika 1.** Mehanizam mišićne aktivacije. (preuzeto s: <https://www.intechopen.com/chapters/66655>)

## 1.2 Epidemiologija

### 1.2.1 Općenito o incidenciji i prevalenciji

MG je rijetka neurološka bolest. Incidencija i prevalencija značajno geografski variraju, ali se vjeruje da se incidencija MG-a povećala diljem svijeta posljednjih sedam desetljeća. Incidencija se kreće od 8 do 10 slučajeva na milijun, a prevalencija od 150 do 200 slučajeva na milijun i stalno su u porastu, djelomično i zbog boljeg prepoznavanja, dijagnoze, liječenja i produljenja očekivanog trajanja života (2,5). Većina epidemioloških studija koje su istraživale rijetke i heterogene bolesti, kao što je MG, nose ograničenja poput male populacije, različitih kriterija uključenja i dijagnoze, pa često daju podatke koji se međusobno ne mogu usporediti. Nacionalne baze podataka nude pouzdan temelj epidemiološkim studijama, međutim one u većini zemalja nisu dostupne. Očekuje se da će razlika u incidenciji nastala zbog metodoloških pristranosti nestati kako studije proširuju svoj godišnji raspon, te da će se time poboljšati njihova kvaliteta i otkriti stvarni zemljopisni trendovi (2).

### 1.2.2 Utjecaj rase i etniciteta

Rasa i etnička pozadina imaju utjecaj na prezentaciju MG-a i njegov tijek. Dob početka bolesti veća je kod bijelaca u odnosu na nebijelce. Bijelkinje rjeđe obolijevaju u usporedbi sa ženama iz afroameričkih, latinoameričkih i azijskih etničkih skupina. Studije su pokazale da je stopa incidencije MG-a viša kod Afroamerikanki u usporedbi s bjelkinjama, što se pripisuje predispoziciji crnačke populacije za razvoj autoimunih bolesti (2). Nadalje, fenotip MG-a može varirati ovisno o etničkom podrijetlu. Retrospektivna studija iz Južne Afrike izvijestila je da su crnci autohtonog afričkog podrijetla imali veću vjerojatnost nastanka oftalmoplegije i ptoze otporne na liječenje u odnosu na bijelce, dok je kod bijelaca postojala veća vjerojatnost za razvoj generaliziranog MG-a otpornog na liječenje i za ponovljene miasteničke krize. Američka je studija pokazala da MG ima početak u ranijoj dobi i teži fenotip u Afroamerikanaca u odnosu na bijelce (2,5). Incidencija MG-a negativnog na protutijela protiv acetilkolinškog receptora značajno varira ovisno o etničkoj pripadnosti. Tako je u Norveškoj prijavljena učestalost blizu 0%, dok je ona u Turskoj čak 49% (9). MG povezan s MuSK antitijelima češći je među pojedincima nastanjenim u područjima bližim ekvatoru. Kod pacijenata azijskog podrijetla veće su stope MuSK antitijela u usporedbi s Afroamerikancima i bijelcima. Kod njih je više slučajeva očnog MG-a (2,5). Studija migrirajućih populacija provedena u Norveškoj i Nizozemskoj pokazala je da su MuSK i MG s timomom češći u azijskih imigranata u usporedbi s drugim

rasnim skupinama, što ukazuje na to da ti pacijenti nose genetsku podlogu ili način života koji podržavaju taj fenotip (2). Godišnja stopa niža je u studijama iz Japana i Sjeverne Amerike, s incidencijom između 3 i 9,1 slučaja na milijun (9).

### 1.2.3 Utjecaj spola i dobi

Jedna upečatljiva i dobro poznata karakteristika MG-a je složen odnos između spola i dobi početka bolesti (9). MG pogađa sve dobne skupine, međutim smatra se bolešću mladih žena i staraca. Najranija dob početka bila je u prvoj godini života, dok je najstarija dob bila 98 godina (2). Stope incidencije u žena imaju bimodalnu distribuciju, s vrhuncem oko 30. i 50. godine. U muškaraca, distribucija je unimodalna te se stopa incidencije povećava s dobi, a najviša je između 60. i 89. godine (5).

Spol je bitan epidemiološki čimbenik za nastanak autoimunih bolesti. MG, kao i mnoge druge autoimune bolesti, češći je u žena nego u muškaraca (2). Temeljna etiologija spolno uvjetovanih razlika u dobi nastanka još nije utvrđena. Vjeruje se da postoje neidentificirane genetske razlike među spolovima u regulaciji funkcioniranja imunološkog sustava (9). Tako žene češće obolijevaju prije 40. godine, s omjerom žene:muškarci od 3:1. U petom su desetljeću jednako pogođene i žene i muškarci, dok je nakon 50. godine veći udio zahvaćenih muškaraca, s omjerom muškarci:žene od 3:2. U oko 10% slučajeva radi se o pedijatrijskoj populaciji (5). Žene često opisuju pogoršanje simptoma miastenije koje prethodi menstruaciji, kada je progesteron u padu. Stečeni se MG može po prvi put manifestirati u trudnoći. Učinak MG-a na trudnoću je promjenjiv, pa tako 41% žena ima egzacerbaciju, 29% je u remisiji, a stanje će biti nepromijenjeno za njih 30%. Hiperplazija timusa pogađa žene tijekom plodnog razdoblja života naspram muškaraca u omjeru 9:1. Na timocitima i epitelnim stanicama timusa prisutna je ekspresija estrogenskih receptora. U bolesnika s MG-om pronađena je povećana ekspresija estrogenskih receptora na timocitima i T-limfocitima iz periferne krvi. Androgeni služe kao zaštitni faktor tako što potiskuju odgovor B i T-stanica, što rezultira supresijom ekspresije bolesti. Postoje prijevori oko toga je li unimodalna distribucija u muškaraca isključivo povezana s padom testosterona koji nastaje u starijoj dobi (2).

#### 1.2.4 Utjecaj genetike i okoliša

MG je složena bolest na koju utječu genetski i okolišni čimbenici (10). Vrlo se rijetko nasljeđuje, a obiteljsku anamnezu prijavljuje između 3.8 i 7.1% pacijenata. Bitna značajka MG-a je njegova povezanost s različitim humanim leukocitnim antigenima (HLA) u različitim etničkim skupinama. Aleli HLA-A1, B8, -DR3 povezani su s MG-om s ranim početkom i češće su prisutni u žena, dok su aleli HLA-A3, B7, -DR2 pretežito prisutni u muškaraca i povezani s MG-om kasnog početka. HLA A1-B8-DR3-DQ2 haplotip, osim što je povezan s MG-om ranog početka u bijelaca, veže se i za celijakiju i za sistemski eritematozni lupus (SLE), što ukazuje na zajedničku genetsku sklonost autoimunim bolestima (2). Isto tako, nekoliko gena na signalnom putu NF- $\kappa$ B povezuje se s MG-om. Preko postojanja aberantne ekspresije mikroRNA, postoje dokazi da epigenetska modifikacija utječe na rizik od MG-a. Podudarnost monozigotnih blizanaca za MG procjenjuje se na 35%, što podržava veliku ulogu čimbenika okoliša u etiologiji MG-a.

Za MG je poznato da se češće pojavljuje s drugim autoimunim bolestima, kao što su bolesti štitnjače i reumatoidni artritis, koje su česte ne samo u pacijenata s MG-om, nego i u njihove rodbine (10). Autoimuni je tireoiditis prisutan u 10% bolesnika s MG-om (2). Primijećeno je da se istodobno demijelinizacijski poremećaji i MG pojavljuju češće nego što bi se smatralo pukom slučajnošću. Opisana je skupina od 16 bolesnika s optičkim neuromijelitisom (NMO) i MG-om. Njihovi su simptomi MG-a bili blagi i 90% njih je prije pojave MG-a imalo NMO. Opisano je postojanje LRP4 protutijela u pacijenata s NMO, ali bez poznate dijagnoze MG-a (8). U pojedinaca s osjetljivim genotipom, autoimuni proces može potaknuti izloženost čimbenicima okoliša. Pretpostavlja se da su aleli koji pojedinca štite od razvoja autoimunih bolesti ili koji ga čine osjetljivim na njih rezultat evolucijske prilagodbe na okoliš. Smatra se da stresni životni događaji, virusne infekcije, razni lijekovi i toksini ubrzavaju razvoj MG-a. Pacijenti navode da im je bolest izazvana respiratornom ili drugom infekcijom (4%), emocionalnim stresom (4%), fizičkom traumom (3%), hipertireozom (2%), primjenom hormona štitnjače (1%), operativnim zahvatom, posebice tireoidektomijom (1%), trudnoćom ili porođajem (1%), alergijskim reakcijama (1%) ili izloženošću lijekovima kao što su kinidin, prokainamid, penicilamin, aminoglikozidi i drugi (1%). Sugerira se i korelacija između MG-a i infekcije hepatitisom C, virusom herpesa simpleksa, citomegalovirusom, Epstein-Barr virusom, virusom Zapadnog Nila i SARS-CoV-2 virusom. Novije studije pokazuju da SARS-CoV-2 može pogoršati MG, ali i biti njegov okidač. Opisana su tri slučaja AChR pozitivnog MG-a povezanog sa SARS-CoV-2 infekcijom, kada su se simptomi MG-a pojavili pet do sedam

dana nakon pojave vrućice u osoba koje prethodno nisu imale nikakve neurološke ili autoimune poremećaje. S obzirom na to da insekticidi korišteni u poljoprivredi djeluju na acetilkolinesterazu, pseudokolinesterazu i AChR, provedeno je nekoliko studija na poljoprivrednim populacijama da se razjasni može li ponavljana izloženost pesticidima biti uzrok MG-a. Studije provedene u Izraelu i Maroku otkrile su povećanu prevalenciju MG-a u odraslih muškaraca u ruralnim područjima, povezujući ju s izloženošću pesticidima (2).

#### 1.2.5. Stopa smrtnosti

Stopa smrtnosti od MG-a u značajnom je padu od ranog 20. stoljeća zbog dostupnosti inhibitora acetilkolinesteraze, imunosupresiva, intravenskog imunoglobulina i napretka respiratorne skrbi. Međutim, stopa smrtnosti od ove bolesti ostaje na 5 do 9% i nešto je niža u žena nego u muškaraca. Američka baza podataka engl. US Nationwide Inpatient Sample (NIS) procijenila je ukupnu stopu smrtnosti u bolnici u razdoblju od 2000. do 2005. na 2,2%, a u pacijenata s miasteničkom krizom na 4,7%. Glavni prediktori smrti bili su starija dob te zatajenje respiratorne funkcije (5). Stopa smrtnosti nešto je viša kod muškaraca (14%) u odnosu na žene (11%). Temeljni ili doprinoseći uzrok smrti pacijenata s MG-om su bolesti respiratornog sustava, kao što su gripa i upala pluća. Danas se izraz „gravis“ smatra zastarjelim u usporedbi s 1934. godinom, kada su rijetki pacijenti s postavljenom dijagnozom MG-a bili oni s ekstremnom slabošću i 70% ih je umiralo unutar dvije godine od upale pluća ili respiratornog zatajenja (2).

### 1.3 Patologija timusa

Timusna žlijezda ima bitnu ulogu u razvoju imunološkog sustava. Tijekom djetinjstva, timus proizvodi T-limfocite koji štite tijelo od infekcija. Timus postupno raste do puberteta, a potom se smanjuje do involucije kada ga zamjenjuje masno tkivo. U mnogih odraslih osoba s MG-om, timusna žlijezda ostaje velika zbog nakupina imunoloških stanica (11). Povezanost timusa i miastenije poznata je više desetljeća. Uočeno je da se u pojedinih bolesnika s protutijelima na nikotinske acetilkolinske receptore (N-AChR) može postići značajno poboljšanje ili trajna remisija bolesti nakon izvođenja timektomije. 80% bolesnika s N-AChR pozitivnom miastenijom ima abnormalnost timusa, od čega 70% ima hiperplaziju timusa, a 15%

tumor-timom. U bolesnika starije životne dobi u kojih su prisutna protutijela na N-AChR traže se i anti-Titin i anti-RyR protutijela koja mogu upućivati na postojanje tumora timusa (12).

#### **1.4 Klinička slika**

Glavno obilježje MG-a je mišićna slabost koja se pogoršava nakon razdoblja aktivnosti i poboljšava nakon razdoblja odmora (11). Simptomi variraju ovisno o dijelu dana i opterećenju, pa je mišićna slabost najmanje izražena ujutro, a pogoršava se pri kraju dana ili nakon većeg stresa (13,14). MG je generalizirani poremećaj koji se često u početku manifestira kao žarišna mišićna slabost (1). Bolest može početi iznenada, a simptomi se često ne prepoznaju odmah kao MG. Tijek bolesti je promjenjiv, međutim, obično se radi o progresiji (1, 13, 14). U početku bolesti često se javlja spontano poboljšanje. Simptomi fluktuiraju tijekom kratkog vremenskog razdoblja, a zatim dolazi do njihove progresije. To se razdoblje naziva aktivnom fazom bolesti. Nakon aktivne slijedi neaktivna faza, u kojoj se oscilacije u mišićnoj snazi još uvijek javljaju, ali se mogu pripisati umoru, akutnoj bolesti ili drugim čimbenicima. Nakon 15 do 20 godina mišića slabost postaje fiksna te dolazi do atrofije najteže zahvaćenih mišića. Radi se o fazi izgaranja (14). Pacijenti s MG-om mogu imati samo simptome slabosti očnih mišića (okularna miastenija), koja rezultira ptozom jednog ili oba kapka, zamagljenim vidom te diplopijom. Orofaringealna se slabost očituje poremećajima gutanja, žvakanja i artikulacije (1,13). Zahvaćanje mimičnih mišića uzrok je bezizražajnog lica, dok sindrom spuštene glave nastaje zbog zahvaćanja mišića vrata (15). Kod generalizirane miastenije, mišićna je slabost izraženija u proksimalnim nego u distalnim mišićnim skupinama (1). Gornji su udovi više zahvaćeni od donjih (15). Samo kod teškog oblika bolesti prisutna je trajna pareza (13).

Miastenička kriza je respiratorna insuficijencija i/ili manifestna disfagija koja zahtijeva intenzivnu njegu i primjenu mehaničke ventilacije. Može biti izazvana infekcijom, operacijom, stresom ili nuspojavom na lijekove kao što su antibiotici, anestetici, B-blokatori, blokatori kalcijских kanala, magnezij i blokatori neuromišićne spojnice. Tijekom života, otprilike 15 do 20% osoba s MG-om doživi miasteničku krizu (11,13,16). Rijetko, miastenička kriza može biti prva prezentacija MG-a (16).

Miastenija se klasificira prema tipu na okularnu i generaliziranu, prema vremenu početka simptoma na ranu, koja se očituje prije 50. godine, i kasnu, nakon 50. godine, prema specifičnosti protutijela (AChR, anti-MuSK, anti-LRP4 i seronegativna) te prema histologiji timusa (prisutnost timoma, timitisa ili atrofije timusa) (1). U osnovi, potrebno je razlikovati

čistu očnu i generaliziranu MG. Karakteristična izolirana slabost skeletnih mišića obično je generalizirana, simetrična i zahvaća proksimalne mišiće. Nejasno je zašto svi mišići nisu jednako pogođeni. Čak i kada su prisutni samo očni simptomi, u 85 do 90% tih pacijenata može se očekivati generalizacija bolesti unutar dvije godine (13).

Američka zaklada za miasteniju gravis podijelila je tu bolest u pet glavnih tipova na temelju kliničkih značajki i težine bolesti:

Tip 1: Slabost očnih mišića. Sve ostale mišićne skupine su nezahvaćene.

Tip 2: Blaga slabost ekstraokularnih mišića. Može postojati slabost očnih mišića bilo koje težine.

Tip 2a: Dominira slabost mišića udova, aksijalnih mišića ili i jednih i drugih. Orofaringealni mišići mogu biti zahvaćeni u manjoj mjeri.

Tip 2b: Uglavnom su zahvaćeni orofaringealni, respiratorni mišići ili i jedni i drugi. Udovi, aksijalni mišići ili oboje mogu biti zahvaćeni u manjoj mjeri.

Tip 3: Umjereno zahvaća ekstraokularne mišiće. Može postojati slabost očnih mišića bilo koje težine.

Tip 3a: Pretežno zahvaća mišiće udova, aksijalne mišiće ili i jedne i druge. Orofaringealni mišići mogu biti zahvaćeni u manjoj mjeri.

Tip 3b: Uglavnom su zahvaćeni orofaringealni, respiratorni mišići ili i jedni i drugi. Manjim ili jednakim intenzitetom mogu biti zahvaćeni mišići udova, aksijalni mišići ili i jedni i drugi.

Tip 4: Teška slabost zahvaćenih mišića. Može postojati slabost očnih mišića bilo koje težine.

Tip 4a: Dominira zahvaćenost mišića udova, aksijalnih mišića ili i jednih i drugih. Orofaringealni mišići mogu biti zahvaćeni u manjoj mjeri.

Tip 4b: Pretežno zahvaća orofaringealne, respiratorne mišiće ili i jedne i druge. Manjim ili jednakim intenzitetom mogu biti zahvaćeni mišići udova, aksijalni mišići ili i jedni i drugi. Pacijenti koji se hrane preko sonde, a nisu intubirani spadaju u ovu skupinu.

Tip 5: Uključuje intubaciju sa ili bez mehaničke ventilacije, s iznimkom njenog korištenja tijekom rutinskog postoperativnog liječenja (15).

Neonatalni MG privremeni je oblik MG-a koji nastaje zbog prelaska majčinih protutijela u fetalnu cirkulaciju. Simptomi nestaju nakon nekoliko tjedana ili mjeseci poslije rođenja. Ta djeca nisu izložena većem riziku od razvoja MG-a kasnije u životu. Potrebno je razlikovati neonatalni MG od kongenitalnog miasteničnog sindroma (17). Radi se o obliku MG-a u djetinjstvu, koji nije autoimunog podrijetla nego je posljedica genetskih poremećaja. To je



autosomno recesivna bolest, čiji simptomi obično počinju pri rođenju i traju doživotno (7,17). Neonatalni se oblik MG-a razlikuje od juvenilnog, koji je najčešći oblik MG-a u djetinjstvu. Juvenilni MG klinički se očituje jednako kao kod odraslih osoba s autoimunim MG-om (17). Postoji i poseban podtip juvenilnog MG-a koji se može dijagnosticirati već nakon prve godine života. Novije studije nagovještavaju razlike u prezentaciji MG-a u bolesnika u prepubertetskom razdoblju, kod kojih su vjerojatniji isključivo očni simptomi, od bolesnika u postpubertetskom razdoblju, koji češće imaju generaliziranu bolest (7).

Zbog fluktuirajućeg obrasca bolesti, u fizikalnom pregledu može biti prisutna normalna mišićna snaga. U tom slučaju, pacijent izvodi ponavljane i neprekidne mišićne kontrakcije koje mogu pokazati slabost. Poboljšanje uslijedi nakon razdoblja odmora ili nakon primjene ledenog obloga (15).

Kliničari primjećuju da se povijest bolesti razlikuje kod starijih pacijenata, te se u novije vrijeme postavlja pitanje je li MG zajednička dijagnoza za nekoliko različitih bolesti (2).

## **1.5 Dijagnoza**

### **1.5.1 Anamneza i fizikalni pregled**

Potrebno je prvo uzeti anamnezu pacijenta i provesti fizikalni pregled. Neurološkim se pregledom provjerava snaga i tonus mišića, koordinacija, osjet dodira i pokreti očnih bulbusa (11). Za prepoznavanje žarišne mišićne slabosti pacijenta se navodi da tijekom jedne minute gleda prema gore kako bi se uočilo pogoršanje ptoze. Nadalje se pacijenta navodi da tijekom 30 do 60 sekundi fiksira predmet koji mu se nalazi bočno te da prijavi pojavu dvoslika. Potom ga se zamoli da izvrši pet uzastopnih abdukcija ramena uz pružanje otpora kako bi se moglo opaziti postupno slabljenje deltoidnih mišića (18).

### **1.5.2 Serološki testovi**

U većine bolesnika za postavljanje dijagnoze dovoljna je anamneza karakteristična za MG i prisutnost protutijela na AChR. U graničnih i seronegativnih pacijenata može biti korisna daljnja evaluacija edrofonijskim testom i elektromiografsko mjerenje mišićnih akcijskih potencijala nakon ponavljane stimulacije živca. Pacijenti sa seronegativnim MG-om testiraju se na prisustvo antitijela na tirozin-kinazu (7). Test na prisutnost protutijela na AChR vrlo je specifičan i služi za potvrdu dijagnoze kod bolesnika s klasičnom kliničkom prezentacijom.

Protutijela na AChR prisutna su u polovice bolesnika s okularnim MG-om i u četiri petine bolesnika s generaliziranim MG-om, a razina njihovog titra nije u korelaciji s ozbiljnošću bolesti (13,15,18). Ostalih 5 do 10% pacijenata posjedovat će anti-MuSK protutijela. Samo će u sporadičnim slučajevima u istog pacijenta biti prisutna i anti-AChR i anti-MuSK protutijela (15). U 2 do 3% pacijenata koji su seronegativni na ova protutijela mogu se dokazati anti-LRP4 protutijela (15,19) Anti-SM protutijela ima 30% pacijenata s MG-om te su ona, poglavito u mlađih pacijenata, korisnija kao serološki biljeg za timom nego za postavljanje dijagnoze (15). Oko 8% pacijenata nema detektabilna protutijela (19).

### 1.5.3 Elektrofiziološki testovi

Elektrofiziološki testovi bitni su za pacijente u kojih serološkim testovima nisu pronađena antitijela. Često se koriste test repetitivne stimulacije živca (RNS) i elektromiografija s jednim vlaknom (SFEMG). Oba testa procjenjuju kašnjenje u provođenju akcijskog potencijala u neuromišićnoj spojnici (15). RNS test ima relativno slabu osjetljivost (18). Tim se testom stimulira živac s 2-3 Hz, a njegova ponavljana stimulacija iscrpljuje acetilkolin u neuromišićnoj spojnici i proizvodi niski EPSP. Dijagnoza MG-a postavlja se kada EPSP padne na 10% ili više između prve i pete stimulacije (15). SFEMG s osjetljivošću od 90% najosjetljiviji je dijagnostički test za MG (15,18). Ovaj test istovremeno snima akcijske potencijale dvaju mišićnih vlakana inerviranih jednim motornih neuronom. Razlika u vremenu početka između tih dvaju akcijskih potencijala naziva se „trepetanje“ (engl. *jitter*) i ono je, zbog smanjenog neuromišićnog prijenosa u MG-u, povećano (15).

### 1.5.4 Edrofonijski (tenzilonski) test

U edrofonijskom se testu primjenjuje intravenski edrofonij klorid, kratkodjelujući inhibitor acetilkolinesteraze, u dozi od 10 mg. Na početku se daju 2 mg edrofonija kao testna doza, a ostalih 8 mg daje se 30 sekundi kasnije. Lijek blokira razgradnju acetilkolina i tako privremeno povećava dostupnost acetilkolina u neuromišićnoj spojnici (11,15,20). Njegov se učinak u oboljelih od MG-a očituje ublažavanjem mišićne slabosti u trajanju od oko pet minuta (11,20). Alternativno se može primijeniti 1.5 mg neostigmina intramuskularno, čiji učinak traje dva sata (20). Edrofonijski test je osobito koristan za pacijente s okularnim MG-om, kod kojih

se promatra poboljšanje simptoma ptoze i diplopije. Osjetljivost testa za dijagnozu MG-a iznosi 71 do 95% (15).

#### 1.5.5 Test ledenog obloga

Ovaj se test koristi u slučajevima kada je edrofonijski test kontraindiciran. Služi isključivo za procjenu okularnih mišića (15). Postavljanjem ledenog obloga na oko tijekom dviju do pet minuta m. levator palpebrae izlaže se niskoj temperaturi, što poboljša njegov neuromišićni prijenos i dovodi do poboljšane elevacije kapka (15,19).

#### 1.5.6 Slikovna dijagnostika i ostali laboratorijski testovi

Kako bi se isključilo postojanje timoma koristi se kompjuterizirana tomografija (CT) ili magnetska rezonancija (MR) prsnog koša. U slučaju čistog očnog MG-a, potrebno je napraviti MR orbite i mozga za ocjenu postojanja lokalizirane lezije. S obzirom na to da MG uobičajeno koegzistira s drugim autoimunim bolestima preporučuje se testiranje na reumatoidni faktor, antinuklearna protutijela te procjena funkcije štitnjače (15).

### 1.6 Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalna dijagnoza uključuje kongenitalne miastenične sindrome, Lambert-Eatonov miastenički sindrom, ranu fazu multiple skleroze, botulizam, trovanje organofosfatima, tumor moždanog debla, Miller-Fisherovu varijantu Guillain-Barréova sindroma, mitohondrijske neuromišićne poremećaje, bolest motornih neurona i ishemiju mozga (12,21). U mlađih pacijenata koji se žale na diplopiju potrebno je isključiti multiplu sklerozu. Ostali senzorni simptomi uvijek su odsutni u MG-u, a česti su kod multiple skleroze. U starijih pacijenata s dispnejom i slabošću udova uzima se u obzir amiotrofična lateralna skleroza, koja, međutim, pošteđuje očne mišiće i obično uzrokuje fascikulacije mišića (18).

## 1.7 Liječenje

Liječenje svakog bolesnika s MG-om treba biti individualizirano. Cilj liječenja je ponovno uspostaviti ili barem približno doseći normalnu neuromišićnu funkciju uz minimizaciju štetnih učinaka. Pri odabiru terapije u obzir se uzima lokalizacija, trajanje i ozbiljnost mišićne slabosti, pogoršanje životnih funkcija, rizik nastanka komplikacija liječenja povezanih s dobi i komorbiditetima, te sposobnost pacijenta da se pridržava terapije (21).

### 1.7.1 Povijesni pregled

Do uvođenja acetilkolinesteraznih spojeva u dijagnozu i liječenje MG-a 1934. godine, nekolicina je pacijenata u kojih je bolest prepoznata imalo tešku slabost i umirali su unutar jedne do dvije godine. Prevalencija MG-a u razdoblju između 1915. i 1934. godine procijenjena je na 1 na 200 000 stanovnika, a 70% pacijenata umrlo je od pneumonije ili respiratornog zatajenja. Poslije 1934. godine, prevalencija je narasla na 1 na 20 000 stanovnika, dok je zbog uporabe acetilkolinesteraznih spojeva do 1955. godine smrtnost pala na 30%. Nakon uvođenja sulfonamida, antibiotika za liječenje pneumonije i timektomije uslijedio je daljnji pad smrtnosti, međutim, on nije bio toliko izražen. Do 1965. godine, primjenom ventilacije s pozitivnim tlakom, volumno-kontrolirane ventilacije i poboljšanjem intenzivne skrbi, naročito toaletom dišnih puteva, smrtnost je pala ispod 15%. Pad smrtnosti ispod 10% dogodio se nakon početka uporabe kortikosteroida 1966. godine. Smanjenje smrtnosti ispod 6% uslijedilo je nakon 1969. godine, uvođenjem azatioprina, plazmafereze i intravenskih imunoglobulina. Otkrivanjem serumskih protutijela na AChR, dijagnosticirano je više novih slučajeva, pa je prevalencija MG-a porasla na 1 na 17 000 stanovnika (3).

### 1.7.2 Simptomatsko liječenje

#### 1.7.2.1 Inhibitori acetilkolinesteraze (AChEI)

Godine 1934., Walker je postavila tezu da fizostigmin, djelomični antagonist kurarea, ima suprotstavljen učinak simptomima MG-a. Opisao je naglo i dramatično, ali privremeno poboljšanje 56-godišnje bolesnice s generaliziranim MG-om kojoj je dao fizostigmin. Napisala je i pozitivno izvješće o prostigminu, inhibitoru AChE, koji je korišten između 1930-ih i 1950-ih. Piridostigmin je sintetski AChEI, koji povećava broj interakcija acetilkolina i njegovog

receptora u neuromišićnoj spojnici. S obzirom na to da ne prolazi kroz krvno-moždanu barijeru, ograničena mu je toksičnost za središnjeg živčani sustav i ima blagi učinak na očni i generalizirani MG (22).

AChEI kao što je piridostigmin bromid najčešća su simptomatska terapija MG-a (23). Početna doza piridostigmina je 60 mg svako šest sati (22). Maksimalna dnevna doza je 120 mg svaka četiri sata, međutim tada je vjerojatniji nastanak nuspojava. Klinički učinak piridostigmina počinje za 15 do 30 minuta, s vršnim djelovanjem nakon otprilike dva sata, i traje tri do četiri sata. Pacijenti koji se noću ili ujutro bude uz pogoršanu mišićnu slabost mogu prije spavanja uzeti 180 mg dugodjelujućeg piridostigmina. Ova formulacija nema široku primjenu zbog neujednačene apsorpcije i nepredvidivih učinaka (22,24).

Kolinergičke nuspojave obično ne nastaju pri dozama piridostigmina manjim od 300 mg/dan (23). Najčešće nuspojave su gastrointestinalne; grčevi u trbuhu, proljev i nadutost. Ostale nuspojave uključuju pojačano znojenje, hipersalivaciju, bradikardiju, AV blok, urgentnost, grčeve i trzaje mišića (22,23). Zbog povećanja sekrecije i kompliciranijeg održavanja dišnog puta, AChEI su relativno kontraindicirani u miasteničkoj krizi. Visoke doze AChEI mogu izazvati paradoksalno povećanje slabosti, što može dovesti do respiratorne insuficijencije koja se naziva kolinergičkom krizom. Danas se zbog učinkovitosti imunoterapije iznimno visoke doze više ne koriste, pa je kolinergička kriza postala više teoretski problem. Piridostigmin se može koristiti dugoročno, a njegova se učinkovitost s vremenom ne smanjuje. Za liječenje muskarinskih nuspojava može se koristiti oralni glikopiroilat od 1 mg, hioscijamin od 0,125 mg ili loperamid od 2 mg. Bilo koji od tih lijekova može se uzimati do tri puta dnevno istovremeno uz dozu piridostigmina.

Postoje podaci da različite podskupine bolesnika različito odgovaraju na AChEI (22). Bolesnici s MG-om povezanim s MuSK protutijelima reagiraju lošije na liječenje AChEI od bolesnika s protutijelima na N-AChR (22,23). U njih su potrebne veće doze za kontrolu simptoma, što povećava rizik sistemskih nuspojava (23). Mlađi pacijenti mogu imati naročito snažan odgovor na AChEI. Pacijenti s okularnim MG-om, posebice oni s diplopijom, često ne reagiraju u potpunosti na ove lijekove. Ptoza je osjetljivija na terapiju od očne pareze (22).

### 1.7.3 Kortikosteroidi

Prvu korištenu imunosupresivnu terapiju za MG činili su kortikosteroidi. Prva izvješća o djelotvornosti uključivala su doze prednizona od 100 mg na dan ili svako drugi dan (22).

Ranim kliničkim studijama pokazano je da je korištenje prednizona u više od 80% bolesnika postiglo značajno poboljšanje ili remisiju (25). Kortikosteroidi se smatraju najučinkovitijim oralnim imunosupresivima (22). To su lijekovi prve linije za pacijente kojima simptomi perzistiraju tijekom liječenja s AChEI ili za one koji žele bolju kontrolu simptoma (26). Premda se zna da kortikosteroidi imaju inhibicijski učinak na imunološki odgovor, točan mehanizam njihovog djelovanja još uvijek nije poznat (22).

Klinički učinak kortikosteroida počinje u roku od nekoliko dana, a većina pacijenata unutar dva tjedna osjeti dobrobit. Najveće se poboljšanje postiže u prvih šest mjeseci korištenja, mada su nekima potrebne i dvije godine (25). Dva su pristupa oralnoj primjeni kortikosteroida: visokodozni, brzi indukcijski režim i niskodozni režim uz sporu titraciju. Niskodozni režim sa sporom titracijom prikladan je za bolesnike s očnim MG-om i blagim do umjerenim MG-om (22). Takvo doziranje smanjuje rizik paradoksalne slabosti koja se vidi u polovici bolesnika koji su započeli s terapijom. Počinje se s 5-10 mg prednizona na dan, i svakih sedam do deset dana ta se doza povećava za 5 mg do doze od 1,0 do 1,5 mg/kg/dan. Brže povećanje doze može se primijeniti u pacijenata bez značajne respiratorne ili bulbarne slabosti kojima je potrebna veća doza za postizanje kontrole bolesti (22,26). Visokodozni režim smatra davanje prednizona u dozi od 1,0 do 1,5 mg/kg/dan u trajanju od dva do četiri tjedna, nakon čega se donosi odluka o tome nastavlja li se dnevna terapija u toj dozi ili se prelazi na doziranje svako drugi dan. Pacijenti koji po Američkoj zakladi za miasteniju gravis pripadaju tipu dva, mogu odmah prijeći na doziranje svako drugi dan, dok pacijenti višeg tipa zahtijevaju dnevno doziranje tijekom duljeg razdoblja. Nakon četiri do osam tjedana liječenja zadanim dozama, opaža se poboljšanje, a potom se započinje polagano smanjenje doze za pet do deset mg mjesečno. Postoji i treći, noviji pristup, koji odmah stavlja pacijente na fiksnu dozu prednizona od 20 mg. Pacijent se prati, a ako nema odgovora, dozu treba povećati (22).

Rana primjena kortikosteroida u bolesnika s okularnim MG-om može odgoditi generalizaciju bolesti ili smanjiti rizik njegove pojave. Štoviše, raniji početak terapije može omogućiti ulazak u ranu i dugotrajnu remisiju. 70-80% pacijenata liječenih steroidima postigne značajno poboljšanje ili potpuno povlačenje simptoma nasuprot 10-20% onih koji postignu spontanu remisiju (26).

Pacijentima u miasteničkoj krizi i onima koji nisu u krizi, ali imaju pogoršanje simptoma također se daje prednizon na dnevnoj bazi. Tek kada se stanje bolesnika značajno poboljša može se napraviti prijelaz na doziranje svako drugi dan. Dugotrajna primjena kortikosteroida na dnevnoj bazi može biti indicirana u hipertoničara i dijabetičara kako bi se izbjegle velike promjene krvnog tlaka, tj. serumske glukoze (22).

Dugotrajna terapija kortikosteroidima nosi brojne sistemske nuspojave poput pretilosti, hipertenzije, kušingoidnog izgleda, katarakte, glaukoma, želučanih i peptičkih ulkusa, ubrzane demineralizacije kosti, neuropsihijatrijskih poremećaja i oportunističkih infekcija (22,26).

#### 1.7.4 Ostali imunosupresivi

Nesteroidni imunosupresivi dodaju se režimu liječenja s dva cilja: pojačanje učinaka prednizona i smanjenje njegove doze na minimum da bi se smanjio rizik nuspojava (27).

##### 1.7.4.1 Azatioprin (AZA)

Radi se predlijeku, koji se brzo pretvara u aktivne metabolite, 6-merkaptopurin i 6-tioinozinsku kiselinu. Spada u skupinu antimetabolita, a djeluje tako što oponaša purinske nukleotide čime inhibira njihovu sintezu, a time i sintezu DNA (28). AZA je jedan od najčešće korištenih lijekova za održavanje remisije u pacijenata koji nisu na terapiji kortikosteroidima (26,28). Ovaj lijek, međutim, ima odgođen terapijski početak s početnim kliničkim poboljšanjem nakon četiri do šest mjeseci od početka primjene. U nekim slučajevima može proći i do 18 mjeseci prije pojave pozitivnog kliničkog odgovora. U pacijenata s umjerenom do teškom kliničkom slikom, predlaže se početak korištenja AZA s prednizonom. Nakon što se postigne kontrola simptoma, slijedi postupno smanjenje doze steroida. U 70-80% pacijenata koji su primali AZA kao monoterapiju ili u kombinaciji sa steroidima doseglo je remisiju ili značajno poboljšanje simptoma. Kada se AZA počne primjenjivati ranije u tijeku bolesti, postižu se više stope odgovora. Početna doza je 50 mg na dan tijekom jednog tjedna, nakon čega se povećava za 50 mg dnevno svaki tjedan do doze od 2-3 mg/kg. Nakon postizanja remisije, terapija se nastavlja najmanje dvije do tri godine prije pokušaja smanjenja ili ukidanja (26). AZA se često primjenjuje u žena reproduktivne dobi i tijekom trudnoće jer nije povezan s kongenitalnim malformacijama (28).

Potencijalne nuspojave uključuju simptome nalik na gripu, mijelosupresiju, mučninu, anoreksiju, nelagodu u trbuhu, hepatotoksičnost i pankreatitis. 10 do 20% pacijenata razvije idiosinkratsku reakciju koja se očituje vrućicom, općom slabošću i slikom koja podsjeća na sepsu. To stanje zahtijeva trenutni i trajni prekid uzimanja lijeka. Megaloblastična anemija i limfopenija česte su nakon početka uzimanja ovog lijeka ili povećanja njegove doze, pa se zato preporučuje dvotjedno praćenje kompletne krvne slike, testova jetrene funkcije i biokemije.

Nakon što je pacijent šest tjedana na stabilnoj dozi, učestalost praćenja smanjuje se na jednom mjesечно tijekom tri mjeseca, a pozom svaka tri mjeseca. Terapija se ukida kada je broj leukocita manji od 1500 po mm<sup>3</sup> ili kada je apsolutni broj neutrofila ispod 1000 po mm<sup>3</sup> (26).

#### 1.7.4.2 Mikofenolat mofetil (MMF)

Mikofenolat mofetil sintetizirani je prolijek mikofenolne kiseline koji ostvaruje svoj učinak inhibicijom inozin-5'-monofosfat dehidrogenaze. To rezultira iscrpljenjem gvanozina u B i T-stanicama, selektivno inhibirajući njihovu proliferaciju (28,29). MMF je u početku bio namijenjen samo primateljima bubrežnog alografta, ali sve je više dokaza o njegovoj djelotvornosti u terapiji raznih sistemskih autoimunih poremećaja. Primjenjuje se u liječenju MG-a kao alternativni lijek kada pacijent ne podnosi AZA (28). Liječenje započinje u dozi od 500 do 1000 mg dva puta na dan, nakon čega se prelazi na dozu održavanja od 1000 do 1500 mg dva puta na dan (30).

Najčešće nuspojave povezane s MMF-om su mučnina, proljev, povraćanje, glavobolja, supresija koštane srži, tremor i depresija. Korištenje MMF-a nosi povećani rizik za nastanak oportunističkih infekcija i sepse, te kasnih maligniteta poput limfoma (29). Njegova je primjena u trudnoći kontraindicirana zbog dokaza o teratogenosti (28).

Preporučuju se mjesečne kontrole kompletne krvne slike s obzirom na mogućnost anemije, leukopenije, agranulocitoze i pancitopenije (29,30).

#### 1.7.4.3 Takrolimus (FK506)

Radi se o inhibitoru kalcineurina koji suzbija aktivaciju i proliferaciju T-stanica blokirajući transkripciju gena za citokine. Ima sličan mehanizam djelovanja kao ciklosporin, ali uz jači imunosupresivni učinak (26). Propisuje se u teškim oblicima MG-a, kada kombinirana terapija kortikosteroidima i AZA ili MMF-a ne daje učinak (28).

Takrolimus se daje u početnoj dozi od 3 mg/dan ili 0,1 mg/kg/dan u dvije podijeljene doze s najnižom ciljnom koncentracijom od 4.8 do 10 ng/dL (26,31). Kliničko se poboljšanje primjećuje već nakon 10 do 28 dana od početka terapije. Rezultati nekontroliranih studija pokazali su da je 70 do 87% bolesnika doseglo remisiju ili značajno poboljšanje unutar prve godine terapije. Kontrolirane studije nisu dokazale smanjenje potrebe za steroidima pri dugotrajnom korištenju takrolimusa (26).



Lijek ima dobar kratkoročni i dugoročni profil sigurnosti (28). Najčešće nuspojave su: hiperglikemija, hipomagnezijemija, glavobolja, hipertenzija, tremor, parestezije, proljev i mučnina (26,28).

#### 1.7.4.4 Ciklosporin (CsA)

Ciklosporin A vežući se na imunofilin stvara kompleks ciklosporin-ciklofilin koji inhibira fosfatazu kalcineurin i transkripcijski faktor NFAT. Time se sprječava prepisivanje glasničke RNA za citokine, kao što je IL-2. Djelotvornost CsA usporediva je s djelotvornošću AZA (32). Preporučena doza CsA je 5-6 mg/kg/dan podijeljena u dva dnevna doziranja. Kliničko se poboljšanje očekuje unutar dva mjeseca, a maksimalno je poboljšanje vidljivo nakon sedam mjeseci (26). Nakon što se ublaži miastenička slabost, doza se može umanjiti.

CsA se smatra lijekom druge linije zbog brojnih i potencijalno ozbiljnih nuspojava te veće cijene. Ozbiljnije nuspojave CsA uključuju nefrotoksičnost ovisnu o dozi i jetrene poremećaje (32). Od ostalih nuspojava javljaju se simptomi slični gripi, mialgija, arterijska hipertenzija, debljanje, hirsutizam, tremor i optička neuropatija (26,32).

#### 1.7.4.5 Metotreksat (MTX)

Radi se o antagonistu metabolizma folne kiseline koji inhibira dihidrofolat reduktazu, čime se sprječava pretvorba dihidrobiopterina u tetrahidrobiopterin (26). Folna je kiselina potrebna za de novo sintezu purina i pirimidina. MTX se često koristi kao druga linija liječenja u bolesnika koji ne podnose ili ne reagiraju na terapiju azatioprinom (33).

U multicentričnoj randomiziranoj placebo kontroliranoj studiji, MTX se davao u dozi od 20 mg/dan per os i nije pokazao učinak poštete steroida tijekom 12 mjeseci. Ipak, u skupini koja je primala placebo odustalo je značajno više pacijenata zbog pogoršanja simptoma (26).

Nuspojave MTX-a obično su blage. Najčešće su u pitanju alopecija, gastrointestinalna intolerancija i blago povišenje jetrenih enzima. Nekada se javljaju i teže nuspojave poput plućne fibroze, supresije hematopoeze, hepatotoksičnosti i bubrežne insuficijencije (26,33).

#### 1.7.4.6 Ciklofosfamid (CYC)

Ciklofosfamid je alkilirajući agens koji djeluje citostatički i antiproliferativno. CYC koči djelovanje B-limfocita, i posljedično sintezu protutijela. U visokim dozama utječe i na T-

limfocite (28). Nekontrolirane studije izvještavaju o povoljnom učinku ciklofosfamida na bolesnike s teškim i refraktornim MG-om.

Protokoli liječenja uključuju mjesečnu intravensku pulsnu dozu od 500 mg/m<sup>2</sup> ili 1-2 mg/kg/dan per os. U pacijenata u kojih nije uspjela višestruka imunomodulatorna terapija radi se ablacija imunološkog sustava visokom dozom ciklofosfamida (50 mg/kg/dan intravenski tijekom četiri dana), nakon čega se daje faktor stimulacije kolonije granulocita (26).

Uporaba lijeka ograničena je visokim rizikom teških nuspojava kao što su hemoragični cistitis, supresija koštane srži, oportunističke infekcije, neplodnost i maligniteti. Ostale uobičajene nuspojave uključuju mučninu, povraćanje, bol u trbuhu, proljev i alopeciju (26,33). S obzirom na to da je CYC teratogen, treba ga izbjegavati u bolesnica reproduktivne dobi (28).

#### 1.7.4.7 Transplantacija hematopoetskih matičnih stanica (HSCT)

Retrospektivna studija slučajeva izvijestila je o sedam pacijenata refraktornih na ostale oblike liječenja koji su podvrgnuti ablaciji autoreaktivnih imunoloških stanica korištenjem visoke doze kemoterapije, zračenjem cijelog tijela i korištenjem antilimfocitnih protutijela (26). Potom je uslijedila rekonstrukcija imunoloških stanica prethodno prikupljenim autolognim matičnim stanicama koje su pročišćene korištenjem CD34 imunomagnetne selekcije. Medijan praćenja nakon autolognog HSCT-a bio je 40 mjeseci, a na posljednjem je praćenju svih sedam pacijenata imalo potpunu i stabilnu remisiju te im nije bila potrebna terapija (26,34).

HSCT zahtijeva dugačku hospitalizaciju. Moguće su teške nuspojave kao što je mukozitis, oportunističke infekcije, neutropenija, te kasne komplikacije poput toksičnosti za pojedine organe, pojave maligniteta i sekundarnih autoimunih bolesti (26).

#### 1.7.5 Biološka terapija

##### 1.7.5.1 Rituksimab (RTX)

Radi se o kimeričnom monoklonskom protutijelu koje se veže na bjelančevinu CD-20 na površini B-limfocita. RTX dovodi do iscrpljivanja B-limfocita toksičnošću posredovanom stanicama ili ovisnom o komplementu (28). Studije navode da korištenje ovog lijeka u pacijenata s MG-om može biti povezano s kliničkim poboljšanjem, ali i da se RTX treba koristiti samo kod teških refraktornih slučajeva MG-a koji ne reagira na drugo liječenje

(26,27,33,35). Učinkovitost RTX-a nije uspoređivana s drugim oblicima terapije korištenim za liječenje MG-a (35). Bitan nedostatak lijeka je trenutna visoka cijena (26).

Nuspojave RTX-a su relativno česte i javljale se u otprilike 25 do 45% slučajeva (35). Uobičajene nuspojave su: mučnina, povraćanje, vrućica, crvenilo i bronhospazam. U teže nuspojave spadaju neutropenija i rizik od progresivne multifokalne leukoencefalopatije (26,33).

#### 1.7.5.2 Ekulizumab

Klasični se put komplementa aktivira protutijelima, što rezultira taloženjem C5b-C9 kompleksa na postsinaptičkoj membrani, uništavajući tako N-AChR. Aktivacija komplementa potiče kemotaksiju i staničnu lizu, pa postsinaptička membrana postaje manje osjetljiva na oslobođeni acetilkolin (36). Ekulizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo koje se veže na terminalni protein komplementa C5 blokirajući njegovo cijepanje na aktivne faktore C5a i C5b (28,37). Trenutno je prihvaćen kao dodatna terapija u osoba s refraktornim MG-om (28).

Ekulizumab se daje u početnoj dozi od 900 mg prvog dana te prvog, drugog i trećeg tjedna. Nakon četiri tjedna doza se može povećati za 1200 mg i nastaviti uzimati kao doza održavanja. Nagli prekid terapije povećava rizik relapsa (36).

Budući da inhibicija proteina komplementa C5 povećava rizik od meningokoknog meningitisa, savjetuje se cijepljenje protiv *Neisseriae meningitidis* najmanje dva tjedna prije početka liječenja (28,37).

#### 1.7.6 Terapija korištena kod teške egzacerbacije miastenije ili miasteničke krize

Akutni ili teški bolesnici u svrhu stabilizacije bolesti primaju kratkotrajnu terapiju intravenskim imunoglobulinima i terapijsku izmjenu plazme. Adekvatno liječenje akutnih pacijenata važno je jer neuspjeh u intervenciji može dovesti do zatajenja respiratorne funkcije i potencijalne smrti (38).

##### 1.7.6.1 Intravenski imunoglobulini (IVIG)

IVIG je prvi put uveden u terapiju MG-a prije četiri desetljeća (26). Mehanizam djelovanja IVIG-a nije u potpunosti shvaćen, ali ključni mehanizmi uključuju interferenciju

signalizacije putem Fc receptora, neutralizaciju aktiviranog komplementa i modulaciju proupalnih citokina.

Poboljšanje simptoma uočava se unutar nekoliko dana, što je sporije od plazmafereze, međutim dovoljno dobro kao alternativa plazmaferezi kada je ona kontraindicirana (26,32). Maksimalan odgovor na IVIG postiže se sedam do deset dana nakon početka terapije, a učinak traje 28 do 60 dana. Pozitivan klinički odgovor očekuje se u 70 do 90% pacijenata unutar prva dva tjedna terapije. Veću stopu odgovora imaju timektomirani i oni koji primaju imunosupresivnu terapiju (26).

IVIG se općenito koristi u bolesnika s egzacerbacijom i miasteničkom krizom ili kao kronična terapija održavanja kada su ostali modaliteti liječenja neuspješni ili kontraindicirani (26,32). U akutnoj se egzacerbaciji daje u dozi od 2 g/kg podijeljenoj na razdoblje od tri do pet dana. Doza održavanja je 0,4 g/kg koja se kao pojedinačna doza daje svakih tri do šest tjedana.

IVIG se koristi i za optimizaciju mišićne funkcije u pacijenata prije operacija i kao premošćujuća terapija tijekom uvođenja viših doza steroida u cilju sprječavanja paradoksalnog pogoršanja slabosti (26).

Povećana viskoznost krvi, veliko proširenje intravenskog volumena i velika opterećenost proteinima uzrok su čestih nuspojava IVIG-a. S ponovljenim infuzijama učestalost nuspojava kreće se od 2,5 do 87,5% (37). U uobičajene nuspojave spada glavobolja, vrućica, zimica, osip, mialgija, mučnina, otežano disanje i alergijske reakcije. Nešto rjeđe se javlja aseptični meningitis, tromboembolijski događaji i akutno bubrežno zatajenje (26,33).

#### 1.7.6.2 Terapijska izmjena plazme (plazmafereza, TPE)

Izmjena plazme je prvi put uvedena u terapiju MG-a 1976. godine. Djeluje na principu izravnog uklanjanja autoantitijela i komponenti komplementa te promjena u citokinskom profilu kao što je povećanje razine IL-10 (26). Danas se koristi kao jedan od akutnih modaliteta liječenja (uz IVIG) kod teške egzacerbacije MG-a ili kao metoda optimizacije kliničkog stanja u pacijenata s bulbarnim i respiratornim simptomima prije kirurškog zahvata (26,33). Kliničko se poboljšanje očituje već nakon tri dana, a nekada već i unutar 24 sata od primjene, što je brže od IVIG-a (26,32). Međutim, pošto je IVIG lakše primjenjiv i povezan je s manje nuspojava, a učinkovitost obaju tretmana slična, češće se daje prednost IVIG-u (33).

Kada se TPE primjenjuje ambulantno i s perifernim pristupom nuspojave su blage. Drugi način primjene je centralnim venskim putem u tijeku hospitalizacije (26). Tipični se protokol liječenja sastoji od četiri do pet izmjena jednog ili jednog i pol volumena plazme

tijekom tjedan dana ili sve dok pacijent ne dosegne kliničko poboljšanje. TPE obično ima ograničenu učinkovitost zbog resinteze ili povratne proizvodnje autoantitijela. Zbog toga se kombinira s imunosupresivima, najčešće kombinacijom steroida i AZA.

Iako ne postoji dobna granica za primjenu plazmafereze, stariji pacijenti imaju povećan rizik od teških komplikacija. Zamijećene su sistemske kardiovaskularne reakcije, poput hipotenzije i kongestivnog zatajenja srca, tromboza, tromboflebitis, plućna embolija, poremećaji elektrolita i sepsa (32,33). Nuspojave koje nastaju zbog teškoća postavljanja vaskularnog pristupa su: infekcija, tromboza, zračna embolija i pneumotoraks (33).

### 1.7.7 Timektomija

Dobro je poznata povezanost između abnormalnosti timusa, središnjeg organa za razvoj imunološkog sustava posredovanog T-limfocitima, i MG-a povezanog s protutijelima na N-AChR. U 60 do 75% bolesnika javlja se hiperplazija timusa. 10 do 15% bolesnika ima neoplastične promjene timusa, tj. timom. Ostatak bolesnika ima involuciju timusa koja je uobičajena pojava.

Već je dugo poznato da hiperplastični timus ima abnormalnu imunološku funkciju. Takav timus sadrži veći broj i promijenjenu funkciju B-limfocita i plazma stanica, uz smanjenje regulatornih funkcija. In vitro i bez dodatne stimulacije limfociti timusa mogu sintetizirati protutijela na N-AChR. Pretpostavlja se da početna senzibilizacija tkiva timusa nastaje djelovanjem virusa ili nekih drugih infektivnih uzročnika i rezultira razvojem B-limfocitima i plazma stanicama koje proizvode protutijela na N-AChR. Pokazalo se da i limfociti iz krvi i koštane srži mogu in vitro sintetizirati protutijela na N-AChR, međutim to zahtijeva dodatnu stimulaciju T-limfocita koji dalje aktiviraju B-limfocite (39).

Nije poznat točan mehanizam kako timektomija djeluje u bolesnika s N-AChR pozitivnim MG-om (33). Pretpostavka je da uklanjanje timusa kao glavnog izvora protutijela snižava razinu cirkulirajućih N-AChR protutijela te da njihova kasnija proizvodnja ovisi o perifernom imunološkom odjeljku. Međutim, nakon timektomije dolazi odgođenog i često skromnog smanjenja titra N-AChR protutijela. Autori ističu da se to događa zbog plazma stanica koje ne trebaju biti pod utjecajem T-limfocita da bi proizvodile protutijela. To podupire teoriju da se timektomija mora izvesti rano u tijeku bolesti prije nego veliki broj stanica koje proizvode antitijela ode u periferni imunološki sustav (39).

Još uvijek nije postignut konsenzus o donjoj i gornjoj dobnoj granici za izvođenje timektomije, indikacijama za timektomiju u pacijenata s očnim MG-om kao ni prednostima

rane u odnosu na kasnu timektomiju (32). Većina retrospektivnih studija ukazuje na bolji odgovor kada se timektomija izvede što ranije nakon generalizacije bolesti (33). Timektomija se preporučuje N-AChR pozitivnim pacijentima u dobi između 10 i 50 godina kod kojih je bolest počela prije tri do pet godina (26,33). Maligni je timom apsolutna indikacija za radikalnu timektomiju neovisno o životnoj dobi. Uklanjanje tumora ne dovodi uvijek do remisije (32,33).

U dobi između šest i deset godina indikacija za timektomiju je kontroverzna. Bolesnike starije od 60-65 godina obično se ne podvrgava timektomiji, osim ako se radi o timomu (32,33). Timektomija se obično ne preporučuje u pacijenata s čistim očnim MG-om. U slučaju teškog MG-a, u tih se bolesnika preporučuje prethodna terapija imunosupresivima i izmjenom plazme (32). U bolesnika s antitijelima na MuSK, timektomija se ne razmatra jer kod njih nedostaje tipična patologija timusa (26,32).

Kada se izvede po pravilima struke, timektomija ima nisku stopu smrtnosti koja je jednaka bilo kojoj operaciji u općoj anesteziji. Teške perioperacijske komplikacije su vrlo rijetke i u stabilnih bolesnika i u onih nestabilnih nakon provedene premedikacije (32). Osim kirurškog zahvata, u agresivnijim slučajevima timoma može biti potrebno i lokalno zračenje i kemoterapija. Recidivi se dugotrajno prate CT-om i MR-om (33).

### 1.7.8 Strategije liječenja miastenije

Strategija liječenja MG-a temelji se na tome je li u pitanju očni ili generalizirani oblik bolesti. Ako se radi o generaliziranom MG-u, gleda se težina simptoma, posebno radi li se o egzacerbaciji ili krizi. U obzir treba uzeti i podtip bolesti temeljen na serologiji. Cilj liječenja je postizanje potpune ili gotovo potpune remisije. Veliki dio pacijenata ne uspijeva postići potpunu i stabilnu remisiju (26).

#### 1.7.8.1 Liječenje okularne miastenije

Oralni piridostigmin bi trebao biti početna terapija u većine bolesnika s očnim MG-om, osobito ako su njihovi simptomi blagi i intermitentni (26,40). Za razliku od diplopije, ptoza dosta povoljnije reagira na AChEI. U slučaju da AChEI u umjerenim do visokim dozama ne umanje simptome, korištenje se prekida. Djelotvornost AChEI može biti bolja nakon uspješne terapije imunosupresivima (32). Klinička se remisija na liječenje kortikosteroidima definira kao

odsutnost simptoma i znakova bolesti nakon povlačenja piridostigmina (41). Ako se ona postigne, doza prednizona se polagano smanjuje tijekom najmanje dva do tri mjeseca (26,41).

Indikacije za primjenu lijekova koji štede steroide su značajne nuspojave steroida i relaps dok je pacijent na dozi iznad 7,5 do 10 mg/dan ili 15 do 20 mg svako drugi dan (40,41). Očna je miastenija rijetko kada otporna na steroide i na nesteroidne imunosupresive. U refraktornim slučajevima, poseže se za i.v. metilprednizolonom i IVIG-om, mehaničkom potporom i kirurškim zahvatima. Za ublažavanje diplopije koristi se okluzija oka flasterom i samoljepljive plastične prizme. Ptoza se ublažava posebno izrađenim poklopcem koji je zalemljen na metalni okvir naočala ili privremenom uporabom prozirne ljepljive trake. Kirurško liječenje ptoze postiže se podizanjem kapaka, a diplopije korekcijom strabizma (26,32).

#### 1.7.8.2 Liječenje generalizirane miastenije

U početku se svi bolesnici s generaliziranim MG-om liječe piridostigminom. Režim doziranja određuje se za svakog bolesnika ponaosob. Potreba za stalnim povećanjem doze AChEI ukazuje na progresivnost bolesti i veću mogućnost pojave miasteničke krize. Daljnje povećanje AChEI može uzrokovati toksične kolinergične učinke, pa se umjesto toga razmatraju drugi modaliteti liječenja (32). Potrebno je naglasiti da piridostigmin često nije učinkovit u bolesnika s antitijelima na MuSK. Timektomija se preporučuje u slučaju postojanja timoma te ako se radi o N-AChR pozitivnim pacijentima do 60-65 godina. Većina bolesnika s blagim generaliziranim MG-om treba imunosupresivnu terapiju, a prednizon spada u prvu liniju. Ako se prednizon koristi samostalno, bez drugih imunosupresiva, početna dnevna doza je 15 do 20 mg. Ta se doza povećava za 5 mg svaka dva do tri dana (26). Nakon postizanja remisije, doza se postupno smanjuje tijekom nekoliko mjeseci (41). Ako su potrebne visoke doze prednizona, kako bi se spriječile nuspojave i omogućila bolja kontrola bolesti, dodaje se neki od lijekova koji šteti steroide. Ti se lijekovi koriste kao monoterapija prve linije kod bolesnika koji nisu kandidati za liječenje steroidima, kao što dijabetičari, pretili i oni s perifernim edemima (26,41).

Zbog povećanog rizika od nuspojava povezanih s imunosupresijom, ne preporučuje se korištenje više od jednog oralnog imunosupresiva uz steroide. Autori podržavaju upotrebu takrolimusa kao lijeka prve linije iz skupine oralnih imunosupresiva. Alternativno se može koristiti azatioprin, rjeđe mikofenolat mofetil i ciklosporin. Ciklofosamid se rijetko koristi, a metotreksat gotovo nikada. Rituksimab se pokazao koristan u pacijenata s N-AChR pozitivnim MG-om koji imaju popratne limfoproliferativne bolesti. Zbog potencijalno ozbiljnih nuspojava, HSCT se koristi samo u bolesnika s refraktornom i po život opasnom MG-om (26).

### 1.7.8.3 Liječenje miasteničke krize

Nadolazeća miastenička kriza je brzo kliničko pogoršanje MG-a koje bi, prema mišljenju liječnika, u kratkom vremenskom roku moglo dovesti do krize. Manifestna miastenička kriza predstavlja ozbiljno, brzo i po život opasno pogoršanje MG-a s potencijalnom kompromitacijom dišnih puteva zbog respiratorne ili bulbarne disfunkcije (40). Kratkoća daha, nerazgovijetan govor, disfagija, aspiracija hrane i pića, blijeda ili cijanotična koža, progresivna respiracijska slabost, slabost mišića vrata i čeljusti, profuzno znojenje i febrilna infekcija u posljednja dva tjedna liječena antibioticima upozoravaju na mogućnost eskalacije kliničke slike prema krizi (32,42,43). Na ovako progresivnu miasteničku slabost može se nadovezati i kolinergična kriza zbog povećanja doze AChEI.

Ako se mišićna snaga ne poboljša nakon jedne doze piridostigmina od 1-2 mg ili neostigmina od 0,5 do 1 mg u kombinaciji s intravenskim atropinom od 0,5 mg, poduzimaju se hitne mjere uključujući respiratornu potporu. Bolesnike s nadolazećom ili manifestnom krizom treba hospitalizirati u jedinicu intenzivne njege (32). Od 66 do 90% bolesnika u krizi zahtijeva intubaciju i mehaničku ventilaciju (42). Ventilaciju treba osigurati bolesnicima čiji je forsirani vitalni kapacitet (FVC) manji od  $15\mu\text{L/kg TT}$ , dišni volumen (engl. *tidal volume, TV*) manji od  $5\text{-}6\mu\text{L/kg TT}$  ili arterijski kisik manji od 85 mmHg (osim u bolesnika s KOPB-om), a ugljični dioksid veći od 45 mmHg. Tijekom potpomognute ventilacije, AChEI se daju u kontinuiranoj infuziji tako da je maksimalna dnevna doza 8-12 mg (32). Odvikavanje od ventilatora započinje nakon što se kliničko stanje pacijenta poboljša. S obzirom na to da je poboljšanje snage fleksora vrata često povezano s poboljšanjem bulbarnih i respiratornih mišića, ono može biti korisno pomagalo za procjenu kliničkog poboljšanja. Kako bi se spriječila intubacija, kod pacijenata u miasteničkoj krizi može se primijeniti neinvazivna ventilacija (BPAP), koja koristeći pozitivni tlak, poboljšava protok zraka i olakšava rad disanja tijekom inspiracije sprječavajući kolaps dišnih puteva i razvoj atelektaze (42,44).

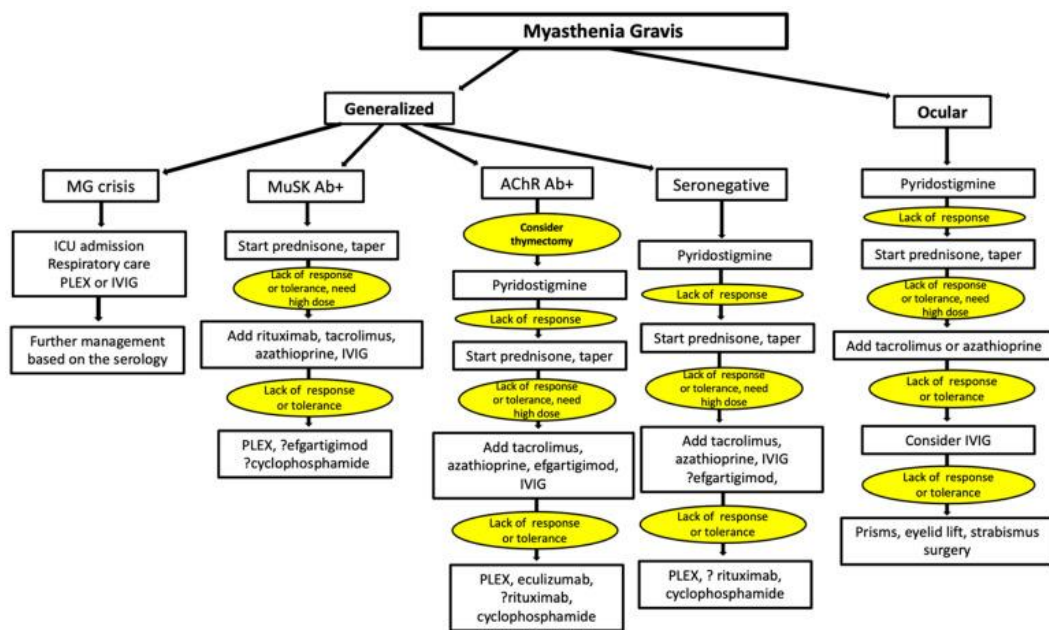
Bakterijske infekcije dišnog sustava čest su problem miasteničke krize. Važno je što prije dobiti kulture, a s empirijskom uporabom antibiotika započeti odmah, čak i prije rezultata kulture. Odgađanje primjene antibiotika dopušta širenje infekcije i pojačava imunološki odgovor koji pogoršava simptome MG-a. Primjenjuju se cefalosporini treće generacije jer ne utječu na pogoršanje miasteničkih simptoma. Aminoglikozidi se izbjegavaju zbog mogućeg štetnog utjecaja na neuromuskularni prijenos.

Ako se miastenička kriza ne stavi pod kontrolu unutar nekoliko sati, a mišićna slabost i dalje napreduje, indicirana je plazmafereza. Ona se često kombinira sa steroidima, iako je



njihova primjena u bolesnika s bakterijskom infekcijom kontroverzna. Nakon izmjene plazme može se dati visoka doza IVIG-a (do 25 g/dan) i kao dodatni modalitet liječenja i kao nadomjestak za gubitke imunoglobulina tijekom plazmafereze. S idućom bi plazmaferezom trebalo pričekati dan-dva jer uklanjanje čimbenika zgrušavanja tijekom plazmafereze može u roku od 24 sata dovesti po poremećaja hemostaze. Ako postoje kontraindikacije za izmjenu plazme, indicirana je primjena visokih doza IVIG-a (32).

Iako se učinci pojavljuju tek nakon nekoliko tjedana ili mjeseci, s dugotrajnom se immunosupresivnom terapijom započinje tijekom krize. Učinak kortizona počinje nakon mjesec dana. S obzirom na to da je moguće početno pogoršanje, što je klinička slika teža, početna bi doza trebala biti niža. AZA se počinje primjenjivati paralelno s kortizonom nakon što je isključena sepsa. Alternativno se može koristiti MMF. U slučaju nastanka miasteničke krize unatoč postojećoj immunosupresivnoj terapiji daje se RTX (43). (Slika 2.)



**Slika 2.** Opća strategija liječenja miastenijske gravisa. (Preuzeto s: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8950430/>)

## 1.8 Prognoza

Zahvaljujući poboljšanju dijagnostike, imunoterapiji i intenzivnoj njezi, danas je prognoza MG-a povoljna sa smrtnošću manjom od pet posto (21). Prognoza MG-a poboljšana je do te mjere da 85% pacijenata zadržava punu kvalitetu života. 15% pacijenata liječi se

imunosupresivima na koje se teško prilagođavaju i opterećeni su značajnim narušavanjem kvalitete života. Smatra se da MG nema utjecaja očekivani životni vijek (13). Neki slučajevi MG-a mogu privremeno ili trajno ući u remisiju, a slabost mišića može potpuno nestati pa se liječenje može prekinuti. Timektomija ima za cilj potpunu remisiju koja se postiže u 50% osoba (11). Čimbenici rizika za nepovoljniji tijek bolesti su rana pojava bolesti, koja je povezana sa ženskim spolom, antitijelima na MuSK i timomom (13).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

1. Prikazati broj hospitaliziranih pacijenata s dijagnozom miastenije gravis u razdoblju od 1.1.2019. do 31.12.2021. godine u KBC-u Split.
2. Prikazati broj novodijagnosticiranih pacijenata s miastenijom gravis u razdoblju od 1.1.2019. do 31.12.2021. godine u KBC-u Split.
3. Prikazati broj miasteničkih kriza u razdoblju od 1.1.2019. do 31.12.2021. godine u KBC-u Split.
4. Prikazati distribuciju po dobi i spolu u pacijenata s miastenijom gravis.
5. Prikazati predisponirajuće čimbenike pojavu miasteničke krize.
6. Prikazati serološki profil pacijenata s miastenijom gravis.
7. Prikazati liječenje pacijenata s miastenijom gravis.
8. Prikazati postojanje pridruženih neonkoloških i onkoloških bolesti.

### **3. MATERIJALI I METODE**

### **3.1 Ispitanici**

Svi pacijenti s miastenijom gravis i miasteničkom krizom liječeni u Klinici za neurologiju KBC Split u razdoblju od početka 2019. godine do kraja 2021. godine.

Kriteriji uključenja bili su hospitalizacija u Klinici za neurologiju KBC Split od 1. siječnja 2019. godine do 31. prosinca 2021. godine pod kliničkom slikom miastenije gravis i miasteničke krize te prvi put postavljena dijagnoza miastenije gravis.

Kriteriji isključenja bili su nepotpuna medicinska dokumentacija, nepotvrđena sumnja na miastenički sindrom i postavljanje dijagnoze ambulantno ili preko dnevne bolnice.

### **3.2 Organizacija studije**

Provedeno je istraživanje po organizaciji retrospektivno. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva KBC-a Split Urbroj: 2181-147/01/06/M.S.-22-02, te je provedeno u skladu sa svim etičkim principima sedme revizije Helsinške deklaracije iz 2013. godine.

### **3.3 Mjesto istraživanja**

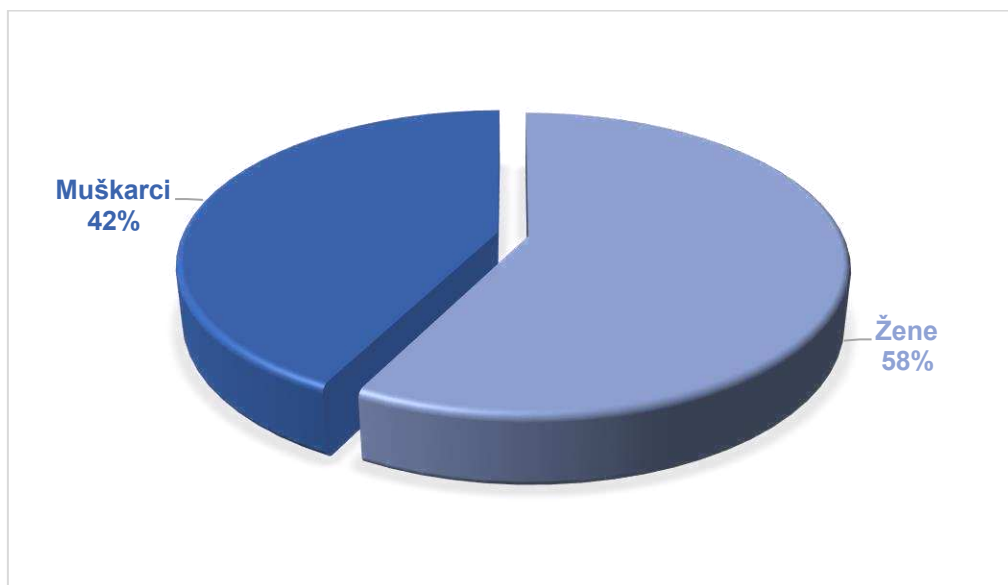
Istraživanje je provedeno u Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Split.

### **3.4 Metode prikupljanja i obrade podataka**

Podaci o osnovnim demografskim karakteristikama (dob i spol), simptomima i znakovima bolesti, kliničkoj slici i dijagnozi bolesti, predisponirajućim čimbenicima, pridruženim neokološkim bolestima i novotvorinama, primljenoj terapiji te ishodu bolničkog liječenja prikupljeni su uvidom u protokol i arhivu povijesti bolesti pacijenata liječenih u Klinici za neurologiju. Kontaktirajući Odjel za laboratorijsku imunologiju KBC Zagreb i pacijente ili članove njihovih obitelji došli smo do rezultata seroloških testova. Prikupljeni su podaci uneseni u program za izradu tabličnih proračuna Microsoft Excel. U statističkoj obradi korišteni su  $\chi^2$  (Hi kvadrat) test, t-test i metode deskriptivne statistike. Kao kriterij statističke značajnosti uzeli smo razinu vrijednosti  $P < 0,05$ . Za obradu je korišten statistički program  $\Sigma$ CalculatorSoup (45).

## **4. REZULTATI**

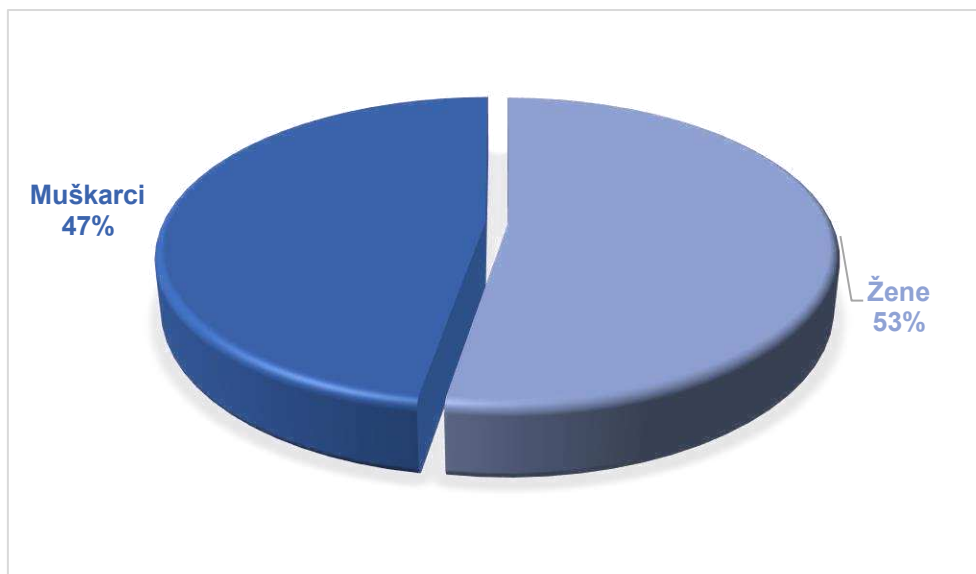
U razdoblju od 1. siječnja 2019. godine do 31. prosinca 2021. godine u Klinici za neurologiju KBC Split pod dijagnozom miastenije gravis hospitalizirana su 33 pacijenta. Od 33 pacijenata bilo je 19 (57,58%) novodijagnosticiranih, dok je ostalih 14 (42,42%) imalo postavljenu dijagnozu prije promatranog perioda. Od ukupnog broja hospitaliziranih pacijenata s miastenijom, bilo je 19 (57,6%) žena i 14 (42,4%) muškaraca, te nije pronađena statistički značajna razlika u pojavnosti miastenije gravis između tih dviju skupina ( $P=0,384$ , Slika 3.).



**Slika 3.** Spolna distribucija svih pacijenata s dijagnozom miastenije gravis izražena u postotcima (n=33).

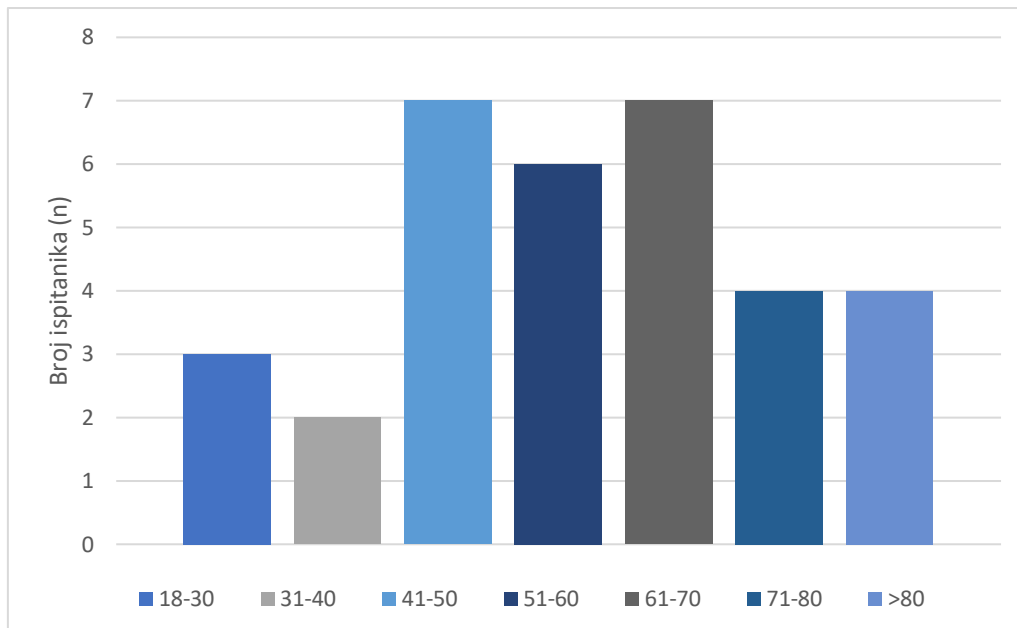
Od ukupnog broja novodijagnosticiranih pacijenata, 10 (52,63%) su bile žene, a 9 (47,37%) su bili muškarci, te nije pronađena statistički značajna razlika u pojavnosti miastenije gravis između dviju promatranih skupina ( $P=0,818$ , Slika 4.).





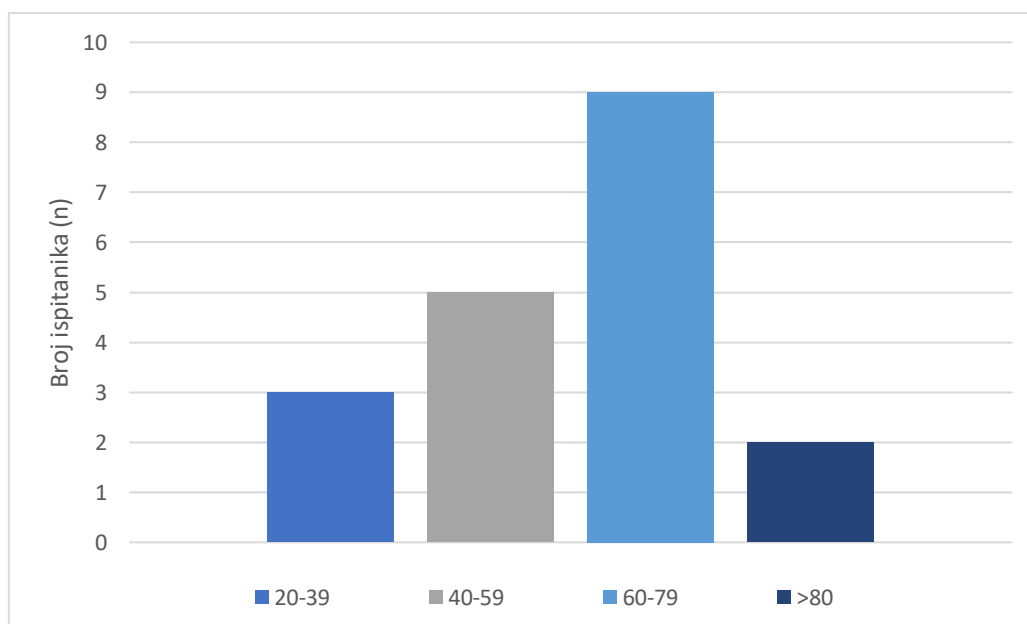
**Slika 4.** Spolna distribucija novodijagnosticiranih pacijenata s dijagnozom miastenije gravis izražena u postotcima (n=19).

Za ukupan broj pacijenata s MG-om (n=33), bilo da se radi o novodijagnosticiranim ili onima s već otprije postavljenom dijagnozom, prosječna dob postavljanja dijagnoze MG-a, iznosila je 57 godina (raspon: 18-84 godine), neovisno o spolu. Najčešća dob bolesnika u trenutku dijagnosticiranja bila je 63 godine. U žena je srednja vrijednost postavljanja dijagnoze iznosila  $51,84 \pm 17,66$  godina, dok je u muškog spola srednja vrijednost postavljanja dijagnoze bila nešto viša i iznosila je  $63,64 \pm 15,14$  godina. Iako su pacijenti ženskog spola imali raniji početak simptoma MG-a u odnosu na pacijente muškog spola, nije bilo statistički značajne razlike ( $P=0,06$ , Slika 5.).

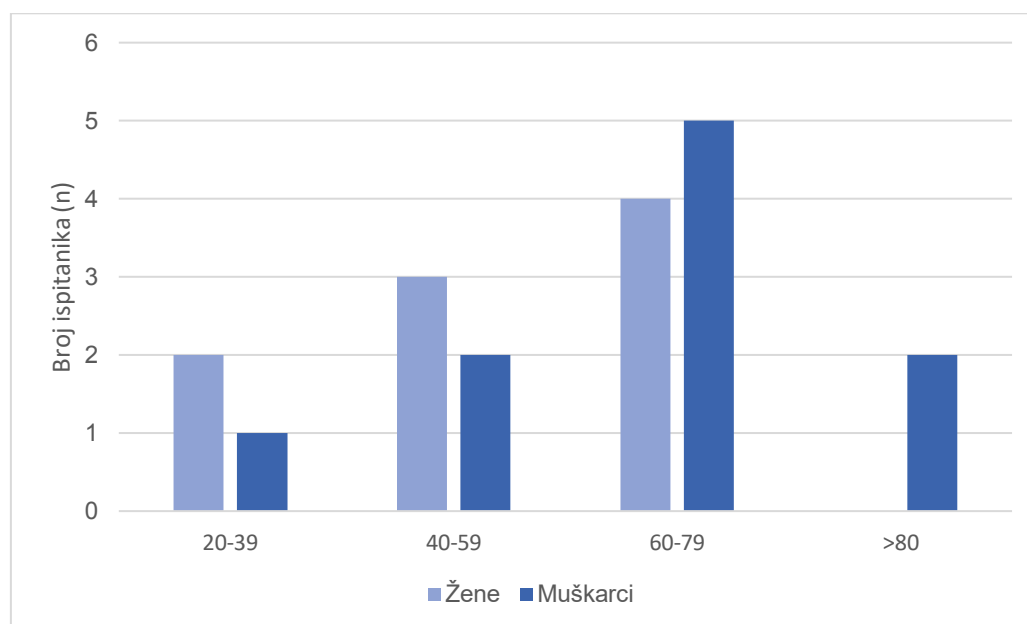


**Slika 5.** Raspodjela svih pacijenata hospitaliziranih od početka 2019. do kraja 2021. po dobi postavljanja dijagnoze MG-a izražena u brojevima (n=33).

Promatrali smo dob postavljanja dijagnoze u skupini novodijagnosticiranih pacijenata (n=19). Prosječna dob postavljanja dijagnoze MG-a, neovisno o spolu, bila je 59 godina (raspon: 24-84 godine). Najčešća dob bolesnika u trenutku dijagnosticiranja MG-a bila je 64 godine. U ženskog spola srednja vrijednost postavljanja dijagnoze bila je  $53,78 \pm 18,48$  godina, dok je kod muškog spola bila nešto viša i iznosila je  $64,3 \pm 16,37$  godina. Iako su pacijenti ženskog spola imali raniji početak bolesti u odnosu na pacijente muškog spola, nije bilo statistički značajne razlike ( $P=0,23$ , Slika 6. i 7.).



**Slika 6.** Dobna raspodjela novodijagnosticiranih pacijenata u razdoblju od početka 2019. godine do kraja 2021. godine (n=19).



**Slika 7.** Dobno-spolna raspodjela novodijagnosticiranih pacijenata u razdoblju od početka 2019. godine do kraja 2021. godine (n=19).

Od ukupnog broja novodijagnosticiranih pacijenata, 5 (26,32%) je pacijenata imalo rani oblik bolesti (prije navršene 50. godine), a 14 (73,68%) pacijenata kasni (nakon navršene 50. godine). (Slika 8.). Kod ranog oblika miastenije, omjer žena i muškaraca bio je 3:2, dok je kod kasnog oblika omjer muškaraca i žena bio 4:3.



**Slika 8.** Raspodjela novodijagnosticiranih pacijenata od početka 2019. godine do kraja 2021. godine s obzirom na oblik MG-a izražena u postotcima (n=19).

Ukupan broj pacijenata (n=33) u razdoblju od početka 2019. do kraja 2021. godine zabilježio je sveukupno 49 hospitalizacija. Od 33 pacijenta, 30 je bilo hospitalizirano ili zbog miasteničke krize ili zbog pogoršanja bolesti. Ostalih troje pacijenata hospitalizirano je isključivo zbog sumnje na MG. Jedna je pacijentica nakon prve hospitalizacije zbog sumnje na MG bila još šest puta hospitalizirana zbog miasteničke krize, pa ju nismo uvrstili u skupinu pacijenata hospitaliziranih zbog sumnje na MG, ali smo njenu prvu hospitalizaciju uvrstili kao sumnju na MG. To je bio jedini takav slučaj pošto su svi ostali pacijenti hospitalizirani ili isključivo zbog miasteničke krize/pogoršanja bolesti ili isključivo zbog sumnje na MG. Sukladno tome, od ukupnog broja hospitalizacija (n=49), 45 ih je bilo ili zbog miasteničke krize ili zbog pogoršanja bolesti, dok su ostale 4 bile zbog sumnje na MG.

Od 30 pacijenata, 26 ih je hospitalizirano zbog miasteničke krize, dok su 4 pacijenta hospitalizirana zbog pogoršanja bolesti. Od 26 pacijenata s miasteničkom krizom, njih je 17 hospitalizirano samo jednom, dok ih je 9 hospitalizirano više puta. Od 9 pacijenata, 6 je hospitalizirano dva puta, 2 su pacijenta hospitalizirana tri puta i 1 je pacijent hospitaliziran šest puta zbog miasteničke krize. Ukupni zbroj hospitalizacija zbog miasteničkih kriza bio je 41. Medijan broja hospitalizacija po pacijentu bio je 1. Sva 4 pacijenta s pogoršanjem bolesti imali su po jednu hospitalizaciju.

Ukupan smo broj miastenička kriza (n=41) svrstali po godinama kada su nastale. Miasteničkih je kriza u 2019. godini bilo 15 (36,59%), u 2020. godini 10 (24,39%), a u 2021. godini 16 (39,02%). Iako je broj miasteničkih kriza u 2020. godini bio manji u odnosu na njihov

broj u 2019. i 2021. godini, nismo dokazali značajnu razliku u promatranom razdoblju ( $P=0,469$ , Tablica 1.).

**Tablica 1.** Frekvencija miasteničkih kriza u ukupnog broja pacijenata hospitaliziranih na Klinici za neurologiju KBC Split od početka 2019. do kraja 2021. godine izražena u broju i postotku (n=41).

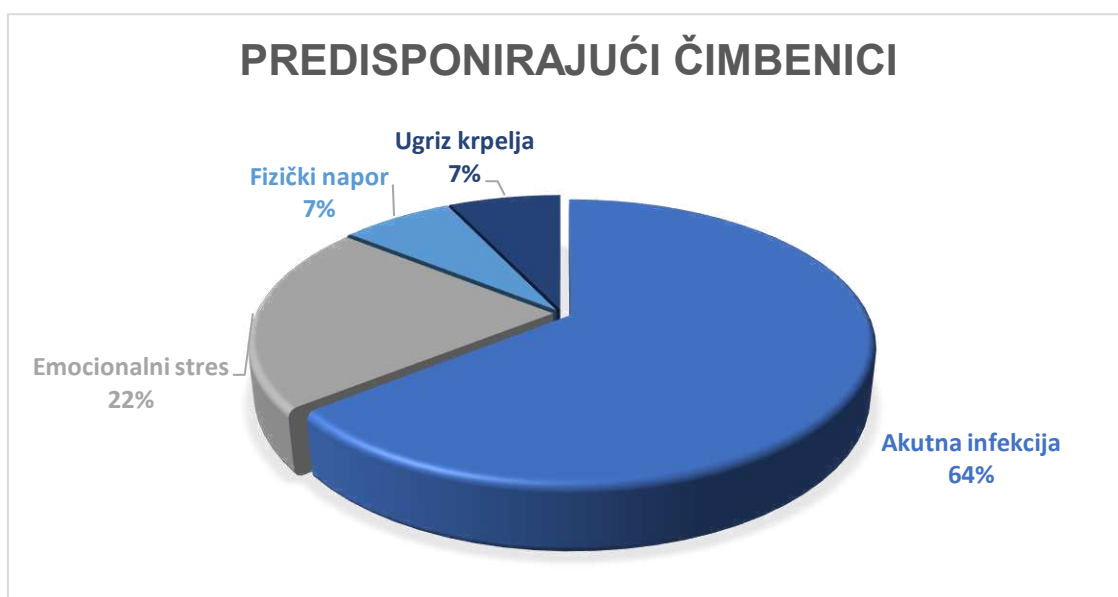
<b>Godina</b>	<b>Frekvencija</b>	<b>Postotak</b>
<b>2019.</b>	15	36,59%
<b>2020.</b>	10	24,39%
<b>2021.</b>	16	39,02%

Za 19 smo novodijagnosticiranih pacijenata promatrali godinu postavljanja dijagnoze. Za 12-ero (63,16%) je pacijenata dijagnoza postavljena u 2019. godini, za dvoje (10,53%) u 2020. godini i za njih 5 (26,31%) u 2021. godini. Učestalost postavljanja novih dijagnoza miastenijske bila je veća u 2019. godini u odnosu na 2020. i 2021. godinu, i ta je razlika statistički značajna ( $P=0,016$ , Tablica 2.).

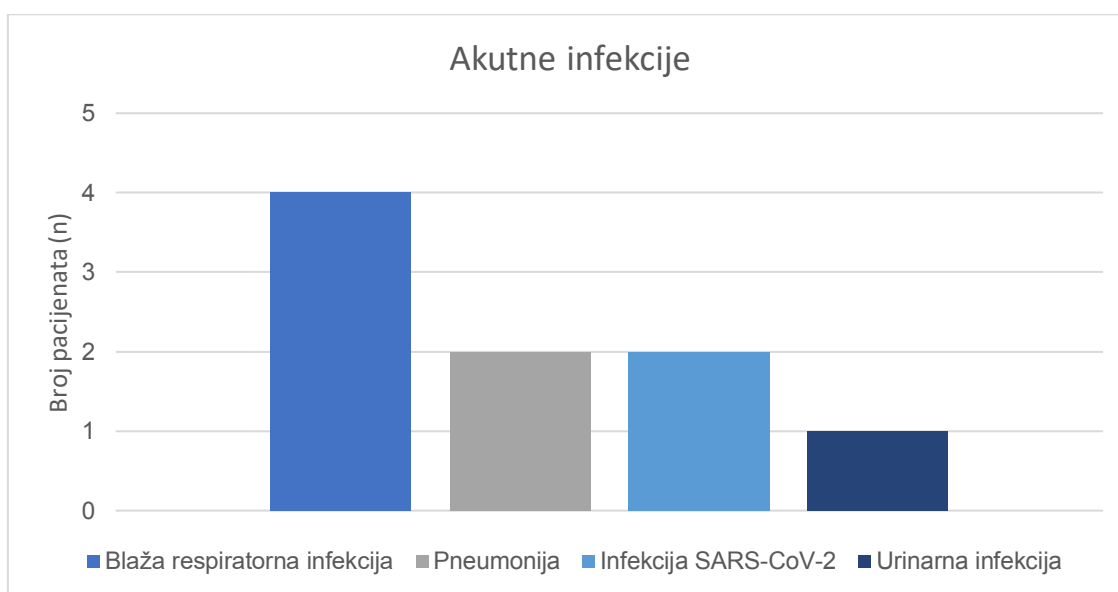
**Tablica 2.** Frekvencija novodijagnosticiranih pacijenata na Klinici za neurologiju KBC Split po godinama izražena u broju i postotku (n=19).

<b>Godina</b>	<b>Frekvencija</b>	<b>Postotak</b>
<b>2019.</b>	12	63,16%
<b>2020.</b>	2	10,53%
<b>2021.</b>	5	26,31%

Od svih hospitalizacija pod slikom miasteničke krize (n=41), predisponirajući su čimbenici bili poznati u njih 14 (34,15%). Od poznatih predisponirajućih čimbenika, akutnih je infekcija bilo 9 (64,28%), od toga se u 4 (44,44%) slučajeva radilo o blažoj respiratornoj infekciji, u 2 (22,22%) slučajeva o pneumoniji, u 2 (22,22%) slučajeva o infekciji SARS-CoV-2 i u jednom (11,11%) slučaju o urinarnoj infekciji. Emocionalni je stres bio okidač za krizu u 3 (21,43%) slučajeva, fizički napor (trčanje maratona) u jednom (7,14%) slučaju i ugriz krpelja u jednom (7,14%) slučaju (Slika 9. i 10.).

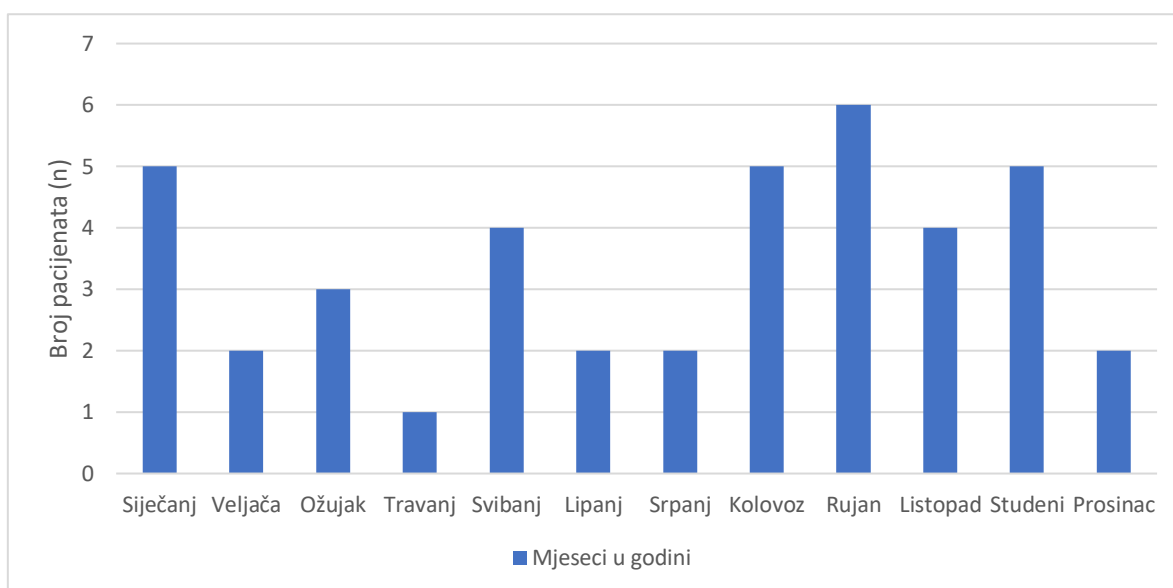


**Slika 9.** Predisponirajući čimbenici za nastanak miasteničke krize.



**Slika 10.** Vrste akutnih infekcija kao predisponirajućih čimbenika za nastanak miasteničke krize.

Promatrali smo pojavnost miasteničkih kriza po mjesecima u godini za ukupan broj pacijenata hospitaliziranih s miasteničkom krizom (n=26), bez obzira na to radi li se o novodijagnosticiranim pacijentima ili onima s već otprije postavljenom dijagnozom MG-a. Od ukupno 41 miasteničke krize, u rujnu je zabilježeno 6, u siječnju, kolovozu i studenom po 5, u svibnju i listopadu po 4, u ožujku 3, u veljači, lipnju, srpnju i prosincu po 2 i u travnju 1 miastenička kriza, Slika 11.



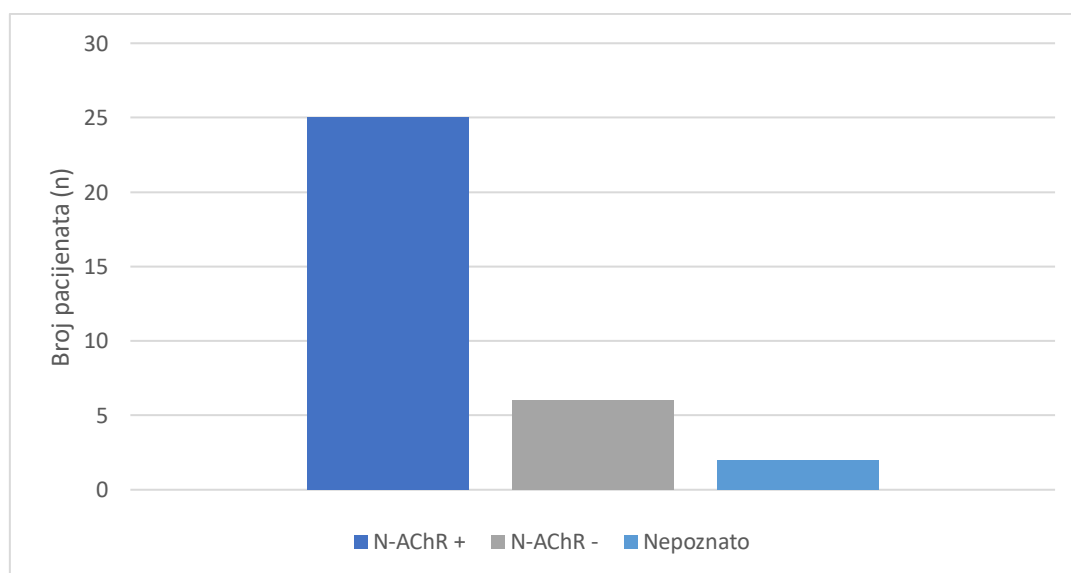
**Slika 11.** Prikaz pojavnosti miasteničkih kriza u ukupnog broja pacijenata hospitaliziranih s miasteničkom krizom od početka 2019. do kraja 2021. godine na Klinici za neurologiju KBC Split po mjesecima u godini izraženo u brojevima (n=41).

Američka zaklada za miasteniju gravis klasificirala je kliničku prezentaciju bolesti u pet stadija, od prvog do petog. Prema toj klasifikaciji podijelili smo kliničku sliku svih pacijenata s miasteničkom krizom i s pogoršanjem bolesti, bilo da su novodijagnosticirani ili s već otprije postavljenom dijagnozom. Od ukupnog broja hospitalizacija zbog miasteničke krize ili pogoršanja bolesti (n=45), u njih se 41 radilo o miasteničkoj krizi, dok je u ostalih 4 bila riječ o pogoršanju bolesti. Od tih 41 hospitalizacija s miasteničkom krizom, pod treći stadij pripada njih 21, pod četvrti stadij pripada 17 i pod peti stadij pripadaju 3 hospitalizacije. Od hospitalizacija s lakšom kliničkom slikom, pod prvi su stadij klasificirane 3 hospitalizacije, a pod drugi stadij 1 hospitalizacija, Tablica 3.

**Tablica 3.** Podjela miasteničkih kriza i pogoršanja bolesti prema klasifikaciji Američke zaklade za miasteniju gravis izražena u broju i postotku (n=45).

Stadij bolesti	Frekvencija	Postotak
Prvi	3	6,67%
Drugi	1	2,22%
Treći	21	46,67%
Četvrti	17	37,78%
Peti	3	6,67%

S obzirom na to da je MG bolest kod koje se stvaraju protutijela na komponente neuromišićne spojnice, pacijenti su podvrgnuti serološkim testiranjima kako bi se utvrdio njihov status protutijela na N-AChR i MuSK. Od 31-og testiranog pacijenta na prisutnost protutijela na N-AChR, pozitivan nalaz je imalo 25 (80,6%), dok je 6 (19,4%) pacijenata imalo negativan nalaz. 20 je pacijenata testirano na postojanje protutijela na MuSK i svi su nalazi bili negativni. Nismo imali podatak o statusu protutijela za dvoje pacijenata (jedan je inozemni osiguranik otpušten po inicijalnoj obradi, a od drugog pacijenta nismo uspjeli dobiti podatke). (Slika 12.).



**Slika 12.** Rezultati seroloških testiranja na prisutnost protutijela na N-AChR.

U liječenju miasteničkih kriza korištena je oralna i invazivna terapija. Od oralne terapije, korištena je simptomatska terapija piridostigminom i imunosupresivna terapija prednizonom,



azatioprinom i mikofenolat mofetilom. Od invazivnih oblika liječenja, korištena su plazmafereza, intravenski imunoglobulini i mehanička ventilacija.

U vezi s terapijom pacijenata hospitaliziranih zbog miasteničkih kriza, došli smo do podataka da je piridostigmin korišten u liječenju 41 (100%) miasteničke krize, prednizon u liječenju 31 (75,61%) miasteničke krize, azatioprin u liječenju 7 (17,07%) miasteničkih kriza i mikofenolat mofetil u liječenju 5 (12,19%) miasteničkih kriza.

Liječenje plazmaferezom provedeno je u 12 pacijenata, sveukupno 16 (39,02%) miasteničkih kriza, od čega je 9 pacijenata liječeno jednom, 2 su pacijenta liječena dva puta i 1 pacijent tri puta. Liječenje intravenskim imunoglobulinima provedeno je u 9 pacijenata, sveukupno 14 (34,15%) miasteničkih kriza, od čega je 6 pacijenata liječeno jednom, 2 su pacijenta liječena dva puta i 1 pacijent četiri puta. U 3 pacijenta u ukupno 3 (7,32%) miasteničke krize, prva je korištena plazmafereza, a potom se posegnulo za intravenskim imunoglobulinima. Mehanička je ventilacija korištena u liječenju 3 pacijenta, odnosno 7,32% miasteničkih kriza.

Sagledani su ishodi liječenja svih miasteničkih kriza (n=41). Na ordiniranu je terapiju poboljšanje nastupilo u 38 (92,68%) slučajeva, stanje je ostalo nepromijenjeno u jednom (2,44%) slučaju, a smrt je nastupila u 2 (4,88%) pacijenta. U prvom je slučaju uzrok smrti bio zastoj srca nastao tijekom miastenične krize, a u drugom je slučaju do smrti doveo ARDS uzrokovan SARS-CoV-2 virusom kompliciran pneumonijom uzrokovanom multirezistentnim Acinetobacterom Baumannii, uz prisutnost zloćudne novotvorine timusne žlijezde s metastazama.

Pridružene neonkološke bolesti imalo je 8 (24,2%) od 33 hospitalizirana pacijenta. Bolest štitnjače zabilježena je u svih 8 pacijenata, s tim da je njih 7 imalo hipotireozu, a 1 je pacijent imao Hashimotov tireoiditis. Zabilježen je po 1 slučaj Sjögrenovog sindroma, Addisonove bolesti i vitiliga. Dvoje je pacijenata imalo više od jedne pridružene neonkološke bolesti. Jedan je od tih pacijenata imao hipotireozu, Addisonovu bolest i vitiligo, a drugi je imao Hashimotov tireoiditis i Sjögrenov sindrom.

Pridružene novotvorine imalo je 8 (24,2%) od 33 pacijenata. Dvoje je pacijenata imalo više od jedne novotvorine. Najčešći tumori u ovih pacijenata bili su timomi kojih je bilo 7, od kojih je primarnih bilo 6 i 1 metastatski sa širenjem na pleuru. Zabilježen je po 1 slučaj karcinoma jajnika, karcinoma dojke i karcinoma kolona.

## **5. RASPRAVA**

Cilj istraživanja bio je prikazati broj hospitaliziranih pacijenata s miastenijom gravis (MG), broj novodijagnosticiranih pacijenata s MG-om, broj miasteničkih kriza, distribuciju oboljelih po dobi i spolu, predisponirajuće čimbenike za nastanak miasteničke krize, serološki profil oboljelih, terapiju korištenu u miasteničkoj krizi i postojanje komorbiditeta kod pacijenata hospitaliziranih u Klinici za neurologiju KBC Split u razdoblju od 1. siječnja 2019. godine do 31. prosinca 2021. godine. Pregledom podataka iz arhive povijesti bolesti za navedeni smo period pronašli 33 pacijenta s dijagnozom MG-a, od čega ih je 19 bilo novodijagnosticirano, a ostalih je 14 imalo pogoršanje ranije dijagnosticirane bolesti. S obzirom na to da su neki od tih pacijenata bili hospitalizirani više puta u tom periodu, ukupan broj hospitalizacija bio je 49.

MG je rijetka bolest. Literatura navodi da je incidencija te bolesti 8 do 10 slučajeva na milijun stanovnika (2). U tri godine na Klinici za neurologiju KBC Split bilo je 19 novodijagnosticiranih pacijenata. Kada taj broj stavimo u kontekst populacije Splitsko-dalmatinske županije (450 000 stanovnika), dobijemo da je godišnja incidencija MG-a, neovisno o spolu, 1,4 slučaja na 100 000 stanovnika, što je u skladu s rezultatima iz literature.

Rezultati našeg istraživanja pokazali su da je u skupini svih hospitaliziranih pacijenata s MG-om bilo nešto više žena (57,6%) u odnosu na muškarce (42,4%), kao i u skupini novodijagnosticiranih pacijenata 52,63% žena i 47,37% muškaraca. Iako postoji nešto veća zastupljenost žena među oboljelima od MG-a, ta se razlika u nijednoj od skupina nije pokazala statistički značajnom. Literatura navodi važnost spola kao epidemiološkog čimbenika za razvoj autoimunih bolesti, ali i varijabilnost postotne zastupljenosti među spolovima ovisno o istraživanju. Za razliku od naših rezultata, rezultati španjolske desetogodišnje studije izvještavaju o dva do tri puta većoj učestalosti bolesti u žena u odnosu na muškarce (46,47). Naši su rezultati bliži rezultatima studije Belimezi i sur. koja je provedena na populaciji Grka i uključuje 61,54% žena, a 38,46% muškaraca (48).

Prosječna dob postavljanja dijagnoze, neovisno o spolu, u našem istraživanju bila je 57 godina. Kada uzmemo u obzir spol pacijenata, srednja dob postavljanja dijagnoze za ženski spol bila je mlađa u odnosu na muškarce. Iako su žene imale raniji početak bolesti u odnosu na muškarce, nije postojala statistički značajna razlika. U skupini novodijagnosticiranih pacijenata prosječna dob postavljanja dijagnoze, bez obzira na spol, bila je 59 godina. Kada uzmemo u obzir spol pacijenata, pokazali smo da je srednja dob za ženski spol također bila mlađa u odnosu na muškarce. Između tih dviju skupina nije postojala statistički značajna razlika. Većina studija bilježi bimodalnu distribuciju oboljenja u ženskog spola, s vrhuncem incidencije oko 30. i 50. godine. Naši rezultati, također, govore u prilog bimodalne distribucije oboljenja u ženskog

spola, međutim vrhunac je oko 45. i 65. Većina studija bilježi unimodalnu distribuciju oboljenja za muški spol, s najvećom incidencijom između 60. i 89. godine i ti su rezultati u skladu s našima gdje je vrhunac oboljenja oko 63. godine. Analiza dobi početka bolesti u španjolskoj desetogodišnjoj studiji pokazuje rast broja novooboljelih u starijih osoba, bez obzira na spol. Rezultati ovog istraživanja u skladu su s našim rezultatima, a tumače se posljedicom produljenja životnog vijeka (47).

Od ukupnog broja novodijagnosticiranih pacijenata, 26,32% imalo je rani oblik bolesti koji se očituje simptomima prije navršene 50. godine, a 73,68% pacijenata kasni oblik koji se očituje nakon 50. godine. Kod ranog oblika bolesti, omjer žena i muškaraca bio je 3:2, što je u skladu s tim da žene ranije obolijevaju. Kod kasnog oblika bolesti, omjer muškaraca i žena bio je 4:3, što ide u prilog tome da muškarci češće obolijevaju u starijoj dobi. Studije navode da je oblik MG-a s ranim početkom, odnosno prije 50. godine, bio češći u žena u odnosu na muškarce s omjerom žene:muškarci od 3:1. Nakon navršene 50. godine viši je omjer oboljelih muškaraca naspram žena od 3:2, što je donekle u skladu s našim rezultatima (49,50). Ovakvi rezultati dovode u pitanje važnost estrogena kao posrednika spolnih razlika u autoimunosti. To potvrđuju razne studije koje ukazuju na važnost estrogena u nastanku MG-a, s obzirom na to da su estrogenski receptori izraženi na epitelnim stanicama timusa i na timocitima (46,51).

U našem istraživanju je novodijagnosticiranih pacijenata najviše bilo u 2019. godini, i to 63,16%, potom slijedi 2021. godina s 26,31% i, na kraju, 2020. godina s 10,53% novodijagnosticiranih pacijenata. S obzirom na to da su 2020. i 2021. godina bile godine pandemije SARS-CoV-2 virusa, postavlja se pitanje je li pandemija utjecala na pojavnost novooboljelih pacijenata. Kako u literaturi nismo pronašli radove na tu temu, možemo samo pretpostaviti da su karantena i posljedični izostanak antigenske stimulacije te smanjena dostupnost zdravstvenih usluga utjecali na te rezultate.

U našem istraživanju je miasteničkih kriza najviše bilo u 2021. godini, i to 39,02%, potom u 2019. 36,59% i najmanje u 2020. godini, i to 24,39%. Najveći broj miasteničkih kriza u 2021. godini objašnjavamo izostankom karantene te povećanjem broja osoba zaraženih SARS-CoV-2 virusom. U literaturi smo pronašli da je infekcija SARS-CoV-2 virusom povezana s pneumonijom, citokinskom olujom i miozitisom, koji mogu pogoršati simptome MG-a (52,53). Galassi i sur. istraživali su interakciju SARS-CoV-2 virusa i MG-a na pacijentima u jedinici intenzivnog liječenja. Ističu da interakcija između domaćina i virusa može izazvati tri različita scenarija: 1) miasteničku krizu bez radioloških značajki ARDS-a, 2) SARS-CoV-2 pneumoniju, kompatibilnu s kriterijima za ARDS, ali bez disfunkcije respiratornih mišića i 3) ARDS u kombinaciji s miasteničkom krizom (54).

Od poznatih predisponirajućih čimbenika za nastanak miasteničke krize, u našem se istraživanju najčešće radilo o akutnoj infekciji, i to u 64,28% slučajeva. U 21,43% slučajeva okidač je bio emocionalni stres, u 7,14% slučajeva fizički napor (trčanje maratona) i u 7,14% slučajeva ugriz krpelja. Što se tiče akutnih infekcija, u 44,4% slučajeva radilo se o blažoj respiratornoj infekciji, u 22,2% slučajeva o pneumoniji, u 22,2% slučajeva o infekciji SARS-CoV-2 virusom i u 11,1% slučajeva o urinarnoj infekciji. U Indiji je rađena studija na pacijentima koji su u povijesti bolesti imali epizode miasteničke krize. Akutna je infekcija bila najčešći primarni uzrok krize u tih pacijenata, te se javila u 65% pacijenata, što je u skladu s našim rezultatima (44). Rezultati brazilske studije govore u prilog tome da su respiratorne infekcije najčešći predisponirajući čimbenici (40%) za nastanak miasteničke krize. Drugi najčešći okidač miasteničkih kriza bio je emocionalni stres (10%), što je u skladu s našim nalazom (55). Pronašli smo izvješće o trkaču s MG-om koji se nakon petodnevnog ultramaratona dugog 220 km prezentirao miasteničkom krizom. Istraživači su utvrdili da pod čimbenike rizika za pojavu egzacerbacije MG-a spada trčanje na udaljenosti od 30 km ili više. S obzirom na to da je naš pacijent trčao maraton (42,2 km), ti su rezultati u skladu s našima (56). Literatura navodi mogućnost nastanka akutne toksične paralize neuromuskularnog spoja nakon ugriza krpelja (57).

Analizirajući pojavnost miasteničkih kriza po mjesecima u godini, u našem smo istraživanju primijetili da ih je najviše zabilježeno u rujnu, njih 6, potom u siječnju, kolovozu i studenom po 5, u svibnju i listopadu po 4, u ožujku 3, u veljači, lipnju, srpnju i prosincu po 2 i u travnju 1 miastenička kriza. Kada smo mjesece pridružili pripadajućim godišnjim dobima, dobili smo da je najviše miasteničkih kriza bilo u ljetnim i jesenskim mjesecima, nešto manje u zimskim i najmanje u proljetnim mjesecima. Literatura navodi postojanje štetnog učinka topline na simptome MG-a. Kirmani i sur. ističu da povišenje tjelesne temperature može biti okidač za nastanak miasteničke krize (58). Gutmann u svom istraživanju navodi da je u većine pacijenata povišenje ukupne tjelesne ili samo regionalne temperature zbog izlaganja toplini okoliša čimbenik koji povećava mišićnu slabost, koja je obično benigna. Uzeo je 15 pacijenata s generaliziranim MG-om i kod njih 14 dokazao povećanje mišićne slabosti tijekom toplijih vremenskih uvjeta, tijekom kupanja u toplim kupkama ili uzimanja toplih napitaka (59).

Proučavajući rezultate seroloških testiranja 31-og pacijenta u našem istraživanju, došli smo do podatka da je 80,6% testiranih pacijenata imalo pozitivna protutijela na N-AChR, a 19,4% negativna. Niti jedan pacijent testiran na prisutnost protutijela na MuSK nije dobio pozitivan rezultat. Naši su rezultati u skladu s rezultatima studije Lindstroma i sur. koja je otkrila povišene razine titra antitijela na N-AChR u 87% promatranih pacijenata s dijagnozom MG-a (60).

Podijelili smo terapiju korištenu u liječenju miasteničkih kriza na oralnu i invazivnu. Od oralne terapije u našem istraživanju korišteni su piridostigmin, prednizon i nesteroidni imunosupresivni lijekovi; azatioprin i mikofenolat mofetil. Piridostigmin je korišten u liječenju svih miasteničkih kriza, prednizon u liječenju njih 75,61%, azatioprin u liječenju njih 17,07% i mikofenolat mofetil u liječenju njih 12,19%. Zbroj miasteničkih kriza u kojima je korištena nesteroidna imunosupresivna terapija bio je 29,26%. Od invazivnih oblika liječenja korištena je plazmafereza, intravenski imunoglobulini i mehanička ventilacija. Plazmafereza se koristila u liječenju 39,02% miasteničkih kriza, a intravenski imunoglobulini u liječenju njih 34,15%. U liječenju 7,32% miasteničkih kriza bilo je potrebno kombinirati plazmaferezu i imunoglobuline, s tim da je prva korištena plazmafereza, pa nakon nje imunoglobulini. Mehanička je ventilacija korištena u liječenju troje pacijenata kod kojih je došlo do zatajenja respiratorne muskulature. Werneck i sur. proveli su istraživanje na 24 pacijenta s miasteničkom krizom. Od oralne su terapije koristili piridostigmin, prednizon i nesteroidnu imunosupresivnu terapiju. Piridostigmin su koristili u liječenju svih miasteničkih kriza, prednizon u liječenju njih 21 (87,5%), a nesteroidnu imunosupresivnu terapiju u liječenju njih 7 (29,17%). Od invazivnih oblika terapije, plazmaferezu su koristili u liječenju 5 (20,83%) miasteničkih kriza, a imunoglobuline u liječenju njih 3 (12,5%) (61), što se podudara s rezultatima našeg istraživanja.

Analizirali smo ishode liječenja 41 hospitalizacije pod kliničkom slikom miasteničke krize. Na ordiniranu terapiju poboljšanje je nastupilo u 38 slučajeva, stanje je ostalo nepromijenjeno u jednom slučaju, a smrtni je ishod imalo dvoje pacijenata. Istraživanje Wendell i sur. izvještava o smanjenju smrtnosti zbog miasteničke krize od 1960-ih do danas. Ističe napredak u mehaničkoj ventilaciji i intenzivnoj njezi kao najvažnije čimbenike koji su umanjili smrtnost. Prelazak s ventilacije negativnim vanjskim tlakom na ventilaciju pozitivnim tlakom 1960-ih, uzrokovao je pad smrtnosti tijekom miasteničke krize s 42 na 6%. Uvođenje plazmafereze i imunoglobulina u kombinaciji s prednizonom umanjilo je smrtnost od miasteničke krize do današnjih 4% (42).

Istraživali smo postojanje pridruženih neonkoloških bolesti u hospitaliziranih pacijenata. Neonkološki komorbiditet pronađen je u 24,2% hospitaliziranih. Svi pacijenti koji su imali barem jednu pridruženu neonkološku bolest bolovali su od bolesti štitne žlijezde (hipotireoza ili Hashimotov tireoiditis). Uz to su, također, zabilježeni slučajevi Addisonove bolesti, Sjögrenovog sindroma i vitiliga. U literaturi postoje podaci o tome da osobe s MG-om imaju veću učestalost drugih autoimunih bolesti. Berrih-Aknin u svojoj studiji navodi postojanje zajedničke patogeneze autoimunih bolesti, poput MG-a, autoimunih bolesti štitnjače

i Sjögrenovog sindroma. Studija ukazuje na važnu ulogu genetike, epigenetike, hormona i infekcija u disregulaciji imunološkog sustava, što vodi u nastanak autoimunih bolesti (62).

Promatrali smo postojanje pridruženih novotvorina u hospitaliziranih pacijenata. Novotvorinu je imalo 24,2% pacijenata, a 87,5% imalo je timom. Zabilježeni su slučajevi karcinoma jajnika, karcinoma dojke i karcinoma kolona. U nas se radilo o 7 slučajeva timoma u 33 pacijenta, odnosno 21,21%. Studije Lisak i sur. te Romi-a i sur. navode da do 15% pacijenata s MG-om razvije timom, što znači da su rezultati našeg istraživanja nešto viši od onih zapaženih u navedenim studijama (39,63).

## **6. ZAKLJUČCI**



Iz rezultata ove studije mogu se donijeti sljedeći zaključci:

1. U razdoblju od 1. siječnja 2019. do 31. prosinca 2021. godine na Klinici za neurologiju KBC Split hospitalizirana su ukupno 33 pacijenta s dijagnozom miastenije gravis (MG), od čega ih je 19 novodijagnosticirano, a 14 s već otprije postavljenom dijagnozom.
2. Novodijagnosticiranih je pacijenata najviše u 2019. godini (63,16%), potom u 2021. godini (26,31%) i najmanje u 2020. godini (10,53%).
3. U trogodišnjem periodu na Klinici za neurologiju KBC Split zabilježena je ukupno 41 miastenička kriza.
4. Miasteničkih je kriza najviše u 2021. godini (39,02%), potom u 2019. godini (36,59%) i najmanje u 2020. godini (24,39%).
5. Prosječna dob postavljanja dijagnoze MG-a za ukupan broj pacijenata iznosila je 57 godina, a za novodijagnosticirane pacijente 59 godina.
6. Ženski spol pokazuje bimodalnu distribuciju oboljenja s vrhuncem oko 45. i 65. godine, dok je za muški spol distribucija unimodalna s vrhuncem oko 63. godine.
7. U novodijagnosticiranih pacijenata s ranim oblikom MG-a, omjer oboljelih žena i muškaraca je 3:2, dok je kod kasnog oblika bolesti omjer muškaraca i žena 4:3.
8. Najčešći predisponirajući čimbenik za nastanak miasteničke krize je akutna infekcija (64,28%). Emocionalni stres drugi je najčešći okidač miasteničke krize (21,43%), dok su fizički napor i ugriz krpelja najrjeđi (7,14%).
9. Najviše je miasteničkih kriza bilo u ljetnim i jesenskim mjesecima, manje u zimskim, a najmanje u proljetnim.
10. Pozitivna protutijela na N-AChR imalo je 80,6% pacijenata, dok pozitivna protutijela na MuSK nije imao niti jedan pacijent.
11. Od oralne terapije, u liječenju miasteničkih kriza korišteni su piridostigmin (100%), prednizon (75,61%), azatioprin (17,07%) i mikofenolat mofetil (12,19%). Od invazivnih oblika terapije, korišteni su plazmafereza (39,02%), intravenski imunoglobulini (34,15%), kombinacija plazmafereze i imunoglobulina (7,32%) i mehanička ventilacija (7,32%).
12. Na ordiniranu terapiju poboljšanje je nastupilo u 38 slučajeva, stanje je ostalo nepromijenjeno u jednom slučaju, a smrtni su ishod imala 2 pacijenta.
13. Pridružene neonkološke bolesti ima 24,2% pacijenta, od kojih su najčešće bolesti štitnjače, a pridružene novotvorine ima 24,2% pacijenta, od kojih su najčešći timomi.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol.* 2014;175(3):408-18.
2. Bubuioc AM, Kudebayeva A, Turuspekova S, Lisnic V, Leone MA. The epidemiology of myasthenia gravis. *J Med Life.* 2021;14(1):7-16.
3. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2008;37(2):141-9.
4. What is MG? [Internet]. Conquer Myasthenia Gravis. 2014 [citirano 31.5.2022.]. Dostupno na: <https://www.myastheniagravis.org/about-mg/what-is-mg/>
5. Dresser L, Wlodarski R, Rezania K, Soliven B. Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. *J Clin Med.* 2021;10(11):2235.
6. Lacković Z, Jušić A. Poremećaji motoričkih i senzoričkih funkcija živčanog sustava. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, urednici. *Patofiziologija.* Osmo izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 1130-5.
7. McGrogan A, Sneddon S, de Vries CS. The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review. *Neuroepidemiology.* 2010;34(3):171-83.
8. Binks S, Vincent A, Palace J. Myasthenia gravis: a clinical-immunological update. *J Neurol.* 2016;263:826-34.
9. Abukhalil F, Mehta B, Saito E, Mehta S, McMurtray A. Gender and Ethnicity Based Differences in Clinical and Laboratory Features of Myasthenia Gravis. *Autoimmune Dis.* 2015;197893.
10. Avidan N, Le Panse R, Berrih-Aknin S, Miller A. Genetic basis of myasthenia gravis – a comprehensive review. *J Autoimmun.* 2014;52:146-53.
11. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke [Internet]. 2020. [citirano 1.5.2022.]. Dostupno na: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/patient-caregiver-education/fact-sheets/myasthenia-gravis-fact-sheet?search-term=disorders%20myasthenia%20gravis%20detail%20myasthenia%20gravis.html>
12. Bilić E, Žagar M, Brinar V. Neuromišićne bolesti. U: Brinar V i suradnici. *Neurologija za medicinare.* Drugo izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 454-9.
13. Müllges W, Stoll G. Myasthenia gravis. *Nervenarzt.* 2019;90(10):1055-66.
14. MGFA: Clinical Overview of MG, 2015 [Internet]. Myasthenia Gravis Foundation of America; 2015 [citirano 15.5.2022.] The Myasthenia Gravis Foundation of America. Dostupno na: <https://myasthenia.org/Professionals/Clinical-Overview-of-MG>
15. Beloor Suresh A, Asuncion RMD. Myasthenia Gravis. In: *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; 2022. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559331/>

16. Berkowitz AL. Disorders of the Neuromuscular Junction. U: Berkowitz AL, urednik. Clinical Neurology and Neuroanatomy: A Localization-Based Approach. Prvo izdanje. Boston: McGraw Hill; 2017. 293-6.
17. Bardhan M, Dogra H, Samanta D. Neonatal Myasthenia Gravis. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2022. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558935/>
18. Bourque PR, Breiner A. Myasthenia gravis. CMAJ. 2018;190(38):E1141.
19. Wang S, Breskovska I, Gandhi S, Punga AR, Guptill JT, Kaminski HJ. Advances in autoimmune myasthenia gravis management. Expert Rev Neurother. 2018;18(7):573-88.
20. Simon RP, Aminoff MJ, Greenberg DA. Motor Disorders. U: Simon RP, Aminoff MJ, Greenberg DA, urednici. Clinical Neurology. Deseto izdanje. Sjedinjene Američke Države: McGraw Hill; 2018. 261-3.
21. Juel VC, Massey JM. Myasthenia gravis. Orphanet J Rare Dis. 2007;2:44.
22. Farmakidis C, Pasnoor M, Dimachkie MM, Barohn RJ. Treatment of Myasthenia Gravis. Neurol Clin. 2018;36(2):311-37.
23. Melzer N, Ruck T, Fuhr P, Gold R, Hohlfeld R, Marx A i sur. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. J Neurol. 2016;263:1473-94.
24. UpToDate [Internet]. 2022 Overview of the treatment of myasthenia gravis [citirano 10.06.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-myasthenia-gravis>
25. Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. Ann Neurol. 1984;15(3):291-8.
26. Alhaidar MK, Abumurad S, Soliven B, Rezanian K. Current Treatment of Myasthenia Gravis. J Clin Med. 2022;11(6):1597.
27. Tannemaat MR, Verschuuren JJGM. Emerging therapies for autoimmune myasthenia gravis: Towards treatment without corticosteroids. Neuromuscul Disord. 2020;30(2):111-9.
28. Lascano AM, Lalive PH. Update in immunosuppressive therapy of myasthenia gravis. Autoimmun Rev. 2021;20(1):102712.
29. Heatwole C, Ciafaloni E. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: a clear and present controversy. Neuropsychiatr Dis Treat. 2008;4(6):1203-9.
30. Gotterer L, Li Y. Maintenance immunosuppression in myasthenia gravis. J Neurol Sci. 2016;369:294-302.
31. Kim YH, Shin HY, Kim SM. Long-Term Safety and Efficacy of Tacrolimus in Myasthenia Gravis. Yonsei Med J. 2019;60(7):633-9.

32. Gold R, Hohlfeld R, Tokya KV. Progress in the treatment of myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2008;1(2):36-51.
33. Sathasivam S. Current and emerging treatments for the management of myasthenia gravis. *Ther Clin Risk Manag.* 2011;7:313-23.
34. Bryant A, Atkins H, Pringle CE, Allan D, Anstee G, Bence-Bruckler I i sur. Myasthenia Gravis Treated Eith Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *JAMA Neurol.* 2016;73(6):652-8.
35. Young C, McGill SC. Rituximab for the Treatment of Myasthenia Gravis: A 2021 Update [Internet]. 2021 [citirano: 15.6.2022]; Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34255447/>
36. Xiao H, Wu K, Liang X, Li R, Lai KP. Clinical Efficacy and Safety of Eculizumab for Treating Myasthenia Gravis. *Front Immunol.* 2021;12:715036.
37. Menon D, Barnett C, Bril V. Novel Treatments in Myasthenia Gravis. *Front Neurol.* 2020;11:538.
38. Ipe TS, Davis AR, Raval JS. Therapeutic Plasma Exchange in Myasthenia Gravis: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Comparative Evidence. *Front Neurol.* 2021;12:662856.
39. Lisak RP, Richman DP. Thymectomy and myasthenia gravis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(51):32195-6.
40. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I i sur. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology.* 2016;87(4):419-25.
41. Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, Hill M, Leite MI, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines. *Pract Neurol.* 2015;15(3):199-206.
42. Wendell LC, Levine JM. Myasthenic crisis. *Neurohospitalist.* 2011;1(1):16-22.
43. Stetefeld H, Schroeter M. SOP myasthenic crisis. *Neurol Res Pract.* 2019;1:19.
44. Murthy JM, Meena AK, Chowdary GV, Naryanan JT. Myasthenic crisis: clinical features, complications and mortality. *Neurol India.* 2005;53(1):37-40.
45. Furey E. Calculator Soup – Online Calculators, Ashland, MA, SAD. Dostupno na: <https://www.calculatorsoup.com/>
46. Ciafaloni E. Myasthenia Gravis and Congenital Myasthenic Syndromes. *Continuum (Minneap Minn).* 2019;25(6):1767-84.

47. Aragonès JM, Bolívar I, Bonfill X, Bufill E, Mummany A, Alonso F i sur. Myasthenia gravis: a higher than expected incidence in the elderly. *Neurology*. 2003;60(6):1024-6.
48. Belimezi M, Kalliaropoulos A, Jiménez J, Garcia I, Mentis AA, Chrousos GP. Age at sampling and sex distribution of AChRAb vs. MuSKAb myasthenia gravis in a large Greek population. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021;106847.
49. Lopomo A, Berrih-Aknin S. Autoimmune Thyroiditis and Myasthenia Gravis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:1-8.
50. Nancy P, Berrih-Aknin S. Differential estrogen receptor expression in autoimmune myasthenia gravis. *Endocrinology*. 2005;146(5):2345-53.
51. Kawashima A, Tanigawa K, Akama T, Yoshihara A, Ishii N, Suzuki K. Innate immune activation and thyroid autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3661-71.
52. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J i sur. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9.
53. Kalita J, Tripathi A, Dongre N, Misra UK. Impact of COVID-19 pandemic and lockdown in a cohort of myasthenia gravis patients in India. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021;202:106488.
54. Galassi G, Marchioni A. Myasthenia gravis at the crossroad of COVID-19: focus on immunological and respiratory interplay. *Acta Neurol Belg*. 2021;121(3):633-42.
55. Godoy DA, Mello LJ, Masotti L, Di Napoli M. The myasthenic patient in crisis: an update of the management in Neurointensive Care Unit. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71(9A):627-39.
56. Scheer BV, Valero-Burgos E, Costa R. Myasthenia gravis and endurance exercise. *Am J Phys Med Rehabil*. 2012;91(8):725-7.
57. Chaudhuri A, Behan PO. Myasthenic crisis. *QJM [Internet]*. 2009 [citirano 11.7.2021.];102(2):97-107. Dostupno na: <https://academic.oup.com/qjmed/article/102/2/97/1535509>
58. Kirmani JF, Yahia AM, Qureshi A. Myasthenic Crisis. *Current Treatment Options in Neurology*. 2004;6(1):3-15.
59. Gutmann L. Heat-Induced Myasthenic Crisis. *Arch Neurol*. 1980;37(10):671-2.
60. 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(11):1054-9.
61. Werneck LC, Scola RH, Germiniani FMB, Comerlato EA, Cunha FBM. Myasthenic crisis: report of 24 cases. *Arq Neuropsiquiatr [Internet]*. 2002 [citirano 12.7.2022.];60(3-A):519-26. Dostupno na: <https://www.scielo.br/j/anp/a/WYThLbgL43zgNBxxKzJVftK/?lang=en>

62. Berrih-Aknin S. Myasthenia Gravis: paradox versus paradigm in autoimmunity. *J Autoimmun.* 2014;52:1-28.
63. Romi F. Thymoma in Myasthenia Gravis: From Diagnosis to Treatment. *Autoimmune Dis.* 2011;2011:474512.

## **8. SAŽETAK**



**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja bio je prikazati broj hospitaliziranih pacijenata s miastenijom gravis, broj novodijagnosticiranih pacijenata i broj miasteničkih kriza na Klinici za neurologiju KBC Split u razdoblju od 1. siječnja 2019. do 31. prosinca 2021. godine, te steći uvid u osnovne demografske i kliničke značajke tih pacijenata i usporediti dobivene rezultate s rezultatima iz literature.

**Materijali i metode:** Provedeno je retrospektivno istraživanje koje je obuhvatilo 33 pacijenta hospitalizirana u Klinici za neurologiju od 1. siječnja 2019. godine do 31. prosinca 2021. godine. Uvidom u protokol i arhivu povijesti bolesti, te kontaktiranjem Odjela za laboratorijsku imunologiju KBC Zagreb i pacijenata ili članova njihovih obitelji prikupljeni su sljedeći podaci o pacijentima: osnovne demografske karakteristike (dob i spol), simptomi i znakovi bolesti, klinička slika i dijagnoza bolesti, serološki profil, predisponirajući čimbenici za nastanak miasteničke krize, pridružene neonkološke bolesti i novotvorine, primljena terapija i ishod bolničkog liječenja. U statističkoj su obradi korištene metode deskriptivne statistike i Hi kvadrat ( $\chi^2$ -test) test.

**Rezultati:** Od 33 hospitalizirana pacijenta s dijagnozom od miastenije gravis, njih je 19 bilo novodijagnosticirano, a ostalih je 14 imalo pogoršanje ranije dijagnosticirane bolesti. Od ukupnog broja hospitaliziranih pacijenata, 57,6% bile su žene, a 42,4% bili su muškarci. U skupini novodijagnosticiranih pacijenata bilo je 52,63% žena i 47,37% muškaraca. Nije pronađena statistički značajna razlika između spolova ni u skupini svih bolesnika ( $P=0,384$ ) niti u skupini novodijagnosticiranih ( $P=0,818$ ). Prosječna dob postavljanja dijagnoze za ukupan broj pacijenata s MG-om iznosila je 57 godina, a za novodijagnosticirane pacijente 59 godina. Distribucija oboljenja za ženski spol bila je bimodalna, s vrhuncem oko 45. i 65. godine, dok je za muški spol bila unimodalna s vrhuncem incidencije oko 63. godine. U novodijagnosticiranih pacijenata s ranim oblikom bolesti, omjer žene:muškarci bio je 3:2, dok je kod kasnog oblika bolesti omjer muškarci:žene bio 4:3. Novodijagnosticiranih je pacijenata u 2019. godini bilo 63,16%, u 2021. godini 26,31% i u 2020. godini 10,53%. Razlika u učestalosti postavljanja dijagnoze između navedenih godina bila je statistički značajna ( $P=0,016$ ). Ukupan broj miasteničkih kriza bio je 41, od toga ih je u 2021. godini bilo 39,02%, u 2019. godini 36,59% i u 2020. godini 24,39%. Najčešći predisponirajući čimbenik za nastanak miasteničke krize bila je akutna infekcija u 68,28% slučajeva, potom emocionalni stres u 21,43% slučajeva te fizički napor i ugriz krpelja u 7,14% slučajeva. Najviše je miasteničkih kriza zabilježeno u rujnu, njih 6, potom u siječnju, kolovozu i studenom po 5, u svibnju i listopadu po 4, u ožujku 3, u veljači, lipnju, srpnju i prosincu po 2 i u travnju po 1 miastenička kriza. Pozitivna protutijela na N-

AChR imalo je 80,6% pacijenata, dok protutijela na MuSK nisu pronađena niti u jednog pacijenta. Od invazivnih terapija, plazmafereza je korištena u liječenju 39,02% miasteničkih kriza, intravenski imunoglobulini u liječenju njih 34,15%, kombinacija plazmafereze i imunoglobulina u liječenju njih 7,32% i mehanička ventilacija u liječenju njih 7,32%. Na ordiniranu je terapiju poboljšanje nastupilo u 38 slučajeva, stanje je ostalo nepromijenjeno u jednom slučaju, dok je smrtni ishod nastupio u dvoje pacijenata. Neonkološki je komorbiditet imalo 8 od 33 pacijenata (24,2%), a najčešće su bile bolesti štitnjače. Pridružene je novotvorine imalo 8 od 33 pacijenata (24,2%), a najčešći su bili timomi.

**Zaključak:** Naše istraživanje nije pokazalo razliku u distribuciji pacijenata po spolu. Prosječna dob postavljanja dijagnoze MG-a za ukupan broj pacijenata iznosila je 57 godina. U skupini novodijagnosticiranih pacijenata, kod ranog oblika bolesti omjer oboljelih žena i muškaraca iznosio je 3:2, dok je kod kasnog oblika bolesti omjer muškaraca i žena iznosio 4:3. Ženski spol pokazuje bimodalnu distribuciju oboljenja s vrhuncima oko 45. i 65. godine, dok je za muški spol distribucija unimodalna s vrhuncem oko 63. godine.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Incidence of myasthenia and myasthenic crises in patients hospitalized at the Clinic for Neurology of KBC Split, in the period from January 1<sup>st</sup>, 2019 to December 31<sup>st</sup>, 2021.

**Objective:** The goal of this research was to show the number of hospitalized patients with myasthenia gravis, the number of newly diagnosed patients and the number of myasthenic crises at the KBC Split Neurology Clinic in the period from January 1<sup>st</sup>, 2019 to December 31<sup>st</sup>, 2021, and to gain insight into the basic demographic and clinical features of these patients and compare the obtained results with the results from the literature.

**Subjects and methods:** A retrospective study was conducted that included 33 patients hospitalized in the Clinic for Neurology from January 1, 2019 to December 31, 2021. By examining the protocol and archive of the medical history, and by contacting the Laboratory Immunology Department of KBC Zagreb and the patients or their family members, the following information about the patients were gathered: basic demographic characteristics (age and sex), symptoms and signs of the disease, clinical picture and diagnosis of the disease, serological profile, predisposing factors for the onset of myasthenic crisis, associated non-oncological diseases and neoplasms, received therapy and the outcome of hospital treatment. Descriptive statistics and the Chi-square ( $\chi^2$ -test) test were used in statistical processing.

**Results:** Out of 33 hospitalized patients with a diagnosis of myasthenia gravis, 19 of them were newly diagnosed, and the other 14 had a worsening of the previously diagnosed disease. Of the total number of hospitalized patients, 57.6% were women and 42.4% were men. In the group of newly diagnosed patients, 52.63% were women and 47.37% were men. No statistically significant difference between genders was found either in the group of all patients ( $P=0.384$ ) or in the group of newly diagnosed patients ( $P=0.818$ ). The average age of diagnosis for the total number of patients with MG was 57 years, and for newly diagnosed patients 59 years. The distribution of the disease for the female gender was bimodal, with a peak around the age of 45 and 65, while for the male gender it was unimodal with the peak incidence around the age of 63. In newly diagnosed patients with the early form of the disease, the female to male ratio was 3:2, while in the late form of the disease the male to female ratio was 4:3. There were 63.16% of newly diagnosed patients in 2019, 26.31% in 2021 and 10.53% in 2020. The difference in the frequency of diagnosis between the mentioned years was statistically significant ( $P=0.016$ ). The total number of myasthenic crises was 41, of which there were 39.02% in 2021, 36.59% in 2019 and 24.39% in 2020. The most common predisposing factor for the onset of myasthenic crisis was acute infection in 68.28% of cases, followed by emotional stress in 21.43% of cases,

and physical exertion and tick bite in 7.14% of cases. The most myasthenic crises were recorded in September; a total of 6, and then in January, August and November recording 5 each, in May and October with 4 each, in March there were 3, in February, June, July and December 2 each and in April 1 myasthenic crisis. 80.6% of patients had positive antibodies to N-AChR, while antibodies to MuSK were not found in any patient. Of the invasive therapies, plasmapheresis was used in 39.02% of myasthenic crises, intravenous immunoglobulins in the treatment of 34.15%, a combination of plasmapheresis and immunoglobulins in the treatment of 7.32% and mechanical ventilation in the treatment of 7.32%. The prescribed therapy improved in 38 cases, the condition remained unchanged in one case, and death occurred in two patients. 8 out of 33 patients (24.2%) had non-oncological comorbidities, while thyroid diseases were the most common. Associated neoplasms were present in 8 out of 33 patients (24.2%), and the most common were thymomas.

**Conclusion:** Our research showed no difference in the distribution of patients by gender. The average age of diagnosis of MG for the total number of patients was 57 years. In the group of newly diagnosed patients, in the early form of the disease, the ratio of women to men was 3:2, while in the late form of the disease, the ratio of men to women was 4:3. The female gender shows a bimodal distribution of the disease with peaks around the age of 45 and 65, while for the male gender the distribution is unimodal with a peak around the age of 63.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**OSOBNI PODATCI:**

IME I PREZIME: Anđela Grgat

DATUM I MJESTO ROĐENJA: 23.06.1997., Split, Republika Hrvatska

DRŽAVLJANSTVO: hrvatsko

E-MAIL: angie.grgat2@gmail.com

**OBRAZOVANJE:**

2004. – 2012. – Osnovna škola Kman-Kocunar u Splitu

2012. – 2016. – Prva gimnazija Split

2016. – 2022. – Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

**OSOBNNE VJEŠTINE I OSPOSOBLJENOST:**

Strani jezici:

-engleski jezik (C2)

-talijanski jezik (C1)

-njemački jezik (basic)

-turski jezik (basic)

Dobro služenje računalom i Microsoft Office programom

Vozačka dozvola B kategorije