

Универзитет "Св. Кирил и Методиј", Скопје

Медицински факултет, Скопје

ЈЗУ Универзитетска Клиника за неврологија, Скопје



Николина Тановска

***Анализа на факторите кои влијаат на
изборот на терапискиот модалитет кај
болни од Мијастенија гравис***

докторска дисертација

Ментор: Проф. Др. Марија Ралева

Скопје, јули 2018 година

На **Клиниката за неврологија** ги реализирав сите свои професионални достигнувања, тоа е базата за многу научни трудови, па и на оваа докторска дисертација.

Од сè срце им се заблагодарувам на сите вработени на Клиниката, посебно на Одделот за невроимунологија, кои ми помагаа и ми овозможуваа да го изработам овој труд.

Благодарност

На **Проф. Др. Марија Ралева**, мојот ментор, за исклучителната помош и поддршка, за сето посветено време и внимание, за сугестиите и насочувањата низ сите фази на изработката на овој труд.

На **Проф. Др. Горан Кондов**, за долгогодишната квалитетна соработка во интерес на болните со МГ, како и за помошта околу осмислувањето на трудот, изборот и обработката на пациентите, особено оние кои се тимектомирани.

На **Проф. Др. Драгана Лаврниќ**, која непосредно и несебично ги споделуваше искуствата во оваа област во текот на мојот престој на Клиниката за неврологија, Белград, Клинички центар, Србија. Благодарност за прифаќањето на поканата за учество во Комисијата за одбрана на докторската дисертација, со што ми укажува голема чест, задоволство и му дава нова димензија на овој труд.

На **Проф. Др. Розалинда Исјановска**, за насоките при формирањето на базата на податоци, и нивната статистичката обработка.

На **Проф. др. Ристо Љапчев**, кој на исклучителен начин ме учеше, водеше и поттикнуваше во сите периоди од мојот професионален развој и созревање, а без неговите совети ни овој труд не ќе ја имаше оваа форма.

Низ сите фази на Докторските студии, во составот на Комисиите, имав чест освен Проф. Др. Марија Ралева, како ментор, да бидат Проф. Др. Весна Јаневска, Проф. Др. Бранкица Крстевска, Проф. Др. Горан Кондов, а во завршната фаза на оцена на докторската дисертација и Проф. Др. Сашо Стојчев и Доц. Др. Емилија Цветковска - на сите им се заблагодарувам за добрите намери, убавите зборови, корисните совети и забелешки.

Да не се тие, ни јас немаше да бидам овде денес ;

На мојот татко Ѓорѓи Тановски,

и на моите Виолета, Иван, Катерина, Андреј,

за љубовта, вербата, разбирањето, поддршката

Анализа на факторите кои влијаат на изборот на терапискиот модалитет кај Мијастенија гравис

РЕЗИМЕ

Вовед: Мијастенија гравис (МГ) е автоимуна болест која е последица на нарушена функцијата на невромускулната синапса (НМС), што предвидува слабост и заморливост на различни, специфични групи на мускули, со карактеристична дистрибуција. Слабоста се зголемува со активност и се подобрува со одмор.

Основното нарушување кај болеста е на постсинаптичкиот дел на невромускулната синапса, а се должи на дејството на антителата, кое доведува до редукција на бројот на расположивите ацетилхолински рецептори (AChR), и нарушена невромускулна трансмисија.

Тимусот има централна улога во патофизиологијата на МГ поради присуството на клучните елементи на мијастеничниот автоимун процес, како антиген презентирачките клетки, Т и Б клетките. Патофизиолошката улога на тимусот кај МГ е подкрепена од хистолошките опсервации. Приближно 80% од пациентите со МГ имаат тимусни абнормалности.

Дијагнозата на болеста се поставува врз основа на типичната клиничка презентација кај најголем дел од пациентите, со клинички преглед; со фармаколошки-простигмински тест; лабораториски тестови: а) неврофизиолошки (електомиографија), б) серолошки (имунолошки); и радиолошки испитувања: компјутерска томографија или нуклеарна магнетна резонанца на предниот медијастинум и белите дробови.

Лекувањето на стекнатата автоимуна МГ произлегува од патогенезата на болеста, и се состои од повеќе различни етиолошки условени пристапи: симптоматска, имуномодулаторна и имуносупресивна терапија, оперативно лекување - тимектомија.

Цел: 1. анализа на демографските, клиничките карактеристики, и еволуцијата на болеста. 2. анализа на факторите релевантни за определување на терапискиот модалитет. 3. а) анализа на поврзаноста на исходот од тимектомијата со демографските карактеристики на оваа подгрупа пациенти, и б) утврдување на поврзаноста на исходот од тимектомијата со клиничката презентација, времето помеѓу иницијалните симптоми и оперативниот зафат, и хистопатолошкиот наод на тимусот. 4. анализа на исходот од целокупниот применет тераписки модалитет.

Материјал и методи: комбинирана ретроспективна и проспективна, опсервационна студија на 127 пациенти со МГ, дијагностицирани според општо прифатен и препорачан дијагностички протокол. Клиничката манифестација е класифицирана според модифицираната скала на Osserman-Genkins.

Според интензитетот на симптомите во различни фази на болеста пациентите се лекувани со симптоматска терапија-холинестеразен инхибитор, имуносупресивна терапија-

кортикостероиди и цитостатици, брз имунодулаторен третман-плазмафереза и интравенски имуноглобулини, оперативен третман-тимектомија, како и онколошки третман кај пациентите со тимом.

Статистичката анализа е изработена во статистички програми: STATISTICA 7.1; SPSS 20.0.

Резултати: доминација на женскиот пол во вкупниот број на пациенти 1,76:1, како и при распределбата по возрастни групи и распределбата според ран и доцен почеток на болеста. Статистички сигнификантна разлика во однос на возраста при почетокот и при дијагнозата на болеста во корист на пациентите од женски пол.

Иницијалната презентација кај најголемиот дел од пациентите е генерализирана форма на болеста (класа II според модифицираната Osserman-ова класификација); кај оперираните пациенти доминира генерализирана форма на болеста; кај неоперираните доминира окуларна форма на болеста (класа I според модифицираната Osserman-ова класификација).

Имунолошките тестови, т.е. антителата не покажуваат поврзаност со клиничката презентација на болеста, но antiAChRat покажуваат статистичка сигнификантна поврзаност со хистолошкиот наод.

Кај тимектомираните пациенти, како хистолошки наод доминира хиперплазија на тимусот, а помалку се застапени тимом, атрофија со масна дегенерација, перзистентен тимус и тимусна циста. Тимусната хиперплазија е со поголема застапеност во помладата група. Статистички е сигнификантна зависноста помеѓу хистолошкиот наод и клиничка презентација (Osserman) при дијагноза на болеста кај пациентите со МГ.

Не е утврдена статистичка сигнификантност на просечно поминато време од иницијалната презентација на болеста до операцијата, ниту пак статистички сигнификантна поврзаност помеѓу полот и исходот кај оперираните пациенти. Забележана е умерена позитивна корелација помеѓу возраста при иницијалните симптоми и исходот. Статистички сигнификантна поврзаност има помеѓу распределбата по класи според Osserman и исходот по операција, како и распределбата по класи при конзервативниот третман и исходот кај неоперираните пациенти. Подобрување е регистрирано кај 59,8% од вкупниот број пациенти; кај 40,6% од неоперираните и 86,7% од оперираните.

Заклучок: Добиените резултати во испитувањето, потврдуваат дека комбинираниот пристап е безбеден и ефикасен начин за лекување на МГ. Најголема улога има препознавањето на факторите (возраст, клиничка слика, имунолошки профил, кондиција на пациентот) и моментот на започнување и усмерување на терапискиот пристап кои донекаде ќе го предвидат исходот од оперативниот или медикаментозниот третман. Тимектомијата има поволен ефект на клиничкиот тек и интензитетот на болеста, но заедно со конзервативниот, медикаментозниот третман, соодветно применети. имаат поволен тераписки одговор.

Клучни зборови: Мијастенија гравис, тимус, тераписки модалитет, тимектомија.

Analysis of the factors that influence the choice of the treatment modality in Myasthenia gravis patients

ABSTRACT

Introduction: Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disease which occurs due to impaired neuromuscular synapse function (NMS), which causes weakness and fatigue of various, specific muscle groups with characteristic distribution. Weakness increases with activity and improves with rest.

The principal abnormality is found at the postsynaptic part of the neuromuscular synapse, and is due to the action of antibodies, leading to a reduction in the number of available acetylcholine receptors (AChR), and impaired neuromuscular transmission.

The thymus plays a central role in the pathophysiology of MG due to the presence of the key elements of the myasthenic autoimmune process, such as antigen-presenting cells, T and B cells. The pathophysiological role of the thymus in MG is supported by histological observations. Approximately 80% of patients with MG have thymic abnormalities.

The diagnosis of the disease is made on the basis of a typical clinical presentation of the disease in the majority of patients (clinical examination); a pharmacological test (prostigmine test); laboratory tests: a) neurophysiological (electromyography), b) serological (immunological) and radiological investigations (computed tomography or nuclear magnetic resonance imaging of the anterior mediastinum and lungs).

The treatment of acquired autoimmune MG ensues from the pathogenesis of the disease, and encompasses several different etiologically conditioned approaches: symptomatic, immunomodulatory and immunosuppressive therapy, surgical treatment (thymectomy).

Aim: 1. analysis of the demographic, clinical characteristics, and disease evolution; 2. analysis of the factors relevant for determining the therapeutic modality; 3. a) analysis of the correlation between the thymectomy outcome and the demographic characteristics of this subgroup of patients, and b) determining the correlation between thymectomy outcome and clinical presentation, the time between the initial symptoms and the thymectomy, and the histopathological finding of the thymus; 4. analysis of the outcome of all therapeutic procedures applied.

Methods: a combined retrospective and prospective, observational study of 127 patients with MG, diagnosed according to a generally accepted and recommended diagnostic protocol. The clinical manifestation is classified according to the modified scale of Osserman-Genkins.

According to the intensity of the symptoms at different stages of the disease, patients were treated with symptomatic therapy (cholinesterase inhibitor), immunosuppressive therapy (corticosteroids and cytostatics), rapid immunomodulatory treatment (plasmapheresis and

intravenous immunoglobulins), surgical treatment (thymectomy), and oncological treatment in patients with thymoma.

Statistical analysis is performed using the statistical programs STATISTICA 7.1 and SPSS 20.0.

Results: predominance of females in the total number of patients (1.76: 1), as well as the distribution by age groups and distribution by early and late onset. Statistically significant difference in age at the onset and diagnosis of the disease in favor of female patients. The initial presentation in most patients is a generalized form of the disease (class II according to the modified Osserman classification); the generalized form of the disease is predominant in the thymectomised patients; in the non-thymectomised patients the ocular form of the disease is predominant (class I according to the modified Osserman classification).

Immunological tests, i.e. antibodies show no correlation with the clinical presentation of the disease, but antiAChRat show statistically significant association with the histological finding.

In thymectomised patients, thymic hyperplasia is the predominant histopathological finding, and less frequent are thymoma, thymic atrophy with fatty degeneration, persistent thymus, and thymic cyst. Thymic hyperplasia is more frequent in the younger group. The correlation between histological findings and clinical presentation (Osserman) at the time of diagnosis of the disease is statistically significant.

There is no statistical significance between the average time between the initial presentation of the disease and thymectomy nor a statistically significant correlation between sex and outcome in thymectomised patients. A moderate positive correlation between the age at the onset of the initial symptoms and the outcome was observed. A statistically significant correlation was observed between the Osserman class distribution and the outcome after thymectomy, as well as between the distribution by class of conservative treatment and the outcome in non-thymectomised patients. Improvement was reported in 59.8% of the total number of patients; in 40.6% of the non-thymectomised and 86.7% of the thymectomised patients.

Conclusion: The results confirm that the combined approach is a safe and effective way of treating MG. The most important objective is determining the factors (age, clinical picture, immune profile, patient's condition) and the time of initiation of the therapeutic approach that will somewhat predict the outcome of the surgical or pharmacological treatment. Thymectomy has a beneficial effect on the clinical course and intensity of the disease, but combined with pharmacological treatment, appropriately applied, produces a favorable therapeutic response.

Keywords: myasthenia gravis, thymus, therapeutic modality, thymectomy.

Листа на кратенки

МГ - Myasthenia gravis/Мијастенија гравис

НМС - невромускулна синапса

AChR - никотински ацетилхолински рецептор

CoA - ацетил коензим А

Ch - холин

ACh - ацетилхолин

AChE - ацетилхолинестераза

SNARE (англ. Soluble NSF Attachment protein Receptor)-солубилен, растворлив за NSF врзан протеински рецептор)

NSF - (англ. N-ethylmaleimide sensitive factor)

МПП - минијатурен потенцијал на завршна моторна плоча

ЕПП - (англ. EPP-end plate potential) потенцијал на завршна моторна плоча или екситаторен постсинаптички потенцијал

MuSK - мускулна специфична тирозин киназа

IgG, IgM, IgA (имуноглобулини: класи Г, М, А)

AntiAChRat - антитела кон никотински ацетил холински рецептори

AntiMuSKat - антитела кон рецептори на мускулна специфична киназа

SNMG - серонегативна мијастенија гравис

LRP4 – (англ. low density lipoprotein receptor-related protein 4)

RyR - Ријанодински рецептор

ColQ – колаген Q

СЛЕ – системски лупус еритематозус

AntiSMat - (англ. anti-striated muscle antiody)- антитела кон напречно пругасти мускули

HLA - human leucocyte antigen complex

RIA - radioimmune assay

ЛФХ-лимфофоликуларна хиперплазија

MGFA - англ. Myasthenia Gravis Foundation of America

QMGS - (англ. Quantitative Myasthenia Gravis Score for Disease Severity)

MGFA Postintervention Status - тераписки одговор на тимектомија, проценка на исход

Therapy Status Classification - класификација според медикаментозен третман

ЕМГ - електромиографија

SFEMG - (англ. Single fiber electromyography)

КТ - компјутерска томографија

НМР - нуклеарна магнетна резонанца

ChEI - инхибитор на холинестераза

PB - pyridostigmin bromide

КС - кортикостероиди

МР - Methylprednisolon

Aza - azathioprine

ММФ - mofetil mycophenolate

МТХ - methotrexate

CsA - cyclosporine A

СР - cyclophosphamide

ПФ - Плазмафереза

ИВИГ - интравенски имуноглобулини

VATS - (англ. video-assisted thoracoscopic surgery) видеоасистирана торакоскопска хирургија

СОДРЖИНА

1. Вовед

1.1. Дефиниција на МГ.....	1
1.2. Историја на МГ.....	1
1.3. Епидемиолошки карактеристики на МГ.....	2
1.4. Генетска предиспозиција за МГ.....	4
1.5. Патогенеза на болеста.....	5
1.5.1. Невромускулна синапса.....	5
1.5.2. Антитела.....	8
1.5.3. Улогата на тимусот во патогенезата на МГ.....	12
1.6. Класификација на МГ.....	15
1.7. Клинички манифестации на МГ.....	16
1.7.1. Фактори на егзацербација.....	17
1.7.2. Асоцијација со други автоимуни болести.....	18
1.8. Клинички класификации на МГ.....	18
1.9. Поставување дијагноза на МГ.....	22
1.9.1. Преглед.....	22
1.9.2. Лабораториски тестови.....	23
1.9.3. Радиолошка дијагноза.....	24
1.10. Диференцијална дијагноза на МГ.....	25
1.11. Лекување на МГ.....	26
1.11.1. Симптоматска терапија-ChEI.....	26
1.11.2. Имуномодулаторен третман.....	27

1.11.2.1. Брз имуномодулаторен третман.....	27
1.11.2.2. Долгорочен имуномодулаторен/имуносупресивен третман.....	27
1.11.3. Оперативен третман-тимектомија.....	29
1.11.4. Радиотерапија.....	30
2. Методологија на истражувањето.....	31
2.1.Мотив.....	31
2.2.Цели.....	32
2.3.Материјал и методи.....	32
2.3.1. Критериуми за вклучување/исклучување во/од студијата.....	32
2.3.2. Анализа според демографските и дијагностичките карактеристики на МГ.....	33
2.3.3. Анализа според применетиот терапевски модалитет кај болните со МГ.....	34
2.3.4. Статистичка анализа.....	35
3. Резултати.....	36
3.1. Демографски податоци.....	36
3.2. Клинички карактеристики.....	40
3.3. Дијагноза.....	45
3.3.1. Имунолошки тестови: специфични антителиа.....	45
3.3.2. КТ на медијастинум.....	48
3.4. Лекување.....	49
3.4.1. Медикаментозен третман.....	49
3.4.2. Оперативен третман.....	52
3.5. Исход од лекувањето.....	56
3.5.1. Исход од лекувањето кај оперирани пациенти.....	56
3.5.2. Исход од лекувањето кај неоперирани пациенти.....	58

3.5.3. Исход од лекувањето кај вкупен број на пациенти	58
4. Дискусија.....	61
4.1. Демографски податоци.....	61
4.2. Клиничка презентација.....	62
4.3. Дијагноза.....	63
4.3.1. Имунолошки тестови: специфични антитела.....	63
4.4. Лекување.....	66
4.4.1. Медикаментозен третман.....	66
4.4.2. Брз имуномодулаторен третман.....	69
4.4.3. Тимектомија.....	73
4.4.4. Исход од лекувањето.....	78
4.4.5. Ограничувања на студијата	90
5. Заклучок	92
6. Прилог-препораки	94
7. Литература	98

1. ВОВЕД

1.1. Дефиниција

Мијастенија гравис (МГ) е автоимуна болест предизвикана од различни комплексни механизми на делување на специфични антитела кон постсинаптичката мембрана, кои доведуваат до нарушување на функцијата на невромускулната синапса (НМС) и невромускулната трансмисија. Главни клинички карактеристики се слабост и заморливост на различни, специфични групи на мускули, со карактеристична дистрибуција, кои се зголемуваат со активност, а се подобруваат со одмор и мирување ⁽¹⁻⁶⁾.

1.2. Историја

Првите два описи на болест која наликува на МГ се од пред неколку века, еден во Европа и еден во Сев. Америка, односно во 1672 год. од англискиот лекар Sir Thomas Willis во книгата за природата на болеста "De anima brutorum". Marsteller опишува неколку децении претходно состојба слична на МГ со доцен почеток кај индијански поглавица Orschankanough, кој умрел во 1664, во длабока старост ⁽⁷⁾.

Во последните децении на XIX и почетокот на XX век, даден е првиот современ опис на пациент со симптоми на МГ, а името myasthenia gravis е составено со припојување на грчките термини за мускул и слабост (myo+asthenia) и е додадена латинската придавка gravis-тешко.

Во 1895 год. Joly ја нарекува myasthenia gravis pseudoparalytica, и ја изведува првата проба-тест на репетитивна стимулација (со тетаничка контракција предизвикана со струја, што предизвикува опаѓање на мускулната контракција) ^(8,9,10).

Во 1901 год. Weigert прв пат ја опишува врската меѓу болеста и присуството на медијастинален тумор.

Првите обиди за рационална терапија на МГ започнуваат во триесетите години на XX век, при студиите за невромускулната трансмисија, др. Mary Walker, покажува дека physostigmin-от брзо ги намалува симптомите на мијастенија и со тоа станува основа во лекувањето на болеста ⁽¹¹⁾.

Dale во 1934 год. и Lindsley во 1935 год. укажуваат дека променетата функција на моторната завршна плоча, одн. блок на невромускулната трансмисија изгледа е одговорна за мијастеничната слабост бидејќи истата се подобрува со употреба на холинестразни инхибитори (Dale, 1934) ⁽¹²⁾.

Harvey и Masland во 1941 год. докажуваат дека репетитивната мускулна стимулација продуцира карактеристичен декрементен одговор на сумацискиот мускулен потенцијал, што станува составен дел од дијагнозата на болеста.

Wlалock во 1939 год. успешно отстранува тимом од 20 год. млада жена која 4 год. боледува од сериозна генерализирана форма на МГ, по што доаѓа до долготрајна ремисија на болеста. По публикуваната серија од 20 пациенти, во 1944 год., тимектомијата станува широко прифатена како дел од лекувањето на МГ ^(13,14).

Исклучителен исчекор во разбирањето на патогенезата на болеста прават независно еден од друг Nastuk и Simpson во 1959 т.е. 1960 год. со претпоставката за имунолошката етиологија на болеста. Хипотезата ја засноваат на асоцијацијата на болеста со други автоимуни заболувања, хроничитетот и осцилациите во јавувањето и интензитетот на симптомите, патолошките наоди на тимусот како централен имунолошки орган, и појавувањето на транзиторна неонатална МГ, што укажува на присуство на патогени автоантитела продуцирани од мајката и влијание на новороденчето преку трансплацентарен пренос ^(15,16).

Круцијално за разбирањето на патогенезата на МГ е откритието на Patrick и Lindstrom за експерименталната автоимуна МГ ⁽¹⁷⁾.

Следејќи го нивното откритие, кај голем дел од пациентите е потврдено присуство на антитела насочени кон ацетилхолинските рецептори на завршната моторна плоча (antiAChRat). Andrew Engel во 1971 год. потврдува дека автоантителата кои се врзуваат на завршната моторна плоча на ацетилхолинскиот рецептор (AChR) се инволвирани во патогенезата на МГ, предизвикувајќи оштетување на постсинаптичката мембрана и присуство на IgG и комплемент во меѓусинаптичкиот простор ^(18,19).

Во 1975 год. Тоука потврдува дека антителата ги предизвикуваат и влошуваат симптомите на болеста ⁽²⁰⁾.

Во 1976 год. Albuquerque и сор. укажуваат дека стекнатата автоимуна МГ се јавува при постсинаптички, а не пресинаптички дефект на НМС.

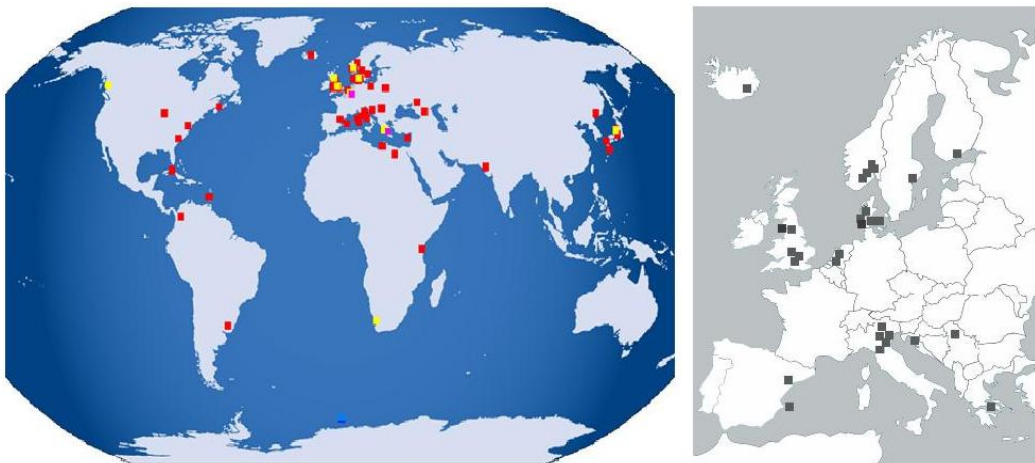
Во последните децении, континуитетот во откритијата за механизмите круцијални за патогенезата на болеста, резултира со потреба од постојано изнаоѓање на нови терапии за МГ насочени кон директна имунолошка супресија.

Од 1970 год. имуносупресивите (prednisone и azathioprine) се востановени како терапија за МГ, а плазмаферезата (1976) е воведена како ефикасен и брз начин во лекувањето на тешките и витално загрозувачки егзацербации на болеста, уште еден доказ за тоа дека циркулирачките антитела ги предизвикуваат и влошуваат симптомите на болеста.

1.3. Епидемиолошки карактеристики

МГ е релативно ретка болест, но епидемиолошки податоци од различни региони укажуваат на широк опсег на годишните стапки на инциденца. Најчесто презентирани се 10-20, но има студии според кои инциденцата се движи од 3-30 новодијагностицирани болни на 1000000 жители и преваленца од 150-200/1000000 жители ^(21,22,23).

Сé уште се актуелни и потврдени опсервациите на студиите спроведени кон средината на минатиот век, дека стапките на инциденцата се со релативно стабилни вредности, но дека преваленцата е во постојан пораст, а се должи на напредокот во препознавањето и дијагностиката, можностите за лекување и нега, и продолжениот животен век на болните, и дека МГ почесто се јавува кај млади жени и повозрасни мажи ^(24,25,26).



Слика 1 Географска дистрибуција на епидемиолошките студии на МГ: 1. ■ antiAChRat специфични студии; 2. ■ antiMuSKat специфични студии; 3. ■ географска дистрибуција на сите студии со посебен осврт на студии во Европа.

(Извор: Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, et al (2010) A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis. BMC Neurol 2010;18(10):46. <http://www.biomedcentral.com/1471-2377/10/46>)

Со денешниот, актуелен начин на лекување на болеста, кој вклучува комбинации од симптоматска терапија со холинестеразен инхибитор, имunosупресивни лекови, плазмафереза, имуномодулаторна терапија, и супортивна нега во единица за интензивна нега кога тоа е потребно, повеќето од пациентите со МГ имаат нормален животен век. Во денешно време морталитетот е низок, стапките се движат од 0,06 до 0,89/100000 жители, а важна улога играат неколку главни ризик фактори-возраст над 40 год., куса историја на болеста со брза прогресија, и присуство на тимом; според раните студии морталитетот достигнувал до 30-40% ^(27,28).

Почетокот на болеста е под влијание на полот и возраста со преминација на пациенти од женски во однос на машки пол. На почетокот на деведесеттите години јасно е потврдено бимодалното јавување за двата пола, со еден пик кај групата со ран почеток и друг за групата со доцен почеток, со поголема застапеност на жените во помладата возрасна група, и лесна машка преминација меѓу повозрасните пациенти. Но, според поскорешни истражувања, мажите стануваат слично засегнати како и жените ^(29,30,31,32,33,34).

Епидемиолошки студии спроведени во последните две децении упатуваат на пораст на стапката на преваленца кај МГ со доцен почеток, додека кај деца под 15 год. возраст е сигнификантно пониска отколку кај возрасните.

За гранична се смета 50 год. возраст; во групата со ран почеток, пикот на инциденцата кај жените е во третата декада од животот, а кај мажите болеста се развива отприлика десетина години подоцна отколку кај жените, додека во групата со доцен почеток, пикот е помеѓу 70 и 80 год. возраст за обата пола ^(35,36,37).

Поради тоа, МГ со доцен почеток е дефинирана како МГ со почеток над 50 год. возраст кај пациенти без тимом.

Сепак некои автори и студии ја користат возраста од 40 год. како граница, и според нив индивидуите над 40 год. се поделени на 3 групи: МГ со ран почеток и продолжено траење на болеста, МГ со доцен почеток и со тимом, и МГ со доцен почеток и без тимом. По клиничките карактеристики групите не се разликуваат многу, освен тоа што пациентите со МГ со ран почеток и продолжено траење на болеста обично имаат поблага форма на болеста, а со доцен почеток поизразена, потешка форма на болеста и со почест наод за тимом ^(32,38,39,40,41).

Воочена е разлика и во однос на расната припадност, но сè уште останува непозната биолошката основа за ваквата разлика. Сите раси се засегнати, но со забележувања дека стапките на инциденца и преваленца се повисоки меѓу Афроамериканците отколку кај белата популација, и со веројатно повисок процент на окуларна МГ помеѓу Афроамериканците. Забележано е дека окуларната форма на МГ со висока фреквенција на почеток пред пубертетот е почеста кај Ориенталците (Азија, Дал. Исток) ^(24,41).

Воочени се разлики и во однос на имунолошкиот профил на пациентите: поголем процент на позитивни антитела кон MuSK меѓу Афроамериканците споредено со белата популација, како и регионални варијации поврзани со присуството на antiMuSKat - пациентите од регионите поблиски до Екваторот имаат повисоки стапки на присуство отколку тие во северните региони, каде што стапките се ниски ^(41,42,43).

1.4. Генетска предиспозиција

Иако МГ не се смета за наследна болест, во различни серии се добиени различни проценти на фамилијарни случаи: од 1-4% до 7,2% ⁽⁴⁴⁾.

Во анализа на 72 фамилијарни случаи до 1970 год., 39% припаѓаат на конгенитална форма (почеток пред 2 год. возраст), 22% се јавуваат меѓу 3 и 18 год. и 39% над оваа возраст. Кај 76% се јавуваат во една генерација, кај 24% во 2 генерации, но никогаш во три. Кај 85% од фамилиите, 2 члена имаат МГ, кај 10% три, ретко повеќе ⁽⁴⁵⁾.

Во студиите на близнаци, стапката на совпаѓање за МГ кај монозиготните близнаци е 30-40% споредено со 4-5% кај дизиготните, што ја поткрепува улогата на генетиката кај болеста ^(45,46).

Според неврофизиолошките студии зголемен невромускулен "jitter" (треперење) на поединечно мускулно влакно (single fiber EMG) е презентирano кај 33-45% од асимптоматски првостепени роднини, и со лесно зголемени серумски концентрации на antiAChRat кај повеќе од 50%. Овие опсервации одат во прилог на генетски детерминираната предиспозиција за развој на МГ, иако точниот механизам останува непознат^(47,48).

HLA (human leukocyte antigen complex) кој зазема голем дел од хромозомот 6p21, е поделен на 3 региони или класи: класа I и класа II содржат гени кои ги кодираат молекулите кои се лоцирани на мембраната и претставуваат антигени епитопи за лимфоидните клетки. HLA-A1 и HLA-B8 гените од класата I и DRw3 од класата II се блиско поврзани и формираат најшироко распространет хаплотип меѓу белата популација. Оваа комбинација на гени е поврзана со голем број на автоимуни болести и поврзани состојби (immune related disorders)^(46,49).

Одредени HLA типови (-DR2, -DR3,-B8,-DR1) се предиспонирачки за болеста. HLA-B8, -DR2 и -DR3 типовите се почести кај пациентите со ран почеток на болеста, а HLA-B7 и -DR2 кај пациентите со доцен почеток на болеста, додека HLA-DR1 е застапен кај окуларната МГ. МГ со anti MuSKat е асоцирана со HLA-DR14-DQ5^(50,51).

Возраста на почетокот е важна и е поврзана со патогенезата и клиничките манифестации на болеста: жените со ран почеток почесто имаат HLA-A1, B8, или DRw3 асоцијација, додека мажите со доцен почеток имаат HLA A3, B7, или DR2^(41,52-56).

1.5. Патогенеза на МГ

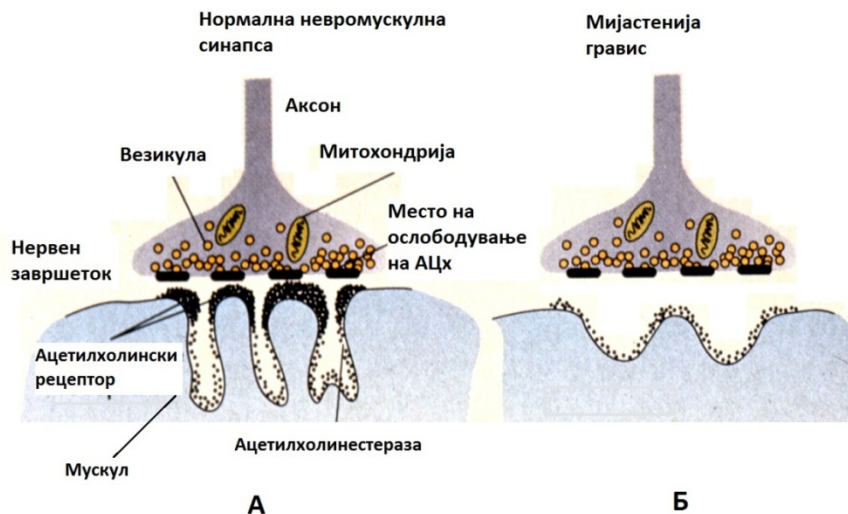
1.5.1. Невромускулна синапса

Невромускулната синапса (НМС) е анатомски и функционално диференцирана хемиска синапса, која спроведува сигнали од терминалниот завршеток на моторниот нерв до постсинаптичката регија на мускулното влакно.

Во нејзиниот состав влегуваат терминалниот нервен завршеток кој содржи невротрансмитер-ацетилхолин, синаптички простор, сарколемата која има инвагинации кои го формираат постсинаптичкиот набор, со што ја зголемува површината на мембраната изложена кон синаптичката пукнатина.

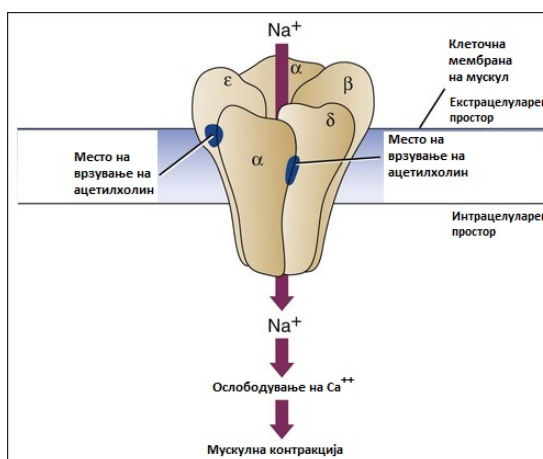
Овие набори ја прават структурата која се нарекува моторна плоча, која содржи рецептори за никотински ацетилхолин (со густина од 10000 рецептори/микрометар² (во скелетните мускули), и саркоплазма која овозможува структурна и метаболна поддршка за постсинаптичкиот регион (слика 2).

Неопходно е разбирање на базичниот концепт на анатомијата и физиологијата на невромускулната синапса за да се разбере етиопатогенезата на МГ и сродните болести.



Слика 2: Невромускулна синапса: А-нормална; Б-кај мијастенија гравис
(Од: Drachman DB. Myasthenia gravis. N Engl J Med. 1994 Jun 23;330(25):1797–1810)

Ацетилхолинот (ACh) е невротрансмитер составен од естер на ацетатна (оцетна) киселина (ацетил коензим А (CoA) и холин), а ензимот ацетилхолин трансфераза (AChE) го катализира неговото создавање во пресинаптичкиот дел на НМС. ACh се складира во синаптичките везикули со АТР протеогликан, од каде подоцна се ослободува. ACh со кој се исполнети везикулите може да биде веднаш достапен, во форма на резерва која може веднаш да стане достапна и да се активира, или депо на ACh.



Слика 3: Ацетилхолински рецептор (AChR)

Извор: basicmedicalkey.com

Невротрансмитерот ацетилхолин ACh се ослободува од пресинаптичкиот (аксонскиот) крај и се врзува за никотинскиот AChR рецептор на постсинаптичката мембрана (сарколема). AChR е гликопротеин - претставник на јонските канали кои се отвораат со посредство на лиганди. Составен е од пет поединици: две α (алфа), една β (бета), една δ (делта), и една ϵ (епсилон). AChR како јонски канал е пропустлив за Na^+ и за K^+ , но при некои комбинации на поединиците може да пропушта и Ca^{2+} (60).

Деполаризацијата на пресинаптичкиот завршеток (терминал) ги отвара Ca^{2+} канали. Кога ќе се зголеми пермеабилноста за Ca^{2+} , јоните на калциум навлегуваат во пресинаптичкиот завршеток. Превземањето на Ca^{2+} предизвикува ослободување на ACh во синаптичката пукнатина со помош на SNARE протеините. Синаптичките везикули се спојуваат со плазматската мембрана и ја празнат својата содржина во синаптичката пукнатината преку егзоцитоза.

ACh продира кон постсинаптичката мембрана (завршната моторна плоча), каде се врзува за никотинските рецептори (AChR). Врзувањето на ACh за поединиците на рецепторот доведува до конформациска промена која го отвора централниот дел на каналот и ја зголемува проводливоста за Na^+ и K^+ .

Откога ќе се отвори од ACh, низ рецепторскиот канал поминуваат Na^+ и K^+ јони, постсинаптичкиот мембрански потенцијал е деполаризиран до вредност која е половина од Na^+ и K^+ еквилибријумските потенцијали (приближно 0 mV).

Содржината на синаптичката везикула (еден квантум) продуцира минијатурен потенцијал на завршната плоча (МПП). МПП се собираат и формираат ексцитаторски постсинаптички потенцијал на завршната плоча-ЕПП (end-plate potential EPP). ЕПП е деполаризација специјализирана за мускулната завршна плоча, и ако е доволно голем предизвикува настанување на акционен потенцијал на сарколемата.

Во нормални околности, амплитудата на ЕПП во здрав мускул е секогаш 4-5 пати над прагот потребен за избивање на акциониот потенцијал на мускулното влакно, а исто така и бројот на AChR на постсинаптичката мембрана е двојно поголем од нормално потребното за пропација на акциониот потенцијал. Овие два елементи го прават т.н. фактор на сигурност на НМС.

Кај болните со МГ факторот на сигурност на невромускулната трансмисија е намален на постсинаптичко ниво.

На почетокот на мускулната контракција, и покрај редуцираниот број на AChR, со оглед на тоа што количината на ослободениот ACh е 4-5 пати поголема отколку што е потребно, доаѓа до избивање на акциониот потенцијал на мускулното влакно. Меѓутоа, со продолжена или повторувана контракција на мускулите, количината на ослободен ACh нормално се намалува и тогаш станува манифестен редуцираниот број на AChR на постсинаптичко ниво, што за последица има мускулна слабост, а електрофизиолошки се регистрира како декрементен одговор при тестот на репетитивна стимулација на нерв.

Од големо значење за нормално одвивање на овие комплексни процеси е синаптичкиот фузионен комплекс кој се состои од т.н. SNARE протеини [soluble NSF Attachment Protein

Receptor - солубилен за NSF (N-ethylmaleimid sensitive factor) врзан протеински рецептор]. Синаптобrevин, синаптозом и синтаксин 1 служат за врзување на синаптичките везикули со пресинаптичката мембрана на невроните, и за егзоцитоза, излевање на ACh во синаптичката пукнатина⁽⁵⁸⁻⁶¹⁾.

Основното нарушување кај МГ е на постсинаптичниот дел на НМС, а се должи на ефектот на антителата (атака посредувана од антитела) кои доведуваат до редукцијата на бројот на достапните ацетилхолински рецептори (AChR). Во повеќето случаи (85%), како кај AChR-серопозитивна МГ, антителата се врзуваат за главниот имуноген регион на алфа подединицата на AChR.

Намалувањето на бројот на постсинаптичките ацетилхолински рецептори доведува до презентација на карактеристичен примерок на прогресивно намалување на мускулната сила при повторувана активност, контракција, и враќање, зголемување на истата по период на мирување, одмор.

Всушност, патолошките промени на НМС кои настануваат како последица на споменатите случувања се: а) редукција на бројот на AChR, што доведува до намалување на должината на постсинаптичката мембрана, б) скусување на синаптичките набори, в) проширување на синаптичката пукнатина предизвикана од скусување на наборите. Последицата од овие промени е редуциран фактор на сигурност.

Циркулирачките антитела насочени кон ацетилхолинските рецептори (antiAChRat) ја нарушуваат нивната функција и го намалуваат нивниот број преку три различни механизми:

1. Врзување на AChR со антителата насочени кон нив, со што ја забрзуваат нивната интернализација и деградација;
2. Активација на каскадата на комплементот, со предизвикување на комплемент-посредувана деструкција на наборите на постсинаптичката мембрана и намалување на површината за врзување на новосоздадени AChR, и намалување на нивниот број и густината;
3. Блокирање на местото за врзување на ацетилхолинот (ACh) за ацетилхолинскиот рецептор (AChR)^(6,61-64).

1.5.2. Антитела

Антителата кон AChR (antiAChRat) се детектирани кај 50% од пациентите со окуларна форма на болеста, и кај 80-85% од пациентите со генерализирана форма. Нивна детекција кај окуларна МГ, ја зголемува веројатноста дека болеста ќе се генерализира. antiAChRat се детектираат кај 100% од пациентите со тимоми.






Припаѓаат на класите IgG1 и IgG3 и доминираат кај AChRat, делуваат преку активација на комплементот, и преку вкрстено поврзување и интернализација на рецепторите^(6,65-67).

Со понови и посензитивни техники за одредување на имунолошкиот профил (cell-based assay-CBA) се прикажуваат AChR подединици врзани со рапсин, постсинаптичен протеин кој е важен за групирањето на AChR во НМС. Со користење на овој метод, AChRat може да бидат идентификувани кај 66% од претходно серонегативните серуми. Овие антитела се примарно од IgG1 подтип, и во склад со нивниот патоген потенцијал, може да го активираат комплементот ⁽⁶⁸⁻⁷²⁾.

Кај 40% од пациентите кај кои не се детектираат antiAChRat, се детектираат antiMuSKat-антитела кон рецептори на мускулна специфична киназа (muscle specific tyrosine kinase-MuSK). MuSK е дел од рецепторот за агрин, кој е неопходен за формирањето на НМС.

AntiMuSKat антителата припаѓаат на IgG4 класата, не го врзуваат комплементот и влијаат на групирањето на AChR на постсинаптичката мембрана. Предизвикуваат нарушување на НМС, на невромускулната трансмисија, со комплексен ефект на неколку протеини инволвирани во врзувањето и стабилизацијата на AChR на постсинаптичката мембрана ⁽⁷²⁻⁷⁵⁾.

Кај 4-10% од пациентите со МГ кои немаат ниту antiAChRat, ниту antiMuSKat, т.н. двојно серонегативна МГ (DSNMG), може да бидат присутни антитела кон рецепторите за липопротеин со ниска густина (low density lipoprotein receptor-related protein 4 LRP4). LRP4 е потребен за агрин индуцирана активација на MuSK и се смета дека овозможува групирање на синаптичките везикули и протеините од активната зона на невромускулната синапса ^(76,77) (слика 4).

Подтип на МГ	AChr	MuSK	LRP4	СН МГ	LEMS
					
Релативна преваленца	80%	4%	2%	5%	4%

Слика 4. Дистрибуција на слабоста и релативна преваленца на подтипови на МГ: AChR –ацетилхолински рецептор, MuSK-мускулна специфична киназа, LRP4- low density lipoprotein receptor-related protein 4, LEMS – Lambert Eaton-ов мијастеничен синдром, СНМГ-серонегативна МГ

(Од Gilhus NE, Verschuren J. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol.* 2015;14(10):1023-36.)

Терминот серонегативна МГ во последните десетина години станува несоодветен за МГ, тој е повеќе одраз на неможноста за изнаоѓање, потврдување на соодветното антитело. Со воведување на посензитивни техники и нивна примена кај пациентите со негативни тестови, се открива дека во серумот на пациентите со групирани AChR има т.н. групирани antiAChRat (IgG1антитела) кај 60% од предходно серонегативни пациенти со генерализирана МГ, и 50% кај серонегативни со окуларна МГ ⁽⁷⁸⁾.

Тестирањето за antiAChRat и antiMuSKat е потврда за МГ; но, и покрај тоа, околу 10% од пациентите остануваат серонегативни. Тестирањето на antiLRP4at и на групирани antiAChRat може да ја зголеми сензитивноста за >95% во блиска иднина.

Агрин е протеогликан кој се ослободува од моторните неврони и е важен за формирањето и одржувањето на НМС. Антителата на агрин се скоро идентификувани кај мал број на "тројно негативни" серуми од МГ (негативни на AChRat, MuSKat и LRP4at) во серии во кои се движат од 15 до 50% ^(79,80).

Рапсинот е протеин во постсинаптичкиот дел од НМС и е неопходен за фосфорилацијата на AChR од MuSK, и учествува во групирањето на AChR. Овие антитела ретко се наоѓаат кај пациентите со МГ, но често кај пациентите со системски лупус еритематозус (СЛЕ).

Colagen Q (ColQ) е протеин кој е неопходен за врзувањето на ацетилхолинестеразата (AChE) во екстрацелуларниот матрикс и можно е дека ColQat ја нарушуваат концентрацијата на асиметричните AChE комплекси и ги намалуваат количините на AChE. Нарушената функција на ColQ води кон подолг живот и пролонгирано време на делување на ацетилхолинот (ACh) во синаптичката пукотина, зголемено траење на деполаризација на моторната завршна плоча и зголемен проток на јони, што води кон оштетување-миопатија на моторната плоча и компромитирана невромускулна трансмисија или десензитивизација на рецепторите на моторната плоча. ColQat досега се детектирани кај 3-4% од сите серуми на пациентите со МГ и 1,2 до 5,5% од негативни на AChRat, MuSKat и LRP4at серуми, но специфичностите се сè уште нејасни ⁽⁸¹⁾.

Антитела кон напречно пругасти мускули (anti-striated muscle antibody-antiSMat)-присутни се кај 84% од пациентите со тимом кои се помлади од 40 год. и поретко кај оние без тимом. Позитивен тест значи дека треба да се бара тимом кај пациенти помлади од 40 год. Кај повозрасни (над 40 год.), antiSMat може да се детектираат и без тимом.

Антистријатални антитела, и анти-титински антитела се антитела кои се врзуваат вкрстено со делови од скелетните мускули и срцевиот мускул, и може да бидат детектирани во серумот кај некои пациенти со МГ. Овие антитела реагираат со епитопи на рецепторите на мускулните протеини титин и ријанодин ⁽⁸²⁻⁸⁴⁾.

Титин е голем протеин, трет по застапеност во скелетната и кардијалната саркомера, со главен имуноген регион MGT-30 (myasthenia gravis titin-30), а RyR-ријанодински рецептор е всушност калциумов канал (Ca²⁺) лоциран во саркоплазматскиот ретикулум и има 2 форми: скелетна и кардијална; рапсин, миозин итн.

Скоро сите пациенти со тимом и МГ, како и половината од пациентите со МГ со доцен почеток, имаат широк одговор на антистријаталните антитела. Ретко се наоѓаат кај antiAChRat негативни пациенти. Тие може да се користат како прогностички детерминанти кај МГ, а заради честата асоцијација со тимом, присуството на антитела кон титин/ RyR рецепторите побудува сомнение за тимом кај млади пациенти со МГ ⁽⁸⁵⁻⁸⁸⁾.

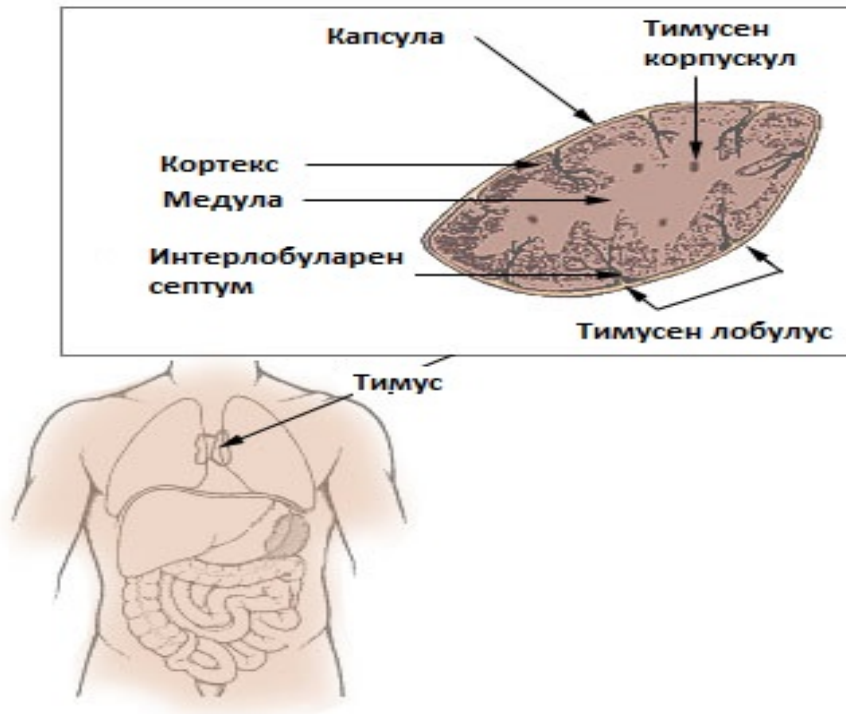
Типот на антителата е индикативен за клиничката презентација на болеста, како и за одредувањето на насоката на лекувањето и ефектите од истото кај пациентите со серопозитивна antiAChRat МГ наспроти пациентите со различен имунолошки профил.

Впечатлива е разликата во клиничките обележја на пациентите со antiMuSKat, кои ги обележува отсуството на окуларна слабост, а изразено засегање на булбарните, респираторните мускули, мускулите на вратот, како и склоност кон чести мијастенични кризи, но со брз и добар ефикасен одговор на плазмафереза како брз имуномодулаторен третман.

Присуството на позитивност на antiRyRat исто така дава поинакви карактеристики на клиничката презентација која може рано да биде препознаена: висок процент на булбарна, респираторна и слабост на мускулите на вратот.

Дефинирањето на клиничкиот фенотип на antiLRP4at болеста укажува дека тоа е преобладавајќи женска група на пациенти со благи симптоми, слични на оние кај пациентите позитивни на antiAChRat ⁽⁸⁹⁻⁹¹⁾.

1.5.3. Улогата на тимусот во патогенезата на МГ



Слика 5. Тимус

https://en.wikipedia.org/wiki/File:Illu_thymus.jpg

Тимусот е лимфен орган кој има главна улога во развојот и матурацијата на имунолошкиот систем, диференцијацијата и зреењето на Т лимфоцитите, како и контрола на скоро сите интерреакции помеѓу имунокомпетентните клетки (сл. 5).

Тимусот е најголем и најактивен во неонаталниот и преадолесцентниот период. Максималните големина и тежина ги достигнува во пубертетот (5 см долг, 4 см широк, со 6 mm дебелина, тежи 20-37 g.). Пропорционално на неговата големина е и продукцијата на Т клетките во пубертетот. Околу 15-16-тата година почнува да атрофира, процес кој е под влијание на зголеменото ниво на циркулирачките полови хормони. Со атрофијата значително се намалуваат големината и тежината (на 75 год. тежи само 6 g.) Тимусната строма е во најголем дел заменета со масно ткиво. Сепак, резидуална лимфопоеза продолжува и во адултниот период ⁽⁹²⁻⁹⁴⁾.

Тимусот игра централна улога во патофизиологијата на МГ. Ги содржи клучните елементи на мијастеничниот автоимун процес: антиген презентирачките клетки, Т и Б клетките. Патофизиолошката улога на тимусот кај МГ е поткрепена од хистолошките опсервации. Приближно 80% од пациентите со МГ имаат тимусни абнормалности.

Хистопатолошките студии на медулата на тимусот покажуваат бројни герминативни центри (место каде зрелите Б клетки пролиферираат и се диференцираат), кои се прошируваат и околу лимфоидните фоликули на медулата и низ периваскуларниот простор за кој се смета дека припаѓа на периферниот (екстратимичен) имунолошки систем. Некои од овие герминативни центри се специфични за AChR кај МГ. Од друга страна, миоидните клетки во тимусот се единствени по својата градба, наликуваат на клетки од скелетната мускулатура (миобласти), и имаат AChR на површината на нивните мембрани. Во одредени услови можат да тригерираат имунолошки одговор-да станат антигени со што отпочнува автоимуна атака насочена и кон нив, но и кон AChR на завршната мускулна плоча на другите напречно пругасти мускули (скелетни, окуларни, булбарни, респираторни) преку механизмот на молекуларна мимикрија ⁽⁹⁵⁾.

Тимусната хиперплазијата е најчесто присутен патолошки наод, се среќава кај 50-70% од пациентите, а хистолошки може да се подели на 2 типа: 1. вистинска хиперплазија-зголемување на тимусот за околу 50%, а може и повеќе, обично се поврзува со периоди на стрес, со сочуваност на хистолошката структура; и 2. лимфоидна (фоликуларна) хиперплазија со типично, дифузно зголемување на тимусот со масно и лимфоидно ткиво, мазни контури и нормални крвни садови, често е асоцирана со мијастенија гравис, тиреотоксикоза, болести на сврзното ткиво и др. имунолошки состојби (Адисонова болест, акромегалија, рани стадиуми на ХИВ инфекција) (сл. 6) ⁽⁹⁶⁻⁹⁸⁾.

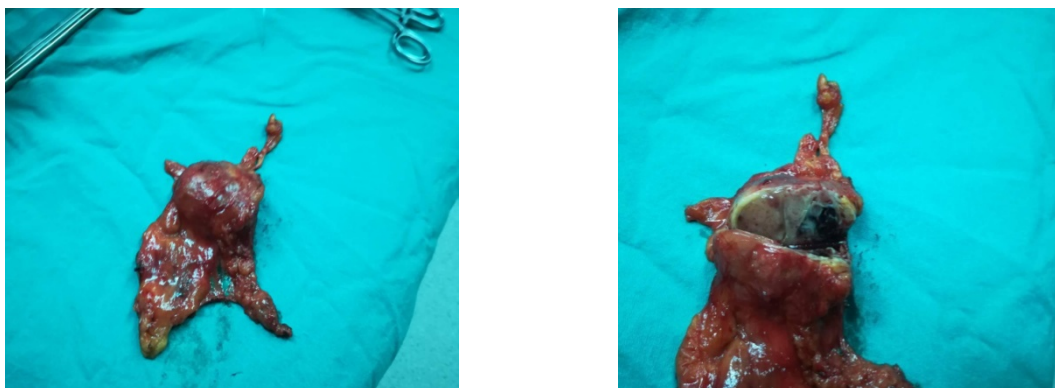


Слика 6. Тимусна хиперплазија (сопствен извор)

Тимомите се присутни кај приближно 10-15% од пациентите со МГ. Кај останатите 15-20% болни тимусот е нормален или инволутивен (регресивен), т.е. атрофичен и е заменет со масно ткиво.

Тимомите кај МГ се неоплазми кои потекнуваат од тимусните епителијални клетки. Тоа се епителијални неопластични клетки кои се опкружени со зрели Т клетки. Најчесто се од кортикален тип и имаат морфолошки сличности со тимусниот кортекс (сл. 7). Имаат

капацитет да ја зголемат матурацијата на незрелите CD4 T клетки и да ги мигрираат зрелите T клетки на периферијата ^(93,98,99).



Слика 7. Тимом (сопствен извор)

На овие епителијални клетки се презентираат епитопите кои вкрстено реагираат со протеините на скелетните мускули, како AChR, титин, RyR, како и антителата на јонските канали. На тој начин, имунолошката реакција насочена кон епитопите презентирани на површината на клетките на тимомот се проширува и на компонентите на невромускулната синапса, делејќи го истиот епитоп со тимомот и мускулните протеини ⁽¹⁰⁰⁻¹⁰⁴⁾.

Тимомите кои ја немаат оваа способност (како кај тимомите налик на медуларното ткиво) не предизвикуват МГ.

Тимомите генерално се сметаат за бенигни тумори, во опсег од индоленти и споро растечки, до малигни високо инвазивни и метастазирачки неоплазми. Прогнозата на тимомите повеќе е поврзана со степенот на анатомската екстензивност и инвазивност на туморот (Masaoka staging system), отколку со цитолошката или хистолошката класификација (WHO classification 2004 revised) ^(98, 105, 106).

МГ и тимом може да се јават во асоцијација еден со друг, во таков случај, МГ се смета како паранеопластична болест која се јавува заради тимомот, што се забележува кај приближно 15% од сите пациенти со МГ.

35-50% од пациентите со тимом манифестираат МГ, со клинички слично засегање на окуларните и други мускулни групи.

Тимомската МГ се смета дека има полоша прогноза од не-тимомската. Пациентите со тимомска МГ имаат прилично интензивни симптоми со ниска стапка на ремисија дури и со терапија ⁽¹⁰⁷⁻¹⁰⁹⁾.

1.6. Класификација

Широкиот спектар на клинички манифестации и засегнати функции овозможуваат класификација на МГ според дистрибуцијата на симптомите (окуларна или генерализирана), возраста при почетокот, наодот на тимусот, и профилот на антителата.

Соодветно препознавање на овие клинички подтипови помага во одредувањето на стратегијата на лекувањето и прогнозата ⁽¹⁰⁸⁾.

МГ може да се класифицира според возраста на почетокот на болеста, присуството или одсуството на antiAChRat, интензитетот на симптомите, и етиологијата на болеста.

1. Возраст на почеток

а) Транзиторната неонатална МГ настанува заради трансфер на мајчините antiAChRat преку плацентата на новороденчето, и ги напаѓат неговите AChR. Околу 10-15% од новороденчињата од мајки со МГ, со присуство на овие антитела, манифестираат симптоми на болеста (хипотонија, слаб, тивок плач, потешкотии во дишењето, итн.) во првите неколку часови од животот. Обично симптомите спонтано се повлекуваат во тек на 1-3 недели, со потреба од привремен супортивен третман и пиридостигмин ^(109,110).

б) адултна автоимуна МГ

2. Присуство или одсуство на anti AChRat

а) Серопозитивна МГ

Најчеста форма на стекната автоимуна МГ. Скоро 85% од пациентите со генерализирана МГ и 50-60% од тие со окуларна форма на болеста се позитивни на тестовите (RIA) за одредување на antiAChRat. Овој ентитет е и највеќе истражуваната форма на МГ.

б) Серонегативна МГ

Околу 10-20% од пациентите со стекната автоимуна МГ немаат antiAChRat детектибилни со RIA методата. Кај дел од овие пациенти се детектираат antiMuSKat (антитела на мускулна специфична тирозин киназа). Во суштина, серонегативната МГ е веројатно автоимуна болест со антитела кон една или повеќе компоненти на НМС кои не се детектираат со RIA, и се со специфични клинички карактеристики поинакви од серопозитивната МГ ^(91, 111-113).

3. Според етиологијата на болеста, се разликуваат 4 групи:

а) Стекната автоимуна МГ.

б) Транзиторна неонатална МГ предизвикана од пасивен трансфер на антителата (anti AChRat) на мајката.

в) Предизвикана со лекови МГ: D-penicillamin-ска МГ, каде што клиничката презентација може да биде идентична со типичната стекната автоимуна МГ и може да

бидат детектирани antiAChRat. Болеста е со тенденција за ремисија по прекинување на лекот.

Други лекови кои можат да предизвикаат слабост како кај МГ или да ја влошат самата болест се: кураре, прокаинамид, аминокликозиди, кинин, блокатори на калциумовите канали.

г) Конгенитални мијастенични синдроми (кај кои има недостаток на AChR, синдром на бавни канали, и синдром на брзи канали) се различни наследни болести на постсинаптичката невромускулна трансмисија со карактеристична возраст на почеток, патологија, електрофизиолошки наоди, лекување) ⁽¹¹⁴⁾.

1.7. Клинички манифестации

Окуларните симптоми се најчести клинички манифестации на МГ. Било кој од надворешните очни мускули може да е засегнат сам или во комбинација со другите, предизвикувајќи појава на диплопии, а кај многу од пациентите истовремено е присутна и слабост на мускулите на капациите што се манифестира со делумно или комплетно спуштање на истите-птоза. Диплопиите се симптом кој акутно го побудува вниманието на пациентот, но дискретно или лесно спуштениот очен капак може да помине и незабележано на почетокот. Повеќето од пациентите во почетокот укажуваат на дневни осцилации на симптомите, со можност за компензирање, т.е. прилагодување на нив, кај некои е можно и спонтано повлекување, а некои опишуваат недефинирани потешкотии како заматување, нејаснотии на сликата, зголемено солзење, итн. ^(115,116).

Кај дел од пациентите остануваат окуларните симптоми од почетокот на болеста, што ги сместува во посебна група, т.н. окуларна МГ ⁽¹¹⁷⁻¹²⁰⁾.

Слабост на булбарните мускули предизвикува промени и потешкотии во говорот, како назален говор, дисфонија, дизартрија, отежнати цвакање-дисмасеза и голтање-дисфагија, што може да предизвика сериозни нарушувања во исхраната, нарушување на општата состојба, губиток на телесна тежина. Пролонгирана, непрепознаена и нелекувана слабост доведува до атрофија на мускулите.

Слабост на фацијалната (мимичната) мускулатура води до променета, намалена фацијална експресија, со отежнато затворање на очите, собирање или затворање на устата, и намалена подвижност на јазикот.

Слабост на мускулите (флексори и екстензори) на вратот предизвикуваат потешкотии во одржувањето на главата во исправена положба.

Кај 15-20% од пациентите прв симптом е слабост на екстремитетите (рацете, дланките или нозете). Почесто кај пациенти под 30 год. слабоста на екстремитетите, посебно на рацете, е првиот знак, што веројатно се објаснува со нивна поголема физичка активност (спортување, движење).

Слабост на постуралните мускули (мускули кои учествуваат во одржувањето на телото во исправена положба) може да е придружена со појасна болка.

Слабост на респираторните мускули или мускулите на трупот, ретко е иницијална и изолирана манифестација на болеста, и во тој случај пациентот брзо завршува во единица за интензивна нега, со потреба од респираторна поддршка ⁽¹²¹⁻¹²³⁾.

Во однос на клиничката манифестација на болеста, треба да се издвои и фокална форма на стекната автоимуна МГ, која се карактеризира со засегнатост, слабост на само еден мускул (на пр. m. rectus lateralis, m. obliquus inferior и др.), или локализирана група на мускули (екстензори на прстите на рака), со феномен на "висечки прсти" или слабост на надворешниот сфинктер на уретрата која доведува до инконтинеција на урина, што може да предизвика диференцијално дијагностички потешкотии ⁽¹²⁴⁻¹²⁶⁾.

Со оглед на посебноста на начинот и динамиката на дистрибуцијата и менувањето на интензитетот, симптомите се значајни за препознавањето на болеста, но во некои случаи на почетокот може да бидат неспецифични, променливи, несигурни, предизвикувајќи конфузност, непризнавање, погрешна или задоцнета дијагноза.

Кај голем дел од пациентите почетокот на болеста го обележуваат осцилациите во интензитетот на слабоста, кој може да биде различен во текот денот, во различни денови, или месеци, со периоди на комплетно повлекување ⁽¹²¹⁾.

Слабоста може да биде симетрична или асиметрична. Кај најголемиот дел од болните се карактеристични флукуации во тек на денот, обично изразени повеќе во вечерните часови или по физичка активност, а помалку интензивни наутро и по одмор. Но, има и пациенти кај кои слабоста не се влошува во текот на денот, или имаат една или повеќе епизоди на транзиторна неспецифична слабост на одредени мускули, одделени со асимптоматски интервали кои може да траат и подолго, пред слабоста да стане континуирана или да ги зафати карактеристичните мускулни групи.

Текот на болеста е непредвидлив, варијабилен, и повеќето пациенти со иницијална окуларна слабост развиваат булбарна слабост или слабост на скелетните мускули во текот на 2-3 години од почетокот на болеста, од појавата на првите симптоми ⁽¹²⁷⁻¹³⁰⁾.

1.7.1. Фактори на егзацербација

Одредени појави влијаат неповолно на текот на болеста и се фактор на провокација за субклиничката МГ.

Од посебно значење се инфективните болести, покачена температура, треска, психолошки стрес, хипо или хипертиреозидизам, одредени лекови (антималарици, Д-пенициламин, бета блокатори), вакцини (иако нивниот ефект не е испитан), алергиски реакции, емотивна или физичка траума, операции ⁽¹³¹⁻¹³⁵⁾.

Кај младите жени опишани се благи влошувања десетина дена пред менструалниот циклус ⁽¹³⁶⁾.

Температурата на околината, исто така, може да има влијание. Генерално, повисоки температури може да предизвикуваат влошување на слабоста, дури и до степен на мијастенична криза ⁽¹³⁷⁾.

Влијанието на бременоста на МГ е предмет на спротивставени размислувања. Кај повеќето од пациентките болеста се подобрува или е стабилна во втората половина на бременоста. На текот на болеста во оваа состојба веројатно има влијание и терапискиот пристап пред бременоста, со подобар тек и исход кај тие кои се соодветно лекувани пред зачнувањето ^(138,139).

1.7.2. Асоцијација со други автоимуни болести

Кај 15-20% од пациентите може истовремено да има и друго автоимуно заболување, дијагностицирано пред или по појавувањето на МГ: полимиозит, СЛЕ, реуматоиден артрит, идиопатска тромбоцитопенична пурпура, хроничен тиреоидитис, пернициозна анемија, Sjogren-ов синдром, пемфигус, Chron-ова болест, улцерозен колит, анкилозирачки спондилит и псоријаза. Некои пациенти имаат МГ асоцирана со тимом и полимиозит, миокардит. Пациенти со МГ може да имаат зголемени серумски нивоа на антитела за други автоимуни болести, дури и без клинички знаци за истите ⁽¹⁴⁰⁻¹⁵⁰⁾.

1.8. Клинички класификации на МГ

Променливите степен на слабост и интензитет на МГ, и нееднаквата засегнатост на различни мускулни групи инволвирани во болеста, создаваат потешкотии при класификацијата на овие болни ^(110,151,152).

Оригиналната Osserman-ова класификација ⁽¹⁵³⁾ од 1958 год. предлага 5 групи:

- I. Локализирана (окуларна) форма;
- II. Генерализирана (блага/умерена);
- III. Акутна фулминантна;
- IV. Доцна изразена; и
- V. Мускулна атрофија.

Посебни категории се креирани за неонатална и јувенилна форма.

Osserman и Genkins подоцна ја делат групата II на А (блага) и Б (умерена) и ја изоставуваат групата со мускулна атрофија (претходно V) ⁽¹⁵⁴⁾.

Оваа класификација во следните години за потребите на различни студии претрпува различни модификации во зависност од потребите, а се развиени и нови класификации, но сепак најшироко употребувана е модифицирана скала на Osserman-Genkins (1971) која ги класифицира, систематизира болните во различни групи врз основа на дистрибуцијата, екстензивноста и прогресијата на слабоста и заморливоста, како и на одговорот на лекувањето и прогнозата (1.8.1) (Табела 1).

Според неа е модифицирана класификацијата на MG Foundation of America-Clinical Classification (MGFA) (1997/2001), која во моментот е најприфатена и е заснована на клиничките карактеристики на болеста, со акцент на интензитетот на пооделно

засегнатите мускули и како таква овозможува следење на ефектот од различни тераписки стратегии (1.8.2) ⁽¹⁵⁵⁾ (Табела 3).

Табела 1:

1.8.1. Класификација според модифицираната скала на Osserman-Jankins (1971 год.):

I. *Окуларна слабост-ограничена само на окуларни мускули;*

IIA. *Блага генерализирана слабост - бавен почеток, често со почетни окуларни симптоми, со постепено засегање на булбарните или скелетните мускули; респираторните мускули не се засегнати;*

IIВ. *Умерена генерализирана слабост - постепен почеток, често со почетни окуларни симптоми, со побрзо засегање на булбарните или скелетните мускули; респираторните мускули не се засегнати;*

III. *Акутна фулминантна - брз почеток со изразено засегање на булбарна и скелетна мускулатура; брза прогресија во тек на неколку месеци; со рано засегање на респираторните мускули;*

IV. *Доцна сериозна, интензивна - интензивни, изразени и брзо прогресивни симптоми во тек на 2 години од почетокот на болеста, со респираторна слабост.*

Во однос на проценката од одговорот на терапија и прогнозата, оваа класификација за секоја група има прогноза:

0. Одлична;

I. Одлична;

IIA. Низок морталитет, со добар одговор на терапија;

IIВ. Низок морталитет, тераписки одговор субоптимален;

III. Висок морталитет и слаб, недоволен одговор на терапија;

IV. Висок морталитет и слаб, недоволен одговор на терапија.

Во 2001 год. Abt PL. et al. за потребите на студија за исходот на тимектомијата кај болни од МГ со доцен почеток, ја користи истата класификација, но поинаку нумерирана ⁽¹⁵⁶⁾ (табела 2):

Табела 2:

0	<i>Без знаци и симптоми;</i>
I.	<i>Окуларна слабост - ограничена само на окуларни мускули;</i>
II.	<i>Блага слабост - постепен почеток, често со почетни окуларни симптоми, но генерализирано засегање; респираторните мускули не се засегнати;</i>
III.	<i>Умерена слабост - побрзо и поизразено засегање на булбарните и скелетните мускули; респираторните мускули не се засегнати;</i>
IV.	<i>Брз почеток со изразено засегање на булбарна и скелетна мускулатура; со рано засегање на респираторните мускули;</i>
V.	<i>Интензивни, изразени и брзо прогресивни симптоми кои се развиваат во тек на 2 години од почетокот на болеста, со респираторна слабост.</i>

Класата IIa преминува во II, IIb преминува во III, III во IV, а IV во V.

Последните две класи се однесуваат на евалуацијата на критично болните пациенти со МГ при што е важна диференцијацијата помеѓу пациенти кои имаат булбарна слабост (засегнати орофарингеални мускули) и слабост на респираторни мускули (МГ класа IV, претечка мијастенична криза) и оние кои имаат откажување на респираторната мускулатура (МГ класа V, мијастенична криза).

Клиничките знаци и симптоми помеѓу овие две групи се преклопуваат и веројатно најважен објективен критериум за разграничување на класа IV и класа V се а) виталниот капацитет (VC) и б) гасните анализи на артериска крв.

Табела 3:

1.8.2. Класификација според MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America)-класификација (1997/2001)	
I.	<i>Исклучиво окуларна симптоматологија</i>
II.	<i>Блага слабост на другите мускули; може да има и окуларна слабост од било кој интензитет. Предоминантно ги засега мускулите на екстремитетите, на трупот, или</i> <p>a) <i>обете групи. Може да има помал степен на засегање на орофарингеалните мускули. Предоминантно слабост на орофарингеална, респираторна мускулатура,</i></p> <p>б) <i>или обете групи. Може да има помало или еднакво засегање на мускулите на екстремитетите, трупот, или обете групи.</i></p>
III.	<i>Умерена слабост која ги засега другите мускули, но може да има и слабост на окуларните од било кој интензитет. Умерена слабост предоминантно на мускули на екстремитетите, трупот,</i> <p>a) <i>или обете групи. Може во помал степен да ги засега и орофарингеалните мускули. Умерена слабост предоминантно на орофарингеалните, респираторните</i></p> <p>б) <i>мускули, или обете групи. Може да има помало или еднакво засегање на мускулите на екстремитетите, трупот, или обете групи.</i></p>
IV.	<i>Тешка слабост која ги засега другите мускули; може да има и окуларна слабост од било кој интензитет. Предоминантно ги засега мускулите на екстремитетите, на трупот, или</i> <p>a) <i>обете групи. Може да има помало засегање на орофарингеалните мускули. Тешка слабост, предоминантно на орофарингеалните, респираторните</i></p> <p>б) <i>мускули, или обете групи. Може да има помало или еднакво засегање на мускулите на екстремитетите, трупот, или обете групи.</i></p>
V.	<i>Дефинирана како интубација, со или без механичка вентилација, освен кога се применува при рутинска постоперативна постапка. Користењето на назогастрична сонда го сместува пациентот во IVб.</i>

Класификацијата на Gilhus и сор.(2009) ги посочува како значајни за одредувањето на под-типот на болеста: возраста на почетокот, хистопатолошкиот наод на тимусот, имунолошкиот статус и клиничката манифестација (табела 4).

Табела 4:

1.8	
.3.	Класификација според Gilhus и сор. (2009)
I.	МГ со ран почеток: возраст на почеток под 50 год., тимусна хиперплазија;
II.	МГ со доцен почеток; возраст на почеток над 50 год., тимусна атрофија;
III.	МГ со тимом;
IV.	МГ со antiMuSKat;
V.	Окуларна МГ-изолирана слабост на окуларни мускули;
VI.	МГ со недефективни antiAChRat и antiMuSKat.

1.9. Постапување дијагноза на МГ

1.9.1.Преглед

Анамнеза, со типична клиничка презентација, т.н. примарни симптоми: а) присуство на карактеристични знаци и симптоми како диплопии, птоза, без пупиларни абнормалности, булбарни нарушувања, слабост и заморливост на скелетните и вратните мускули, б) со пробите на патолошка заморливост на мускулите, предизвикана слабост со комбинација на следните симптоми: птоза+фацијална слабост+дисфонија+слабост на мускулите на вратот, в) исклучиво мускулна слабост, без сензорни или симптоми од централниот нервен систем, г) влошување на слабоста со вежбање или друга физичка активност, д) карактеристични осцилации на симптомите: краткотрајни, најчесто поблаги симптоми во текот на денот, и поинтензивни во вечерните часови, релапси кои одговараат на влошување на болеста во период кој може да трае од неколку недели до неколку месеци^(110,112,157,158).

Употреба на ChEI (инхибитор на холинестераза) со краткотрајно дејство - го спречува разградувањето на ACh преку инхибиција на AChE, и му овозможува на ACh да делува поекстензивно по должината на синаптичката пукнатина и брзо да реагира повторувано со постсинаптичките AChR.

а) Tensilon (Edrophonium, Edrophonium chloride тест). Основата на позитивниот одговор на Edrophonium или другите инхибитори на холинестеразата, е дека повторуваната интеракција на ACh со намалениот број на AChR ја потенцира деполаризацијата на постсинаптичката мембрана, што ја подобрува безбедносната граница (safety margin) на невромускулната трансмисија. Со исклучок за окуларните и фарингеалните мускули, испитувачот мора да биде сигурен дека пациентот прави максимум напор пред и по администрација на лекот за да се процени неговиот ефект. Од тие причини тестот е најприкладен при изразена клиничка манифестација: птоза,

забележително ограничување на движењата на очните булбуси, или назален говор. Edrophonium тестот е позитивен кај 60 – 95 % од пациентите со окуларна МГ и 75 – 95 % кај пациентите со генерализирана МГ.

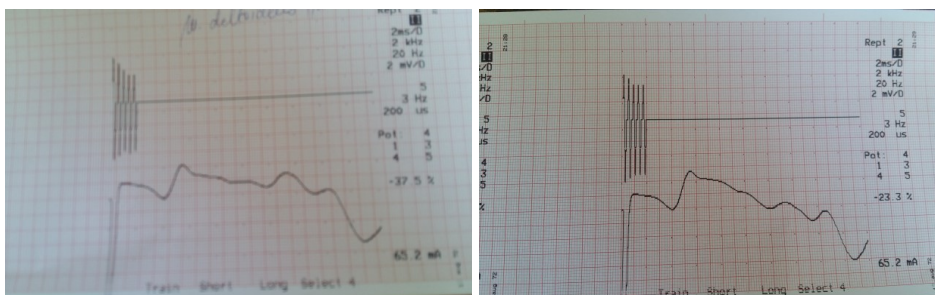
б) Пациенти кај кои изостанува одговор на и.в. edrophonium може да реагираат на neostigmine methylsulfate или Prostigmin (neostigmin bromide) чие дејство е подолго од тоа на Edrophonium, се аплицира 1,5 mg i.m. или 0,5 mg i.v. Дејството започнува по 15 мин и продолжува 3 до 3 и пол часа.

Позитивниот одговор на инхибиторот на ChE1 се смета како дополнителен елемент кој оди во прилог на дијагнозата ^(159,160,161).

Тестовите со инхибиторите на холинестеразата се позитивни кај помалку од 50 % пациентите со MuSK МГ, според некои студии 56 - 66 % од пациентите имаат позитивен одговор. Кај многу од antiMuSKат позитивните пациенти се јавуваат дифузни мускулни фасцикулации, гастроинтестинални тегоби, и слабоста може да се потенцира по апликација на холинестеразниот инхибитор. Според тоа, со внимание треба да се употребуваат кај пациенти со сомнение за MuSK МГ.

1.9.2. Лабораториски тестови

а. Неврофизиолошка дијагноза (електромиографија - ЕМГ): Jolly-ев тест-класичен неврофизиолошки наод, при репетитивната (повторувана) стимулација на нерв доаѓа до прогресивна редуција (>10 %) на амплитудата на сумарниот мускулен акциски потенцијал при IV во однос на I стимулација кога нервот е изложен на повторувана супрамаксимална електрична стимулација со фреквенција од 3 Hz. Кај нормални индивидуи IVот евоциран одговор може да биде со пониска амплитуда во однос на првиот, но редуцијата не е поголема од 7 %. Ако редуцијата на амплитудата на сумарниот мускулен акциски потенцијал е $\geq 10\%$, тестот е позитивен, што значи дека има декрементен (во постепено опаѓање) одговор. Тестот се смета за позитивен ако се тестираат повеќе мускули кај кои клинички има патолошки замор, но е уште позначен доколку е позитивен кај мускулите кај кои клинички не се забележува заморливост. Генерално, сензитивноста е околу 75 %.



Слика 8. Jolly-ев тест (сопствен извор)

Посензитивна, но помалку употребувана е техниката на електромиографија на поединечно мускулно влакно (single fiber electromyography-SFEMG)-тест кој го мери времето на избивање на две мускулни влакна во една иста моторна единица.

Електромиографијата на поединечно мускулно влакно е најсензитивниот тест (> 95 %) за МГ. При ова испитување, акционите потенцијали се генерираат од соседните мускулни влакна на истата моторна единица со прецизна електрода. Кога моторната единица е активирана, акционите потенцијали на мускулните влакна кои се активирани не се сите синхронизирани. Главната интерпотенцијална разлика помеѓу две влакна се нарекува "jitter" и нормално трае помалку од 55µsec. Кај МГ овој интервал на "jitter" е зголемен и обично трае над 100 µsec. Ова е поради патолошки нискиот и во опаѓање евоциран електричен потенцијал (ЕЕП) кај МГ. Разбирливо, на ЕЕП со пониска амплитуда му треба повеќе време да го достигне прагот за да активира акционен потенцијал кај мускулните влакна, отколку ЕПП со нормална амплитуда. Некои од овие импулси не успеваат да генерираат акционен потенцијал кај едно или повеќе влакна (блокирање на импулси).

Ограничувањата кај неврофизиолошките тестови се во нивната лажна позитивност кај било која состојба со редуциран фактор на безбедност во НМС, како кај невропатиите, полиомиелитот, болестите на моторниот неврон, итн⁽¹⁶²⁻¹⁶⁴⁾.

Тоа значи дека при дијагностиката на МГ треба се земат во предвид и резултатите од имунолошките тестови (antiAChRat).

б. Серолошка дијагноза: Vincent и Newsom-Davis ја развиваат RIA (radioimmunoassay test) методата за детектирање на антителата кои се врзуваат за AChR. Развојот и воведувањето на оваа метода драматично го менува начинот на евалуација на пациентите со сомневање за МГ и се смета како дијагностички "златен стандард".

Антителата кон ацетилхолинските рецептори-antiAChRat се позитивни кај скоро 85% од пациентите со генерализирана болест, и кај 50-60% од пациентите со окуларна МГ. Овој тест е високоспецифичен за МГ. Всушност, заради неговата висока специфичност е користен во големи популациони студии за одредување на инциденцата и преваленцата на болеста.

AntiMuSKat имаат 10-20% од пациентите кои се негативни на antiAChRat^(66,89,165-167).

1.9.3. Радиолошка дијагноза

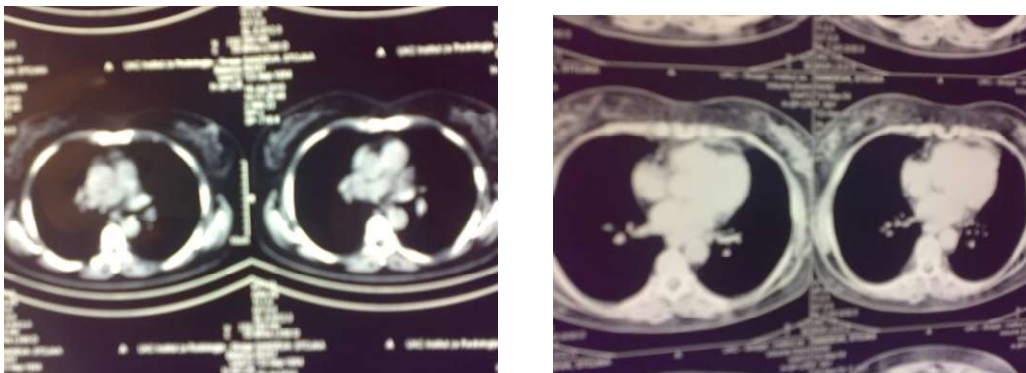
Кога веќе е извесна дијагнозата, се прави компјутерска томографија (КТ) или нуклеарна магнетна резонанца (НМР) на белите дробови и медијастинумот заради дијагностика на евентуално постоење на тимом асоциран со МГ.

Радиолошките техники како во дијагностиката, исто така, можат да бидат од корист и по тимектомијата, за откривање на резидуално тимусно ткиво кај пациенти кај кои нечекувано се влошуваат симптомите.

Тимусот нормално и очекувано се визуелизира во првите две децении на животот, така што, присуство на тимусна сенка над 40 год. возраст или зголемување на тимусот на

серија на пресеци на КТ или НМР треба да предизвика сомневање за тумор на тимусот (сл. 9) ^(96,168,169).

Во ситуации каде се можни, или има сомневање за структурни или инфламаторни лезии на мозочното стебло, индицирана е НМР на мозокот.



Слика 9. КТ на преден медијастинум (сопствен извор)

1.10. Диференцијална дијагноза на МГ

Диференцијалната дијагноза на МГ опфаќа широк спектар на болести и состојби, кои произлегуваат од различната клиничка презентација на болеста, иако во праксата, кај повеќето од пациентите нема поголеми дијагностички потешкотии.

Како што е споменато, позитивните antiAChRat се дијагностички тест за болеста, иако ретко може да се сретне и лажно позитивен тест.

Проблем претставува диференцијацијата на окуларната МГ (50% од пациентите со ваква клиничка презентација се со позитивни antiAChRat) од митохондријалната миопатија, тиреоидната офталмопатија, окулофарингеалната дистрофија, миотоничната дистрофија.

Кај пациентите со булбарна симптоматологија треба да се разгледуваат можностите за лезии во мозочното стебло, енцефалити од различна етиологија и други состојби со различен клинички тек.

Кај пациентите со генерализирана слабост, и со негативни antiAChRat, диференцијалната дијагноза вклучува невропатии и миопатии, и други нарушувања на невромускулната синапса (кај кои неврофизиолошките наоди се слични како кај МГ-конгениталните и паранеопластичните мијастенични синдроми), болест на моторниот неврон.

Ботулизам може да предизвика генерализирана слабост, интерна и екстерна офталмоплегја, и респираторна парализа. Засегањето на пупиларните мускули и почесто растечки отколку намален одговор при репетитивната стимулација помага во диференцијацијата на состојбата ^(110,170-174).

1.11. Лекување на МГ

Лекувањето на стекнатата автоимуна МГ произлегува од патогенезата на болеста, и се состои од повеќе различни етиолошки условени пристапи: симптоматска, имуномодулаторна и имуносупресивна терапија, оперативно лекување-тимектомија ^(170,175-182).

Индивидуален е пристапот за секој пациент, одреден е од возраста, клиничката манифестација, интензитетот и дистрибуцијата на мускулната слабост, ризикот од витално загрозување, од наодите при дијагностичките постапки, присуството на коморбидитети, а во склад со претходно наведените параметри, особено е важна одлуката за оперативен третман.

1.11.1. Симптоматска терапија-инхибитори на ацетилхолинестераза (ChEI)

Инхибиција на деградацијата на ACh води кон зголемување на неговите количини и продолжување на неговото дејството на постсинаптичката мембрана од невромускулната синапса што води кон подобрување на невромускулната трансмисија.

ChEI (инхибиторите на холинестеразата) се прва линија во лекувањето на МГ.

Прв откриен-*pyridostigmin bromide* е широко распространет и употребуван, најчесто во форма на таблети (но може и парентерално да се аплицира: s.c., i.m., i.v.). Дејството започнува 15-30 мин. по земањето на дозата, а трае 3 - 6 часа (со индивидуални варијации) ⁽¹⁸³⁾.

Дозите се прилагодуваат на потребите на пациентот, се препорачува започнување со 120 mg/ден, т.е. на 4 часа по 30 mg, а максималните дози достигнуваат 60 - 90 mg на секои 4 часа поединечна доза. Максимум ефикасна и безбедна доза ретко надминува 120 mg на 3 часа во текот на денот (во период на активност на пациентот), а поголеми дози може да ја потенцираат слабоста. Достапен е и во форма на таблети со продолжено дејство кои обично се препорачуваат кај пациенти кои имаат потешкотии во текот на ноќта или рано наутро, или сируп, кој е попогоден за децата или за пациентите кои имаат потешкотии со голтањето, посебно наутро, при првата доза.

Несаканите ефекти од ChEI се релативно благи и се поврзани со високи концентрации на ACh во никотинските и мускаринските синапси. Иако мускаринските синапси не се инволвирани кај МГ, ChEI делуваат и на нив, со предизвикување на несакани мускарински ефекти како стомачни грчеви, дијареа, зголемено потење, зголемена секреција во респираторните патишта и ГИТ, брадикардија. Никотинските ефекти се фасцикулации и зголемена блокада на невромускулната трансмисија (т.н. холинергична криза).

Потребата од холинестеразен инхибитор може да се менува од ден на ден, како и во текот на еден ист ден при инфекции, менструација, емотивен стрес, топло време ⁽¹⁸⁴⁻¹⁸⁶⁾.

1.11.2. Имуномодулаторен третман

1.11.2.1. Брз имуномодулаторен третман ⁽¹⁸⁷⁾

Примената на плазмаферезата се заснова на патогенезата на МГ - имунолошки напад посредуван од антитела, и се употребува повеќе од 30 год. како дел од лекувањето на МГ. Се постигнува брзо, но привремено подобрување со намалување на количината на антителата кон АChR. Главните индикации за плазмафереза (ПФ) се: а) непосреден третман кај пациенти со тешка генерализирана МГ или мијастенична криза, б) подготовка на пациент со генерализирана МГ за оперативен третман, в) во раниот постоперативен период, и г) во ситуации на влошување на симптомите при намалување на дозите или при започнување со имуносупресивна терапија.

Подобрувањето ретко перзистира повеќе од 4 - 6 недели и, потоа се продолжува со имуносупресивна терапија. Компликации може да се случат најчесто при васкуларниот пристап (интравенскиот пристап или при централен катетер), хипотензија, или коагулопатии.

Плазмаферезата не ја лекува болеста туку само привремено ја намалува количината на циркулирачките антитела кои ја напаѓаат НМС. Не превенира ниту создавање на нови антитела, така што паралелно со оваа постапка оди вообичаената терапија (холинестразен инхибитор и имуносупресивна терапија).

При плазмаферезата најчесто се спроведуваат циклуси од 4-6 третмани, преку еден ден, а терапискиот ефект обично се очекува по вториот третман ⁽¹⁸⁷⁻¹⁹⁰⁾.

Исто како и плазмаферезата, и интравенските имуноглобулини (ИВИГ) се користат при потреба за постигнување на брзо подобрување ⁽¹⁹⁰⁻¹⁹²⁾.

Претпоставките за можните механизми на дејство на ИВИГ кај МГ се: а) редукција на создавањето на antiAChRat преку негативен feedback механизам, б) зголемен катаболизам на антителата, вклучително и тие насочени кон АChR, в) инактивација на antiAChRat со анти-идиотипски IgG молекули, г) down-regulation (нисходна регулација) на имунокомпетентните клетки со блокада на Fc рецепторите ⁽¹⁹³⁻¹⁹⁵⁾.

За постапката не е потребна посебна опрема и подготовка како кај плазмаферезата (освен проверка за евентуална IgA имунодефициенција), вообичаената доза е 0,4 g/kg/ден, во тек на 5 дена последователно ⁽¹⁹⁴⁻¹⁹⁶⁾.

1.11.2.2. Долгорочен имуномодулаторен/имуносупресивен третман

Овој начин на лекување на МГ има долгорочен ефект и, зависно од тежината на клиничката слика, се спроведува со кортикостероиди и цитостатици ^(89,197-201):

а) Кортикостероидите (КС) (глюкокортикоиди) се широко распространети и прифатени како хронична терапија на болеста, и доколку правилно се употребуваат,

безбедно водат кон подобрување на мијастеничната слабост кај поголем дел од пациентите.

Корткостероидите имаат широк спектар на различни имуносупресивни и анти-инфламаторни дејства, а се претпоставува дека терапискиот ефект кај МГ го постигнуваат преку 4 механизми на дејствување: а) влијание на леукоцитната дистрибуција, б) модифицирана Т клеточна функција, в) инхибиција на продукцијата на цитокини и интерлеукини, г) ефекти на васкуларната пермеабилност и леукоцитната миграција ^(202,203).

Најчесто користен е methylprednisolon (MP), кој се аплицира парентерално или орално,

Најчесто применувана дневна доза е 1mg/kg т.т./ден, и се движи 60 - 80 mg/ден. Без оглед на тоа со која стратегија започнува лекувањето, и постигнувањето на потребниот тераписки ефект, намалувањето, одн. терапијата на одржување треба да биде внимателно испланирана и спроведена во согласност со потребите на пациентот (интензитетот на симптомите) и таа продолжува во следните месеци ^(204,205).

Иако кортикостероидите се ефикасни во индукција на ремисија, нивната употреба е проследена со низа несакани ефекти, така што процената за корисноста и штетата е важно прашање кај некои пациенти. Најчести несакани ефекти на овој вид на лекување се зголемување на телесната тежина, хипертензија, дијабет, промени во расположението (анксиозност, депресија), несоница, стероидна психоза, глауком, остеопороза, катаракта, ГИТ крварења, миопатија, опортунистични инфекции, не-васкуларни некрози на големите зглобови ⁽²⁰⁶⁾.

б) Цитостатици се употребуваат кај пациенти со генерализирана форма на болеста. Воведувањето е истовремено и се препокрива со кортикостероидите, а целта е подобра контрола на болеста, и можност за побрзо намалување на дозите на кортикостероидите, а со тоа избегнување и минимизирање на бројните несакани ефекти.

Azathioprine (Aza)-етаблиран како прв избор на имуноактивен лек кој се употребува за лекување на МГ, често користен во комбинација со кортикостероидите. Делува преку инхибиција на пуринската синтеза и лимфоцитната пролиферација. Тераписките дози се 2 – 3 mg/kg/ден (почетната доза треба да биде 1 mg/kg/ден, со постепено зголемување до тераписката) ⁽²⁰⁷⁻²⁰⁹⁾.

Mofetil mycophenolat (MMF) се смета како алтернативен лек за блага до умерена МГ. Ја инхибира пролиферацијата на Т и Б лимфоцитите, преку блокада на *de novo* (inosine monophosphate dehydrogenase) патот, и го инхибира создавањето на антитела од Б клетките. Дневна доза орално администрирана е 1-1,5 g ⁽²¹⁰⁾.

Methotrexate (MTX) е антиметаболит со антифолатно дејство (кај малигноми делува преку инхибиција на синтеза на фолати, а кај реуматоиден артрит преку дејство на пуринскиот метаболизам). Се препорачува за употреба само тогаш кога имуносупресивите од прв избор не го постигнуваат посакуваниот ефект. Methotrexate има добар и докажан ефект кај други автоимуни болести, но формално не е тестиран за МГ. Сепак, може да се

употребува кај селектирани пациенти со МГ, со значителен функционален дефицит, делумно и заради тоа што добро се толерира ⁽²¹¹⁾.

Cyclosporine A (CsA) припаѓа на групата калцинеурински инхибитори—делува како инхибитор на активацијата на Т клетките, со докажан имунупресивен ефект кај пациенти со трансплантирани органи. Контролирани проспективни студии со мал број пациенти го докажува ефектот на лекот кај генерализирана форма на МГ. Неговиот тераписки ефект започнува многу побрзо од тој на Aza и MMF. Може да се зема сам или во комбинација со стероиди при редукција на дозите. Заради бројните несакани ефекти и нивната сериозност (хипертензија, нефротоксичност, хирзутизам, хиперплазија на гингивите, хормонални ефекти, и др.), CsA се смета како терапија од втора линија за умерена до тешка МГ која не одговара на azathioprine и prednisolon ⁽²¹²⁾.

Cyclophosphamide (CP)-потенцијален алкилирачки агенс кој делува на DNA со инхибиција на клеточната пролиферација. Ефектот е поизразен на Б отколку на Т клетките, правејќи го ефикасен лек за болестите посредувани од антитела. Несакани ефекти: тешка супресија на коскената срж со ризик од опортунистички инфекции, токсичност за бешиката, и неоплазми кои се дозно зависни. Се употребува кај тешки, генерализирани форми на МГ кои не ги толерираат кортикостероидите, или кај пациенти со тешка форма на МГ заедно со кортикостероидите, кои сами не го постигнуваат посакуваниот ефект ⁽²¹³⁾.

Rituximab е химеричко моноклонално антитело чија цел се Б клетките кои на површината ја носат CD20 молекулата, и според тоа се употребува во лекувањето на автоимун и малигни заболувања кои се карактеризирани со прекумерна продукција на Б клетки (активни или дисфункционални Б клетки). Досега барем триесетина студии се публикувани за позитивните ефекти на лекот кај МГ, главно кај пациенти кои се рефракторни на другите конвенционални имunosупресивни третмани. Несакани ефекти се алергиски реакции, неутропенија, и најретка, но и најсериозна прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија (ПМЛ) ^(214,215).

Tacrolimus-калцинеурински инхибитор кој ја инхибира пролиферацијата на активираните Т лимфоцити, но исто така делува и на ријанодинскиот рецептор за ослободување на калциум од саркоплазматскиот ретикулум на мускулните клетки. Показува ефикасност во лекувањето на МГ, и претставува второлиниски лек за умерени до тешки форми, посебно со антитела на RyR ⁽²¹⁶⁾.

1.11.3. Оперативен третман – тимектомија

Хируршкото отстранување на тимусот може да биде со ⁽²¹⁷⁾:

- а) трансцервикален пристап
- б) видео-асистирана торакоскопска тимектомија-VATS
- в) парцијална стернотомија
- г) комплетна стернотомија ⁽²¹⁷⁾.

Се претпоставува дека тимектомијата влијае на болеста на 3 начини: а) елиминација на изворот на континуирана антигена стимулација (миоидните клетки на тимусот), б) елиминација на резервоарот на Б клетки кои создаваат антитела кон AChR, в) помош во корекцијата на нарушената имунолошката регулација ⁽²¹⁸⁻²²⁰⁾.

Постапката е стандардна и е индицирана во сите случаи со тимом, и кај пациенти од 10-60 годишна возраст без тимом, но со клиничка слика на генерализирана МГ.

Целта на тимектомијата е да овозможи ремисија или подобрување на болеста, со можност за редукција на потенцијално ризичната имуносупресивна терапија.

Поискусните клиничари ја препорачуваат тимектомијата за пациенти со блага или умерена генерализирана болест. Кај овие пациенти, тимектомијата треба да се направи што порано во текот на генерализацијата на болеста, во првите две години, за да се постигне очекуваниот, посакуваниот ефект ^(179,180,221,223).

Кај повеќето од пациентите со чисто окуларна форма на болеста, кои се добро контролирани со медикаментозен третман, не е неопходна тимектомија ^(224,225).

На другиот крај на клиничкиот спектрум, кај пациентите со изразена генерализирана МГ со доцен почеток, кај серонегативна МГ, и МГ со антитела кон MuSK рецепторите, ретроспективните анализи на хистопатолошките наоди укажуваат на отсуство на типична тимусна патологија, и одговорот на тимектомијата е слаб, а пациентите се изложени на повисок ризик од периперативни компликации. Заради тоа, тимектомијата ретко се препорачува и изведува кај оваа група на пациенти.

Кај пациентите со стабилна болест и по соодветна подготовка, сериозни периперативни компликации се ретки (помалку од 1%).

Кога е коректно изведена, тимектомијата има ниска стапка на mortalitet што е особено важно за операција под општа анестезија ^(221,226,227).

1.11.4. Радиотерапија

Постоперативна радиотерапија обично не е потребна кај пациентите со неинвазивни тимомии.

Пациентите со инвазивни тимомии вообичаено се третираат хируршки, а потоа се спроведува радиотерапија и хемотерапија според протокол ^(106,228).

2. МЕТОДОЛОГИЈА НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

2.1 Мотив

МГ е ретка, автоимуна, но потенцијално витално загрозувачка болест со најчесто публикувана стапка на преваленца од 150-200/1000000 жители. Се јавува во било која возраст, во помладата возрасна категорија-МГ со ран почеток, под 50 год. возраст, најчесто се јавува кај жените во репродуктивната возраст, од 15-40 години, додека во категоријата над 50 год. возраст-МГ со доцен почеток ги засега подеднакво и мажите и жените.

Може сериозно да го наруши здравјето, функционалноста и квалитетот на живот и предизвик е изнаоѓањето на побрз и поефикасен начин за воспоставување на контрола над болеста.

Епидемиолошките податоци на глобално ниво и по одделни региони, даваат увид во распространетоста на болеста, а растот на епидемиолошките параметри се должи на напредок во препознавање на болеста и побрзо доаѓање до дефинитивна дијагноза, одредување на поефикасна стратегија за лекување, како и заради генерално продолжениот животен век на популацијата.

Лекувањето е долгорочно и комплексно, и во него се интегрирани конзервативниот и оперативниот пристап онаму каде според процената ќе има ефект.

Индивидуален е пристапот за секој пациент, одреден е од возраста, клиничката манифестација, интензитетот и дистрибуцијата на мускулната слабост, ризикот од витално загрозување, од наодите од дијагностичките постапки, присуството на коморбидитети, а во склад со претходно наведените параметри; особено е важна одлуката за оперативен третман.

Всушност, претходно наведеното, е мотивот за изработка на оваа студија која е преглед на дијагностиката и лекувањето кај еден дел од нашите пациенти во одреден временски период, кои ги исполниле критериумите за вклучување во студијата, но и утврдување на поврзаноста на демографските и клиничките карактеристики на пациентите со МГ и нивното влијание на исходот од лекувањето.

Добра или задоволителна контрола на болеста се постигнува со:

1. Рана дијагноза на болеста;
2. Индивидуализиран, брз и ефикасен третман, со правилна и соодветна терапевска стратегија за секој пациент посебно, со цел постигнување на задоволителен ефект од лекувањето;
3. Проценка на индикацијата за тимектомијата како еден од терапевските модалитети кај болните со мијастенија гравис.

2.2. Цели

1. Анализа на демографските карактеристики кај болните со Мијастенија гравис;
2. Анализа на клиничките карактеристики и еволуција на болеста кај болните со Мијастенија гравис;
3. Анализа на факторите релевантни за определување на терапискиот модалитет;
4. Анализа на подгрупата пациенти кои се тимектомирани, со утврдување на факторите релевантни за одлуката и исходот од тимектомијата;
 - а) утврдување на поврзаноста на исходот од тимектомија со демографските карактеристики на оваа подгрупа пациенти;
 - б) утврдување на поврзаноста на исходот од тимектомијата со клиничката презентација, времето помеѓу иницијалните симптоми и оперативниот зафат и хистопатолошкиот наод на тимусот;
5. Анализа на исходот од севкупно применетите тераписки модалитети кај тимектомираните и нетимектомираните пациенти.

2.3. Материјал и методи

Материјалот за изработка на оваа клиничко-епидемиолошка, ретроспективно-проспективна, опсервациска студија го сочинуваат 127 пациенти со МГ, лекувани на Одделот за невроимунологија на Универзитетската Клиника за неврологија, амбулантски или хоспитално во различни стадиуми на болеста, во период од 10 години, од јануари 2007 до јануари 2017 година.

2.3.1. Критериуми за вклучување во/исклучување од студијата

Критериуми врз основа на кои се вклучени пациентите во студијата се:

- пациентите да се државјани на Република Македонија,
- да дале потпишана согласност за учество во студијата,
- да е поставена дефинитивна дијагноза на Мијастенија гравис, без оглед на стадуимот на болеста.

Критериумите за исклучување од оваа студија се:

- недоволно податоци во однос на текот, дијагнозата и лекувањето на болеста,
- неприфаќање за учество во студијата од страна на пациентот,
- присуство на психијатриска болест кај пациентот,
- злоупотреба на алкохол и психотропни супстанции од страна на пациентот,
- присуство на малигна болест кај пациентот.

2.3.2. *Анализа според демографските и дијагностичките карактеристики на МГ*

Дијагнозата кај сите пациенти со МГ кои се вклучени во студијата, е потврдена врз основа на општо прифатените дијагностички критериуми: позитивна анамнеза, типичната клиничка презентација кај најголем дел од пациентите (доминантно засегната група на мускули: окуларни, булбарни, скелетна мускулатура), клинички преглед и лабораториски тестови: неврофизиолошки и серолошки, радиолошка дијагностика.

Анализирани се:

- демографските карактеристики на пациентите: возраста (одредување на средна возраст), застапеноста по пол и соодносот меѓу половите, општата дистрибуција според возраста (женски/машки пол), како и доминацијата според пол во различните возрастни групи; распределбата по возраст на ран почеток на болеста (≤ 50 год.) и доцна почеток на возраста (> 50 год.) (подгрупи помлади и повозрасни), возраста при иницијалната клиничка манифестација и дијагнозата на болеста;
- Иницијалната манифестација на МГ (според иницијално засеганата група на мускули) според модифицираната класификацијата на Osserman-Genkins, возраста при иницијалната манифестација;
- Клиничката манифестација и возраста при дијагнозата на болеста;
- Времето поминато од првите симптоми до дијагнозата на болеста;
- Времето поминато од иницијалната симптоматологија со засегнатост само на окуларните мускули до генерализација на болеста со засегање и на други мускулни групи;
- Клиничката форма на болеста; според модифицираната класификацијата на Osserman-Genkins;
- Пациентите кај кои се одредени концентрации на антитела кон специфичните рецептори (antiAChRat и antiMuSKat, титински и антитела кон напречно пругасти мускули) и нивна поврзаност со клиничката манифестација на болеста;
- Наодите од КТ на преден медијастинум и бели дробови;
- Време поминато од иницијалните симптоми до тимектомијата.

За класификацијата според интензитетот и дистрибуцијата на слабоста на мускулите, и за евалуација на терапискиот одговор од тимектомијата, користена е модифицираната класификација на Osserman-Genkins (прилагодена и користена во студијата на Abt, 2001) со две класи кои се однесуваат на евалуацијата и диференцијација на критично болните пациенти со МГ, кои имаат булбарна слабост (засегнати орофарингеални мускули) и слабост на респираторни мускули (МГ класа IV, претечка мијастенична криза) и оние кои имаат откажување на респираторната мускулатура (МГ класа V, мијастенична криза).

За процена на исходот е користена:

1. *Ремисија* - пациенти со тимектомија, кои постоперативно немаат симптоми и немаат потреба од медикаментозен третман;

2. *Подобрување* - постоперативно подобрување на симптомите, со мали дози на медикаментозна терапија;

3. *Без промени во состојбата*-пациенти кои постоперативно остануваат во истата категорија на скалата на Osserman како и предоперативно;

4. *Влошување* - постоперативно ја менуваат категоријата во повисока (влошување) во скалата на Osserman во однос на предоперативно.

2.3.3. Анализа според применетиот терапевски модалитет кај болните со Мијастенија гравис

Сите пациенти се лекувани според општо препорачани и прифатени методи на лекување.

Во однос на лекувањето, пациентите се анализирани во 3 групи:

1. Група А – пациенти лекувани со конзервативен, медикаментозен третман: со симптоматска терапија-инхибитор на холинестераза, со имуносупресивна терапија со кортикостероиди и цитостатици, а при мијастенична криза и со плазмафереза и интравенски имуноглобулини.

- За процена на терапевскиот одговор кај пациентите кои се лекувани со конзервативен третман е користена модифицираната Osserman-Genkins класификација за исходот од третманот.

- Поврзаноста на исходот од конзервативниот третман со возраста и полот на пациентите, клиничката форма на болеста.

2. Група Б – пациенти лекувани оперативно со тимектомија која е изведена со трансстернален пристап (тотална стернотомија), во општа анестезија.

- Хистопатолошкиот наод на добиениот материјал при операцијата,

- Кај пациентите кои се лекувани оперативно, терапевскиот одговор е евалуиран според природата и интензитетот на симптомите на болеста, и потреба од медикаментозен третман, а е прилагодена на модифицираната Osserman-Genkins класификација за исходот од оперативниот третман.

- Анализирана е поврзаноста на исходот од оперативното лекување со возраста и полот на пациентите, клиничката форма на болеста, времето поминато од почетокот на болеста до тимектомијата, типот на антитела и хистопатолошкиот наод.

3. Подгрупа Б1 – пациенти лекувани оперативно кај кои постои хистолошки наод за тимом.

- Терапискиот одговор кај пациентите со тимом, а според индикацијата (според класификациите Masaoka/WHO) и со ирадијациона терапија, исто така според според присуство на симптоми на болеста и потреба од медикаментозен третман, прилагодена

на модифицираната Osseman-Genkins класификација за исходот од оперативниот третман.

Анализирана е припадноста кон одредена класификациона група според исходот од лекувањето и на вкупниот број на пациенти опфатени со студијата.

2.3.4. Статистичка анализа

Статистичката анализа е изработена во статистичките програми: STATISTICA 7.1; SPSS 20.0; собраните податоци се обработени со помош на следните статистички методи:

- Базата на податоци е формирана со примена на специфична компјутерска програма за таа намена, а обработена со помош на стандардни дескриптивни и аналитички методи.
- Атрибутивните статистички серии се анализирани со одредување на коефициент на односи, пропорции, стапки и со утврдување на статистичката значајност меѓу откриените разлики-Тест на разлики (Difference test) и Pearson Chi-square.
- Нумеричките серии се анализирани со мерки на централна тенденција и со мерки на дисперзија на податоците (просек и стандардна девијација). Кај нумеричките серии за сигнификантноста на разликата онаму каде има ≥ 3 е користен ANOVA тест.
- Корелативните односи се анализирани со помош на Pearson-овиот коефициент на корелација (r) и корелативните-асоцијациони односи се анализирани со помош на Pearson Chi square.
- Варијацијата на вредностите на варијаблите е одредена со коефициент на варијација - KV.
- Со Shapiro-Wilk`s тест е испитана нормалната распределба на варијаблите.
- За CI (confidence интервал $\pm 95\%$ CI) е дефинирана статистичката значајност за ниво на грешка помало од 0,05 (p).
- Резултатите се прикажани табеларно и графички.

Во текот на обработката на податоците таму каде што имаше потреба, применети се дополнително и Sperman-овиот коефициент, Kruskal-Wallis-овиот тест.

3. РЕЗУЛТАТИ

Во студијата се вклучени 127 пациенти со Мијастенија гравис (МГ), кои се следени со редовни невролошки прегледи, а според потребите се повторувани и други параклинички иследувања: редовни лабораториски тестови за следење на евентуална појава на несакани ефекти од применетиот тераписки пристап (имуносупресија, токсичен ефект), контролни радиографски испитувања - Ртг и КТ на белите дробови и предниот медијастинум, електромиографија (со тест на невромускулна заморливост следење на патолошката заморливост, а со стандардно електромиографски испитување со иглеста електрода откривање на евентуална појава на стероидна миопатија како еден од несаканите ефекти на кортикостероидната терапија).

Во периодот на дијагностицирањето на болеста, започнувањето и следењето на лекувањето, медикаментозно и/или оперативно лекување, пациентите се следени во интервали од 1, 2 на самиот почеток, а потоа на 4 до 6 месеци, или според нивните потреби.

3.1. Демографски податоци

За 5 пациенти од студијата податоците се некомплетни во однос на тимектомијата. За истите, достапни се демографски податоци: пол, возраст, возраст при појава на првите симптоми и дијагнозата на болеста, клиничката класификација при дијагнозата и при евалуацијата на ефектите од медикаментозниот третман.

Од вкупно 127 пациенти со МГ вклучени во студијата, 81 (63.8%) припаѓаат на женскиот пол, а 46 (36.%) на машкиот пол; разликата на процентуалната застапеност на половите е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.0000$, Difference test).

Односот жени : мажи изнесува 1,76 : 1 во корист на жените.

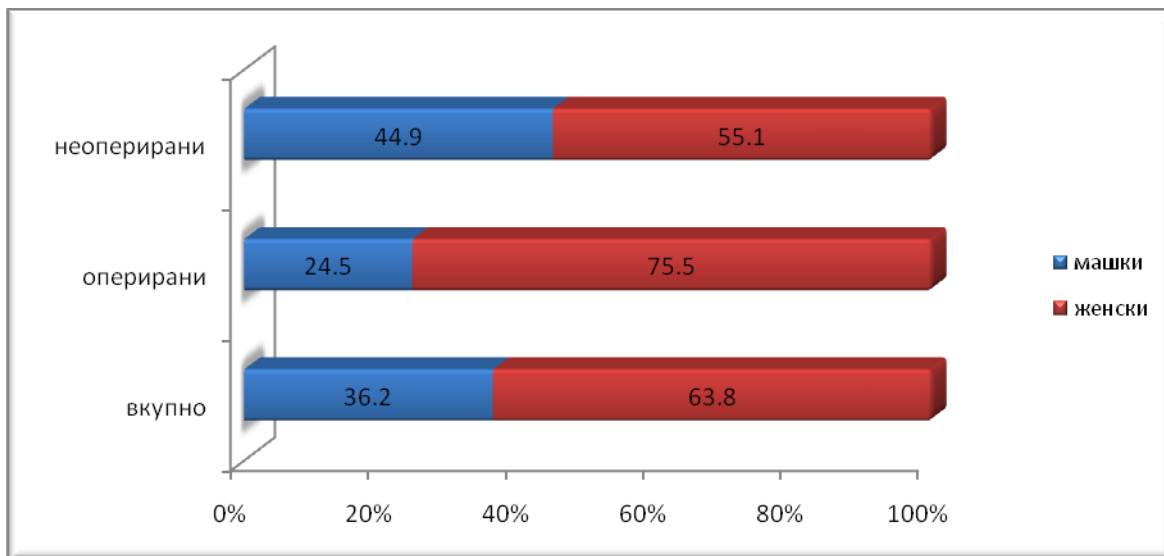
Освен разгледувањето на демографските карактеристики на вкупниот број на пациенти, истите посебно се анализирани и по групи: група А - пациенти кои не се оперативно лекувани (N=69), и група Б - пациенти кои се оперативно лекувани (N=53).

Процентуалната застапеност на машкиот пол е помала во двете групи: во групата А-неоперирани: мажи се 31 (44,9%), а жени 38 (55,1%), а во групата Б-оперирани- мажи се 13 (24,5%), а жени се 40 (75,5%) (таб и граф 1).

Табела бр. 1 Приказ на пациентите според полот

пол	вкупно		оперирани		неоперирани	
	број	%	број	%	број	%
женски	81	63.8	40	75.5	38	55.1
машки	46	36.2	13	24.5	31	44.9
вкупно	127	100	53	100	69	100

Графикон бр. 1 Приказ на пациентите според полот

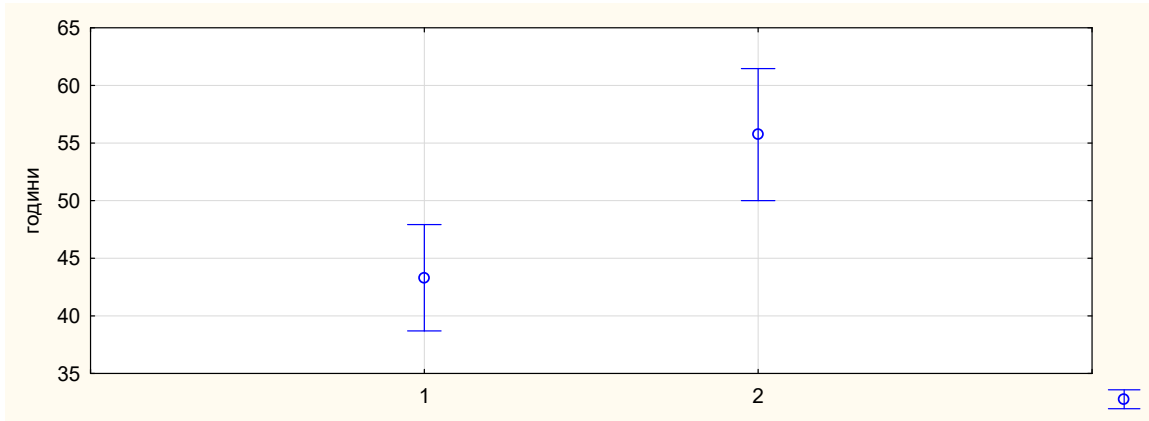


Табела бр 2. Просечната возраст на пациентите според полот при иницијалната манифестација (почеток на болеста) и при дијагнозата на болеста

Возраст на почеток	просек	N	SD	min.	max.
жени	43.3	81	20.87681	9	82
мажи	55.7	46	19.29356	16	79
вкупно	47.8	127	21.11034	9	82
Возраст при dg	просек	N	SD	min.	max.
жени	44.5	81	20.60286	10	83
мажи	56.5	46	19.37437	16	79
вкупно	48.8	127	20.9123	10	83

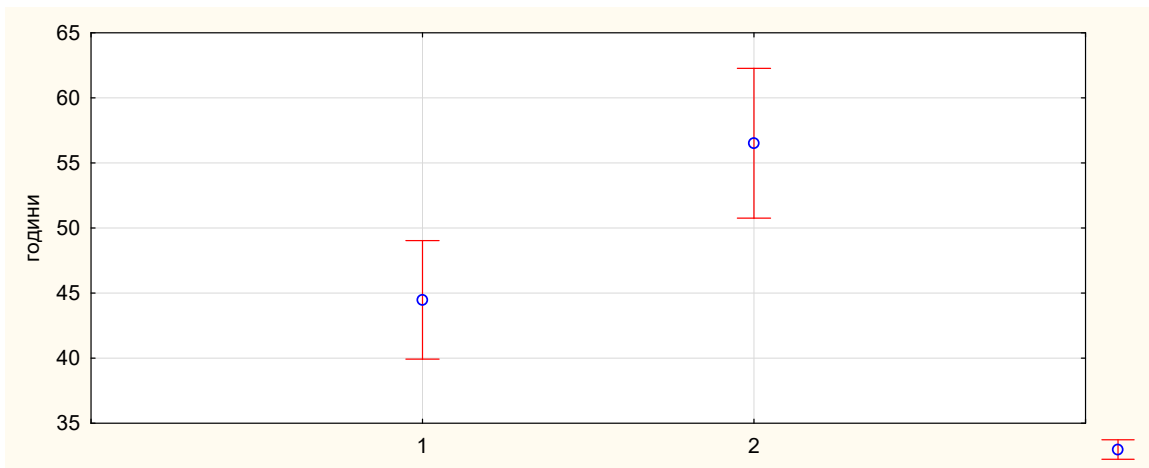
Графикон бр 2. Просечната возраст на пациентите според полот при иницијалната манифестација (почеток на болеста) и при дијагнозата на болеста

А. При иницијална манифестација на болеста



1*=женски пол 2*=машки пол

Б. При дијагноза на болеста



1*=женски пол 2*=машки пол

Пресметаната просечна возраст за вкупниот број пациенти при иницијалната манифестација на болеста е **47.8** години, при што кај женскиот пол изнесува **43.3** год., додека повисока е кај машкиот пол и изнесува **55.75** год. (таб.2 и граф 2а).

Просечната возраст при поставување на дијагнозата на болеста изнесува **48.8** години за вкупниот број на пациенти, кај женскиот пол **44,5** год., а кај машкиот пол **56,5** год. (таб.2 и граф.2б).

Според t-тестот разликата е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.001206$), одн. $p < 0.05$ ($p = 0.001564$) (таб. 3).

Табела бр 3. t-тест

возраст	t-value	p
при дијагноза	- 3.23345	0.001564
на почеток	- 3.31331	0.001206

Табела бр. 4 Распределба по возрастни групи при почетокот на болеста

Возрасни групи (год.)	вкупно		оперирани		неоперирани	
	број	%	број	%	број	%
0-9	1	0,8	1	1,9		
10-19	16	12,6	11	20,8	2	2,9
20-29	19	15,0	13	24,5	6	8,7
30-39	9	7,1	5	9,4	4	5,8
40-49	12	9,4	8	15,1	3	4,3
50-59	24	18,9	10	18,9	13	18,8
60-69	22	17,3	5	9,4	17	24,6
70-79	23	18,1			23	33,3
80-89	1	0,8			1	1,4
Вкупно	127	100,0	53	100,0	69	100,0

Сличен приказ покажуваат и распределбата на пациентите според припадност на возрастни групи и распределбата на пациентите со возраст на почеток под и над 50 години (таб. 4 и 5).

Кај неоперираниите пациенти почетокот на болеста е над 50 год. возраст кај 78,1% од пациентите, а под 50 год. кај 21,7% од пациентите; разликата на процентуалната застапеност е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0000$) (таб. 4).

Кај оперираните пациенти почетокот на болеста е под 50 год. возраст кај 71,7% од пациентите, а над 50 год. кај 28,3 %, разликата на процентуалната застапеност е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0000$) (таб. 4).

Постари од 50 год. се повеќе од половина од вкупниот број пациенти-55,1 %, а помлади од 50 год. се 44,9 %.

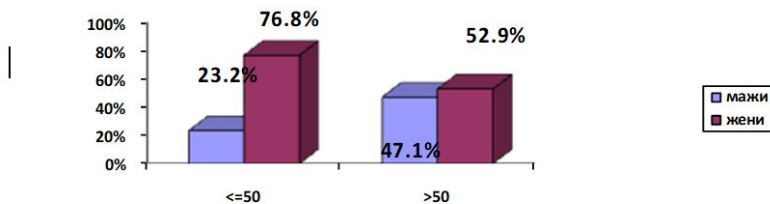
Разликата на процентуалната застапеност, 55,1 % vs 44,9 % е статистички несигнификантна за $p > 0.05$ (Difference test, $p = 0.1040$) (таб./граф. 5).

Жените се позастапени во групата на пациенти со ран почеток на болеста со 76,8%, мажите со 23,2%, а во групата на пациенти со доцен почеток, исто така се позастапени жените, но овде процентуалната разлика е помала 52,9 % наспроти 47,1 % мажите.

Табела бр. 5 Распределба според ран/доцен почеток на МГ

пол	≤ 50 год.	> 50 год.
мажи	14 (23,2%)	33 (47,1%)
жени	43 (76,8%)	37(52,9%)
вкупно	57 (44,9%)	70 (55,1%)

Графикон бр. 5 Распределба според ран/доцен почеток на МГ

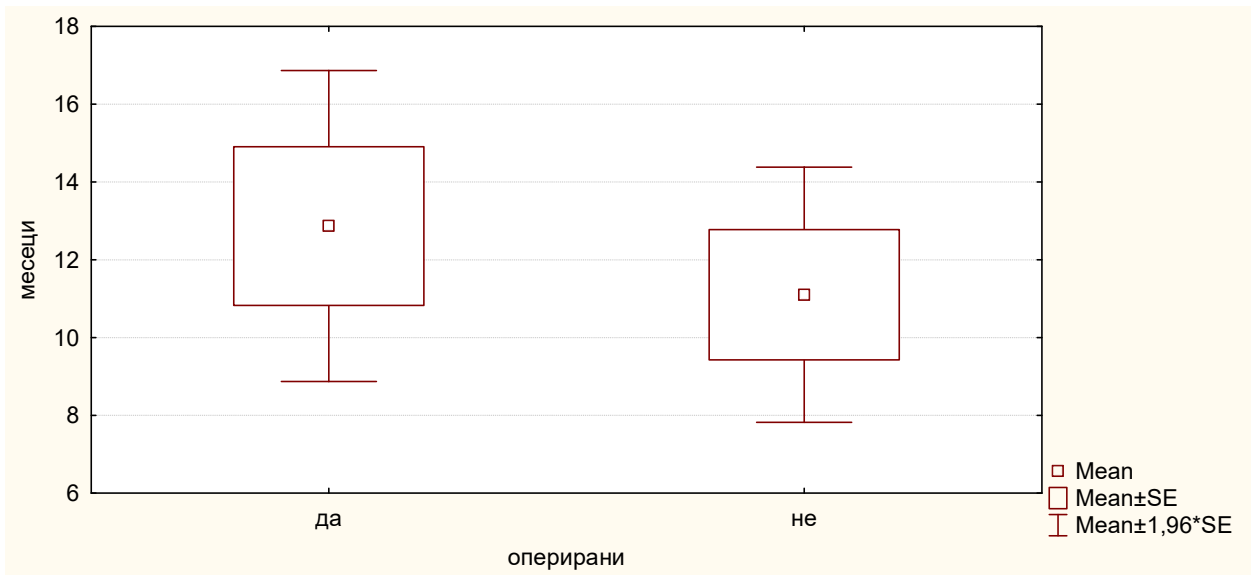


3.2. Клинички карактеристики

Табела бр. 6 Просечно поминато време од првите симптоми до дијагноза

Тимектомија/ месеци	просек	број	SD
оперирани	12,9	53	14,8
неоперирани	11,1	69	13,9

Графикон бр. 6 Просечното време од првите симптоми до дијагноза



Според t-тестот разликата на просечното поминато време од почетокот на првите симптоми до дијагнозата кај неоперираниите и оперираниите пациенти е статистички несигнификантна за $p > 0.05$ ($t=0.675284$, $p=0.500795$) (таб/граф. 6).

Од вкупниот број на пациенти, според иницијалните симптоми: 47 (37,0 %) припаѓаат на класата I со слабост ограничена само на окуларните мускули, а останатите 80 (63 %) пациенти се со генерализирана болест како иницијална манифестација.

Од 80 (63%) пациенти со генерализирана болест како иницијална манифестација, 52 (41%) при почетокот припаѓаат на класата II, 22 (17,3%) припаѓаат на класата III, 6 (4,7%) од пациентите припаѓаат на класата IV (таб. и граф. 7).

А група: од 69 неоперирани пациенти најголем дел припаѓаат на I класа - 31 (45,5%), II класа е застапена со 23 (33,3%), 14 (20,3%) припаѓаат на III, а IV класа е застапена со еден пациент - 1,4%. (таб. и граф. 7); разликата на процентуалната застапеност е статистички сигнификантна помеѓу припадноста на I и II класа наспроти III и IV класа за $p < 0.05$ ($p=0.0000$).

Б група: од 53 оперирани пациенти најголем дел припаѓаат на II класа, односно 27 (50,9%), 13 (24,5%) од нив припаѓаат на I класа, 8 (15,5%) на III класа. Во IV класа припаѓаат 5 (9,5%) пациенти (таб. и граф.7); разликата на процентуалната застапеност е статистички сигнификантна помеѓу припадноста на II класа наспроти I, III и IV класа за $p < 0.05$.

Разликата на процентуалната застапеност на класите, а ги распределува пациентите според иницијалните симптоми кај неоперираниите и оперираниите болни, е статистички несигнификантна за $p > 0.05$, освен за припадноста на I класа (само окуларна слабост 24.5% vs 45,5%) за $p < 0.05$ ($p=0.0200$).

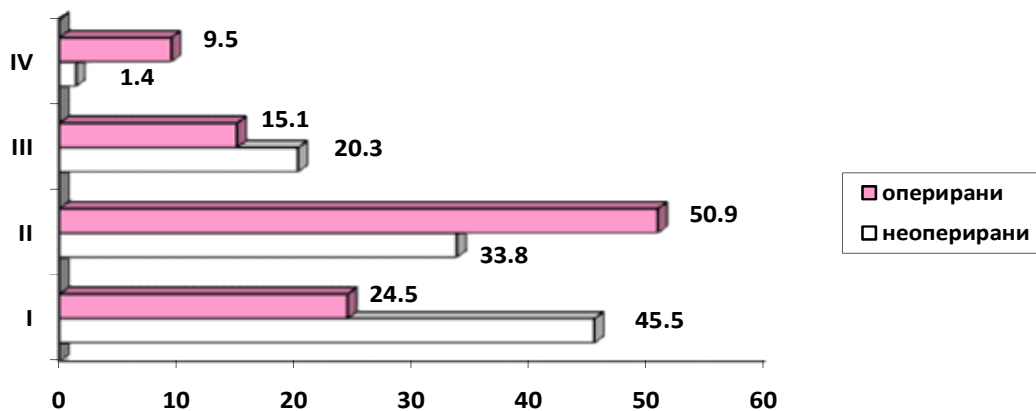
Распределбата на пациентите и процентуалната застапеност во класите според иницијалната манифестација на болеста, всушност учествува во одлуката за применетиот терапискиот модалитет, како и во одлуката за тимектомија; во групата на неоперирани најголем е процентот со окуларна форма на болеста-45,5%, а кај оперираните вкупно 75,5% се со генерализирана форма (1:2 однос во споредба со неоперирани).

За 5 пациенти не е познато дали се оперирани, но тие влегуваат во вкупниот број на пациенти според иницијалните симптоми.

Табела бр. 7 Распределба на пациентите според Osserman-овата класификација при иницијални симптоми на болеста

Osserman-ова класификација според иницијални симптоми	Вкупно		Оперирани		Неоперирани + непознати / тимектомија	
	број	%	број	%	број	%
I Окуларна слабост - ограничена само на окуларни мускули.	47	37,0	13	24,5	31(+3)	(45,5%)
II Блага слабост - постепен почеток, често со почетни окуларни симптоми, но генерализирано засегање; респираторните мускули не се засегнати.	52	41	27	50,9	23(+2)	(33,8%)
III Умерена слабост - побрзо и поизразено засегање на булбарни и скелетни мускули; респираторните мускули не се засегнати.	22	17,3	8	15,1	14	20,3
IV Брз почеток со изразено засегање на булбарни и скелетни мускули, со рано засегање на респираторните мускули.	6	4,7	5	9,5	1	1,4
V Интензивни, изразени и брзопрогресивни симптоми кои се развиваат во тек на 2 години од почетокот на болеста, со респираторна слабост.	0	0	0	0	0	0
Вкупно	127	100	53	100	69(74)	100

Графикон бр. 7 Распределба на пациентите според Osseman-овата класификација при иницијални симптоми на болеста



Кај 77 пациенти просечното поминато време во месеци од појавата на иницијални симптоми до генерализација за оние со окуларна иницијална манифестација на болеста или прогресија на оние кои веќе манифестираат генерализирана форма на почетокот, изнесува 10.9 ± 13.9 месеци (мин. еден, а макс. 84 месеци).

Табела бр. 8 Распределба на пациентите според Osserman-овата класификација при дијагноза на МГ

Osserman-ова класификација при дијагноза на заболувањето	вкупно		оперирани		Неоперирани + непознати/ тимектомија	
	број	%	број	%	број	%
I. Окуларна слабост-ограничена само на окуларни мускули.	16	12.6	1	1.9	14 (1)	20.3
II. Блага слабост-постепен почеток, често со почетни окуларни симптоми, но генерализирано засегање; респираторните мускули не се засегнати.	37	29.1	15	28.3	19 (3)	27.5
III. Умерена слабост-постепен почеток, со побрзо и поизразено засегање на булбарните или скелетните мускули; респираторните мускули не се засегнати.	51	40.2	25	47.2	25 (1)	36.2
IV. Брз почеток со брза прогресија и изразено засегање на булбарна и скелетна мускулатура; засегање на респираторните мускули.	19	15	11	20.8	8	11.6
V. Интензивни и брзо прогресивни симптоми кои се развиваат во тек на 2 години од почетокот на болеста, со респираторна слабост	4	3.1	1	1.9	3	4.3
Вкупно	127	100	53	100	69	100

Од 47 (37%) пациенти кај кои иницијалната манифестација на болеста била со окуларни симптоми, при дијагнозата на болеста 16 (12,6%) останале со истите, т.е. остануваат во класата I. Кај останатите 31 болеста се проширила, се генерализирала и заедно со останатите кои иницијално презентирале генерализирана болест чинат вкупно 111 пациенти (87,4%) и се распределени во класите II, III, IV и V (таб. и граф. 8).

Разликата на процентуалната застапеност која се регистрира помеѓу двата модалитети на класификационата скала на Osserman е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.00128$)

Разликата на процентуалната застапеност која се регистрира помеѓу класите на оперираните и неоперираниите пациенти при дијагноза на заболувањето, за окуларната

форма (класа I) во однос на останатите класи е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.0022$).

Ниту при иницијалната манифестација на болеста, ниту пак при дијагнозата, класата 0 - без симптоми на МГ, не е застапена со ниту еден пациент.

3.3. Дијагноза

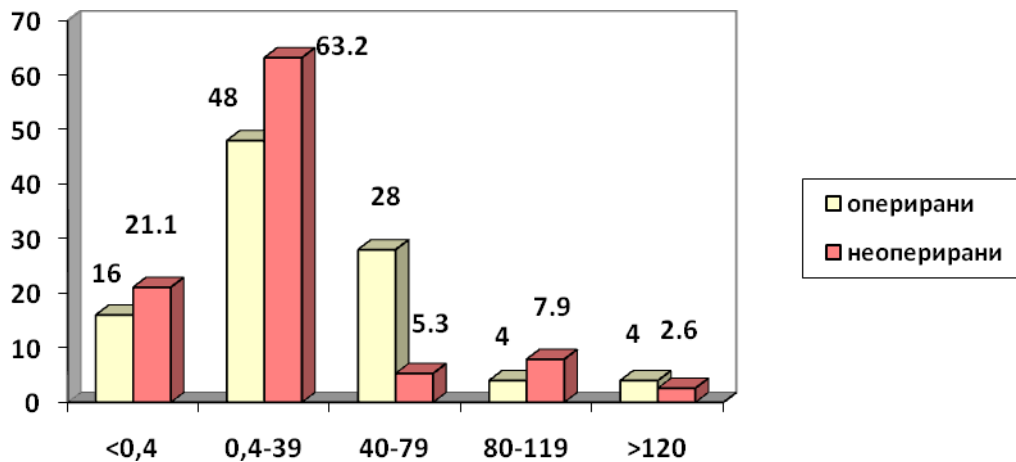
3.3.1 Имунолошки тестови: специфични антитела

Кај 63 пациенти се направени имунолошки испитувања, т.е. одредување на антитела кон ацетилхолински рецептори (antiAChRat), MuSK рецептори (antiMuSKat), титински антитела и антитела кон напречно пругасти мускули.

Табела бр. 9 Процентуална застапеност на пациентите според концентрациите на antiAChRat

antiAChR at nmol/l	Вкупно / изработени n=63 %	оперирани n=53		неоперирани n= 69			
		Изработени 25	Изработени 38	Изработени 25	Изработени 38	Изработени 38	
		n	%	%	n	%	%
<0.4 нормално	19.0	4	7.5	16.0	8	11.1	21.1
0.4-39	57.1	12	22.7	48.0	24	34.7	63.2
40 - 79	14.3	7	13.2	28.0	2	2.9	5.3
80 -119	6.4	1	1.9	4.0	3	4.3	7.9
>120	3.2	1	1.9	4.0	1	1.4	2.6
Вкупно изработени		25	47.2		38	55.1	

Графикон бр. 9 Процентуална застапеност на пациентите според концентрациите на antiAChRat



Од 63 пациенти кај кои се изработени antiAChRat, нормални вредности имаат 12 (19,0%) од пациентите, додека останатите 51 (81%) се со зголемени концентрации во серумот (таб./граф. 9).

Во вкупно 51 пациент со позитивни antiAChRat, 29 (56,8%) се жени, а 22 (43,2%) се мажи.

Просечната возраст на пациентите кај кои antiAChRat се со зголемени концентрации е 47,8 год.

22 (43,1%) од пациентите се под 50 год. возраст, а од нив 12 (54,5%) се жени со просечна возраст од 44,6 год.

Кај неоперираниите пациенти antiAChRat се изработени кај 38 (55,1%) пациенти. Нормални вредности имаат 8 (21,1%) пациенти, а зголемени концентрации имаат 30 (78,9%); најголем дел од пациентите имаат концентрации помеѓу 0,4 и 39 nmol/L; 80% се со генерализирана форма на болеста.

Од 53 оперирани пациенти, кај 25 (47,2%) се изработени антитела, при што 4 (16%) имаат нормални вредности, а 21 (84%) пациент имаат зголемени концентрации; најголем дел од пациентите имаат концентрации помеѓу 0,4 и 39 nmol/L; 95,2% имаат генерализирана форма на болеста.

Табела бр. 10 Процентуална застапеност на пациентите според концентрациите на antiMuSKat

MuSK at	вкупно	Оперирани			Неоперирани		
	Изработени 36	53		Изработени 9	69		Изработени 27
	%	n	%	%	n	%	%
< 0.2 нормални	94.4	7	13.2	77.8	27	39.1	100.0
>10 позитивни	5.6	2	3.8	22.2			

Од 36 пациенти кај кои се изработени antiMuSKat, кај 2 (5,6%) истите се со зголемени концентрации во серумот, а кај останатите 34 (94,4%) се со нормални вредности. Но, 27 од овие пациенти со нормални концентрации имаат друг тип на антитела, најчесто antiAChRat, а кај 7 серумите се двојно негативни, т.е. немаат ниту antiMuSKat, ниту antiAChRat.

AntiMuSKat се изработени кај 27 (39,1%) од неоперираниите пациенти и кај сите се со нормални концентрации во серумот.

Кај 9 (17%) од оперираниите пациенти се изработени antiMuSKat, а кај 2 (22,2%) истите се со зголемени концентрации во серумот. (таб.10). Двајцата пациенти се со генерализирана форма на болеста, во која доминираат булбарни симптоми.

Табела бр. 11 Процентуална застапеност на пациентите според концентрациите на титински антитела

Титински антитела	Вкупно	Оперирани			Неоперирани		
	Изработени 12	53		Изработени 5	69		Изработени 7
	%	n	%	%	n	%	%
<0.1 нормално	50.0	3	5.6	60.0	3	4.3	42.9
1 – 4 позитивни	50.0	2	3.8	40.0	4	5.8	57.1
Вкупно изработени		5	9.4		7	8.6	

Титински антитела се изработени кај 12 (9,4%) пациенти, нормални се кај 6 (50%), и кај исто толку - 6 (50%) се со зголемени концентрации во серумот.

10 од нив имаат и antiAChRat, а кај 2 од серумите не се детектирани ниту титински антитела, ниту antiAChRa, ниту antiMuSKat.

Зголемени концентрации на титински антитела има во серумот на 4 (57,1%) од неоперираните, и кај 2 (40%) од оперираните пациенти (таб. 11), 5 се со генерализирана, и еден пациент со окуларна форма на болеста.

Табела бр. 12 Процентуална застапеност на пациентите според концентрациите на антитела кон напречно пругасти мускули

Напречно пругасти мускули антитела	Вкупно	Оперирани			Неоперирани		
	Изработени 8	53		Изработени 5	69		Изработени 3
	%	n	%	%	n	%	%
<1:100-негативни	37.5	2	3.8	40.0	1	1.4	33.3
>1:100 позитивни	62.5	3	5.7	60.0	2	2.9	66.7
Вкупно изработени		5	9.5		3	4.3	

Антитела кон напречно пругасти мускули се изработени кај 8 (6,3) од пациентите; со нормални вредности се кај 3 (37,5%), а кај 5 (62,5%) се со зголемени концентрации во серумот (пациентите истовремено имаат и зголемени antiAChRat и имаат генерализирана форма на болеста).

Кај 2 (66,7%) од неоперираните и кај 3 (60%) од оперираните пациенти утврдени се зголемени концентрации во серумот (таб.12).

Висината на титарот на изработените антителата не покажува статистички сигнификантна поврзаност со клиничката презентација на болеста (antiAChRat: Pearson Chi-square: 6.47371, p=.166454; antiMuSKat: Pearson Chi-square:8.68235, p=.069549; титинските антитела: Pearson Chi-square: 1.39683, p=.497374; антитела кон напречно пругасти мускули: Pearson Chi-square: 2.31111, p=.510396).

3.3.2. КТ на медијастинум

Во текот на дијагностиката кај 122 (96,1%) од вкупно 127 пациенти е направена компјутерска томографија (КТ) на белите дробови и предниот медијастинум.

Кај оперираните пациенти 52 (98,1%) имале позитивен наод.

3.4. Лекување

3.4.1. Медикаментозен третман

Сите неоперирани, а оперираните пациенти, освен тимектомијата, се лекувани со медикаментозен третман-симптоматски со холинестеразен инхибитор, со имunosупресивна терапија со кортикостероиди и цитостатици, како и со плазмафереза и интравенски имуноглобулини (таб./граф. 13).

Од вкупно 127 пациенти, само со инхибитор на холинестераза (ChEI-pyridostigmin bromide) се лекувани 6 (4.7%) пациенти.

Кон групата неоперирани 69 пациенти, приклучени се оние 5 пациенти за кои недостасува податок дали се оперирани, така што од 74, 6 (8,1%) се лекувани само со инхибитор на холинестераза.

Во групата на оперирани пациенти каде за клиничката манифестација на болеста-генерализирана форма (освен еден со окуларна форма) не била доволна само симптоматската терапија, ниту еден пациент не е лекуван само со ChEI.

Разликата на процентуалната застапеност помеѓу пациентите кои се и оние кои не се лекувани само со инхибитор на холинестераза е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.0000$, Diference test).

4 пациенти (3,1%) се лекувани само со кортикостероидна терапија; разликата на процентуалната застапеност во однос на останатите 96,9 % кои не се лекувани само со КС е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.0000$, Diference test).

Во групата оперирани пациенти еден пациент (1,9%) е лекуван само со кортикостероидна терапија; разликата на процентуалната застапеност во однос на останатите 98,1% е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.0000$, Diference test).

Кај неоперирани пациенти, 3 (4,1%) се лекувани само со кортикостероидна терапија; разликата на процентуалната застапеност во однос на останатите 95,9% е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.0000$, Diference test).

Од вкупно 127 пациенти, 62 (48,8%) се лекувани со холинестеразен инхибитор - pyridostigmin bromide во комбинација со кортикостероиди-methylprednisolon; разликата на процентуалната застапеност во однос на останатите 51,2% кои не се лекувани со оваа комбинација е статистички несигнификантна за $p > 0.05$ ($p = 0.7021$, Diference test).

56 (44,1%) од пациентите во текот на лекувањето имале потреба и од цитостатик; разликата на процентуалната застапеност во однос на останатите 55,9% кои не се лекувани со оваа комбинација е статистички несигнификантна за $p > 0.05$ ($p = 0.0600$, Diference test)..

При влошување на болеста, при мијастенична криза, или заради подготовка за оперативно лекување, од вкупно 127, кај 14 (11.0%) од пациентите е направена ПФ и сите се со генерализирана форма на болеста .

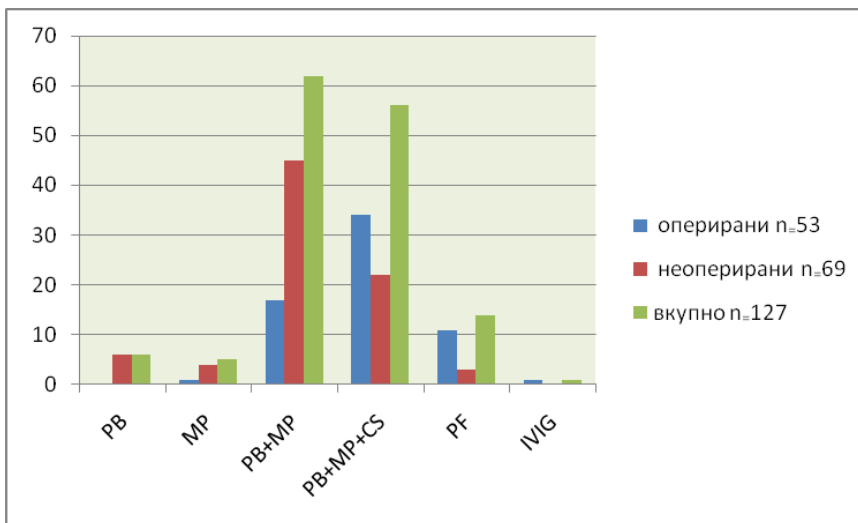
Кај 3 (4.3%) од неоперираниите пациенти и кај 11 (20.8%) од оперираниите пациенти применета е ПФ; разликата на процентуалната застапеност во обата случаја е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.0000$, Diference test).

Само 1 (0.8%) од оперираниите пациентите е лекуван со интравенски имуноглобулини, заради постоперативно влошување (хистопатолошки наод за малигнен тимом); разлика на процентуалната застапеност е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.0000$, Diference test).

Табела бр. 13 Конзервативен-медикаментозен третман

ТЕРАПИЈА	оперирани	неоперирани	n=127
	n=53	n=69	
pyridostigmine br.	0	6	6 (4,7%)
methylprednisolon	1	3	4 (3,1%)
pyridostigmine br.+methylprednisolon	17	45	62 (48,8%)
pyridostigmine br.+MP.citostatik	34	22	56 (44,1%)
PF	11	3	14 (11%)
IVIГ	1	0	1 (0,8%)

Графикон бр. 13



PB - pyridostigmin bromide;

MP - methylprednisolon;

CS - цитостатик;

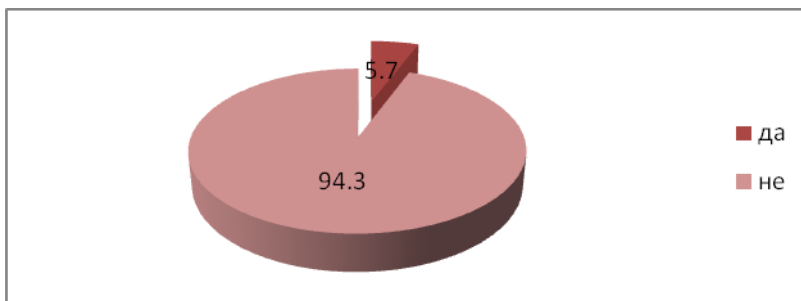
PF - плазмафереза;

IVIГ - интравенски имуноглобулини

Табела бр. 14 Пациенти кај кои е спроведена и ирадијациона терапија

зрачење	оперирани	
	n	%
да	3	5.7
не	50	94.3
вкупно	53	100

Графикон бр. 14 Пациенти кај кои е спроведена и ирадијациона терапија



Сите припаѓаат на групата Б - тимектомирани, со хистолошки наод за тимом, 3 (5,7%) од 53 пациенти (таб./граф. 14).

Ниту еден од неоперираните пациенти не е зрачен.

3.4.2 Оперативен третман (тимектомија)

Од вкупниот број пациенти, 53 (41,7%) пациенти се оперативно лекувани, а просечното поминато време од појавата на првите симптоми на болеста до тимектомијата изнесува 22,7 месеци (1,9 год.).

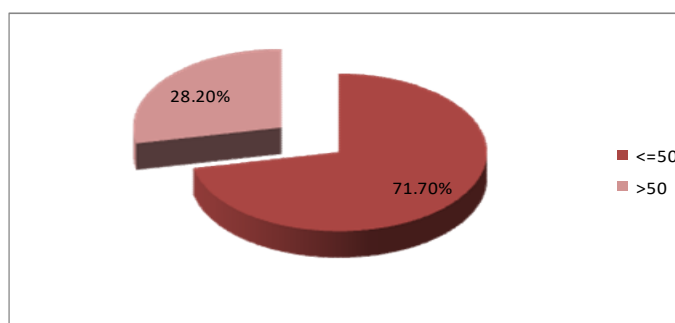
Според почетокот на болеста, групата оперирани пациенти се карактеризира со:

- 1) со ран почеток-под 50 год. возраст - 38 (71,7%) пациенти;
- 2) со доцен почеток-над 50 год. возраст - 15 (28,3%) пациенти (таб./граф. 15).

Табела бр. 15 Распределба на оперираните пациенти според почеток на болеста

МГ	Ран почеток	Доцен почеток
	≤ 50 год.	>50 год.
N=53	38 (71,7%)	15 (28,3%)

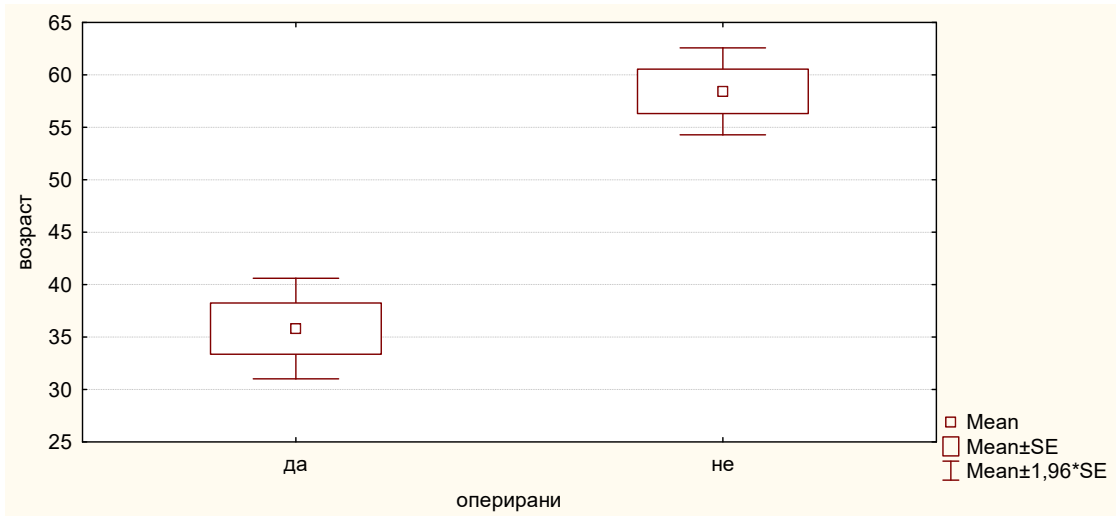
Графикон бр. 15 Распределба на оперираните пациенти според почеток на болеста



Табела бр. 16 Просечна возраст на тимектомираните пациенти при иницијалните симптоми на болеста

Тимектомија/ возраст на почеток	просек	број	SD
оперирани	35.8	53	17.8
неоперирани	58.4	69	17.6

Графикон бр. 16 Просечна возраст на тимектомираните пациенти при иницијалните симптоми на болеста



Во групата на оперирани пациенти просечната возраст е пониска и изнесува 35,8 год., за разлика од неоперираниите пациенти каде што истата е повисока-58,4 год.

Мажи се 13 (24,5%), а жени се 40 (75,5%) (од таб и граф 1); статистички сигнификантна е зависноста помеѓу полот и оперативниот третман за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 5,40960, $df=1$, $p=,020028$).

Во добиените хистолошки наоди доминира хиперплазија на тимусот - кај 39 (73.6%) пациенти, кај 7 (13.2%) тимом, кај 4 (7.5%) атрофија со масна дегенерација, кај 2 (3.8%) наод за перзистентен тимус и кај 1 (1.9%) тимусна циста (таб. и граф. 17).

Табела бр. 17 Хистолошки наод кај оперирани пациенти

Хистолошки наод	оперирани	
	n	%
хиперплазија	39	73,6
тимом	7	13,2
перзистентен тимус	2	3,8
атрофија и масна дегенерација	4	7,5
тимусна циста	1	1,9
вкупно	53	100

Графикон бр. 17 Хистолошки наод кај оперирани пациенти



Кај пациентите со ран почеток на болеста, најголем дел имаат тимусна хиперплазија 31 (81,57%), 3 (7,9%) тимом (малигнен тимом), 2 (5,26%) атрофија и масна дегенерација, и по еден пациент (2,6%) има наод за перзистентен тимус и тимусна циста.

И кај пациентите со доцен почеток на болеста доминира тимусната хиперплазија, односно кај 8 пациенти (53,3%), 4 (26,7%) пациенти се со тимом (2 со малигнен тимом, по еден со микротимом (Б1Б2), одн. тимом АБ), еден пациент (6,7%) со перзистентен тимус, и 2 (13,3%) имаат тимусна атрофија и масна дегенерација.

Разликата на процентуалната застапеност меѓу двете возрасни групи со хистолошки наод за тимусна хиперплазија е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0,0353$, Difference test).

Кај пациентите со хистолошки наод за тимом, просечната возраст е 52,14 год.

Регистрирана е сигнификантна поврзаност помеѓу хистолошкиот наод и клиничката презентација (распределбата по класи според Osseman) при дијагнозата на болеста за $p < 0,05$ ($p = .000279$).

Кај 25 (47,2%) пациенти се направени тестови за присуство на антитела кон AChR; кај 21 (84%) се утврдени зголемени концентрации во серумот, од кои 11 (52,4%) пациенти се од женски пол (таб./граф. 9).

Според возраста 14 (66,7%) пациенти се под 50 год. и 11 (78,6%) од нив се жени.

Од 39 пациенти со хистолошки наод за тимусна хиперплазија, кај 16 (41%) се зголемени концентрациите на antiAChRat; сите се со генерализирана форма на МГ, а 12 (75%) се со ран почеток на болеста.

Регистрирана е статистички сигнификантна зависност помеѓу хистолошкиот наод и antiAChRat кај оперираните пациенти (Pearson Chi-square: 15.0351, $p = .040561$).

По една пациентка со тимусна атрофија, одн. тимусна хиперплазија имаат позитивни antiMuSKat (таб.10), а иницијалните симптоми се јавуваат на 45, одн. 46 год. возраст (пред 50 год. возраст - МГ со ран почеток). Не е регистрирана статистички сигнификантна зависност помеѓу хистолошкиот наод и antiMuSKat кај оперираните пациенти (Pearson Chi-square: .321429, $p = .570750$).

Двајца од пациентите со хистопатолошки наод за тимусна хиперплазија, имаат зголемени концентрации на титински антитела, но имаат и зголемени концентрации на antiAChRat; едниот е со ран, а другиот доцен почеток на болеста.

Хистопатолошки наод за тимусна хиперплазија имаат двајца пациенти со зголемени концентрации на антитела кон напречно пругасти мускули, како и еден со тимом, сите со доцен почеток на болеста.

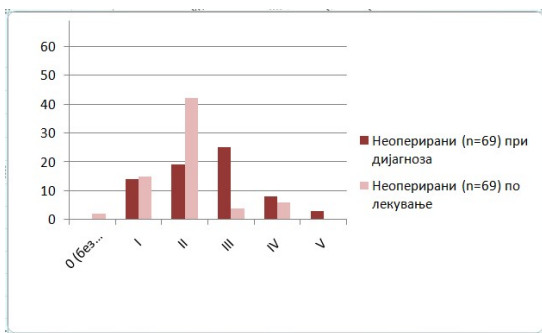
3.5. Исход од лекувањето

3.5.1. Исход од лекувањето кај оперирани пациенти

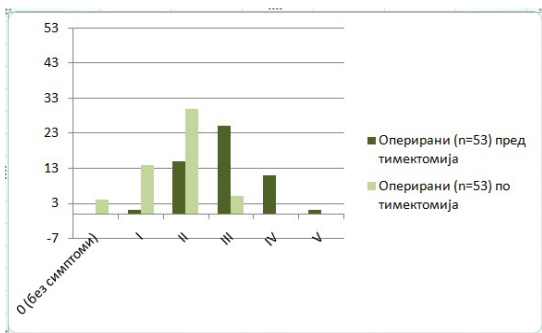
Табела бр.18 Распределба на пациентите по класи (Osserman) при дијагнозата на МГ и по лекување (пред/по лекување)

Osserman	Неоперирани (n=69)		Оперирани (n=53)	
	при дијагноза	по лекување	пред тимектомија	по тимектомија
0 (без симптоми)	0	2	0	4
I	14	15	1	14
II	19	42	15	30
III	25	4	25	5
IV	8	6	11	0
V	3	0	1	0

Графикон бр.18а неоперирани пациенти



Графикон бр. 18б оперирани пациенти



Од вкупно 53 оперирани пациенти, 4 (7,5%) постоперативно се во ремисија, без симптоми, и припаѓаат во класа 0, 14 (26,4%) се само со окуларни симптоми и припаѓаат на класата I, а најголем дел имаат благи симптоми, и припаѓаат во класата II - 30 (56,6%). 5 (9,4%) се со умерена слабост и припаѓаат во класата III (таб. и граф. 18 и 18б).

Разликата на процентуалната застапеност на пациентите во класата II во однос на 0, I и III класа по тимектомијата е статистички сигнификантна за $p < 0.05$.

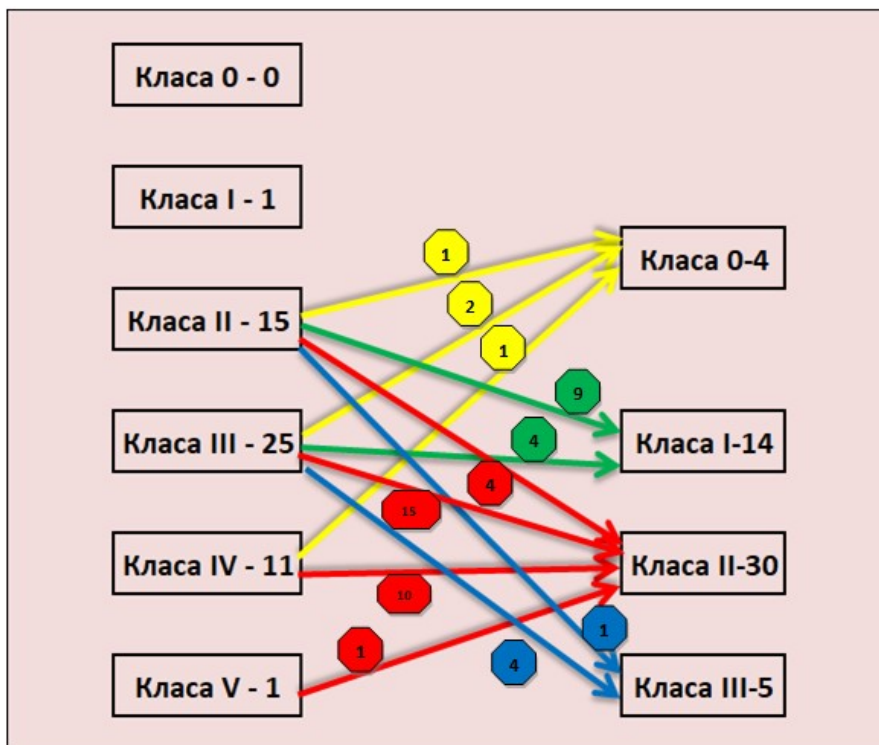
Споредено со распределбата на пациентите по класите при иницијалните симптоми и при дијагнозата на болеста, класите IV и V по тимектомијата не се регистрираат, а за првпат се регистрира 0 класа - без симптоми постоперативно (таб. и граф.18 и 18б, слика 1).

Според индексот на динамика, класата I покажува тенденција на пораст при распределбата по класи при иницијалните симптоми (13) и постоперативно (14) за 7,7%, и поставувањето на дијагнозата (1) и постоперативно (14) за 130.0%.

Според индексот на динамика, класата II покажува тенденција на пораст при распределбата по класи при иницијалните симптоми (27) и после операција (30) за 90.0% и за 55.5% помеѓу поставување на дијагноза (15) и после операција (30).

Според индексот на динамика, класата III покажува тенденција на опаѓање при распределбата по класи при иницијалните симптоми (8) и постоперативно (5) за 37.5%, и за 80.0% помеѓу поставување на дијагноза (25) и постоперативно (5).

Слика 1



3.5.2. Исход од лекувањето кај неоперирани пациенти

Од 69 пациенти кои не се оперирани, по спроведениот медикаментозен третман, најголем дел припаѓаат на II класа, односно 42 (60,9%). 15 (21,7%) од нив припаѓаат на I класа, 4 (5,8%) припаѓаат на III класа, 6 (8,7%) припаѓаат на IV класа. Кај неоперираниите пациенти класата 0 (без симптоми на болеста) се регистрира кај 2 (2,9%) пациенти (таб. и граф.18а).

Разликата на процентуалната застапеност која се регистрира помеѓу класата II наспроти I, III, IV и 0 е статистички сигнификантна за $p < 0.05$.

Од 6 пациенти кои припаѓаат на класата IV кај неоперираниите пациенти - 5 имаат летален исход при мијастенична криза, или компликации настанати од неа.

3.5.3. Исход од лекувањето кај вкупен број пациенти

Табела бр. 19 Исход од сите применети терапевтски модалитети за вкупен број на пациенти

исход	вкупно		оперирани		неоперирани + непознати	
	n	%	n	%	n	%
ремисија без симптоми/без терапија	6	4.7	4	7.5	2	2.8
подобрување	70	55.1	42	79.2	28	37.8
без промена	39	30.7	7	13.2	32	43.2
влошување	9	7.1			9	12.2
недостасува(непознато)	3	2.4			3	4
вкупно	127	100	53	100	74	100

Исходот од лекувањето кај најголем дел од пациентите - 70 (55,1%) е со подобрување, 39 (30,7%) се без промени, кај 9 (7,1%) болеста е во прогресија, при што доаѓа до влошување, а кај 6 (4,7%) не се регистрираат симптоми, тие се во ремисија, без потреба од терапија (таб./граф. 19).

Исходот кај 32 (43,2%) од неоперираниите пациенти е без промени, кај 28 (37,8%) има подобрување, кај 9 (12,2%) се регистрира влошување, а двајца (2,8%) пациенти се во ремисија, т.е. не се регистрираат симптоми. Помеѓу регистрираните модули: без промени и подобрување во однос на останатите два модули, разликата на процентуалната застапеност е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.000$) (таб./граф. 19).

По тимектомијата кај 45 (85%) од пациентите е регистрирано клиничко подобрување, а без подобрување се 8 (15%).

Кај 2 пациенти со хистолошки наод за перзистентен тимус, 4 со наод за атрофија со масна дегенерација, и еден со тимусна циста; кај сите се регистрира 100.0% подобрување, т.е. нема влошени пациенти со овие хистопатолошки наоди.

Кај пациентите со хистолошки наод за тимусна хиперплазија-подобрување се регистрира кај 32 (82.1%), а без подобрување/непроменета состојба се 7 (17.9%) од пациентите; разликата на процентуалната застапеност е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.0000$).

Кај пациентите со тимом подобрување се регистрира кај 6 (85.7%) од 7; разликата на процентуалната застапеност е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.0076$).

Не се регистрира статистички сигнификантна зависност помеѓу хистолошкиот наод и исходот кај оперираните пациенти (Pearson Chi-square: 1.49595, $p = .827359$).

Во групата на неоперирани пациенти, кај 9 (12,2%) настапило влошување, а кај 5 (55,6%) од нив се регистрира летален исход или 3,9% од вкупниот број на пациентите со МГ.

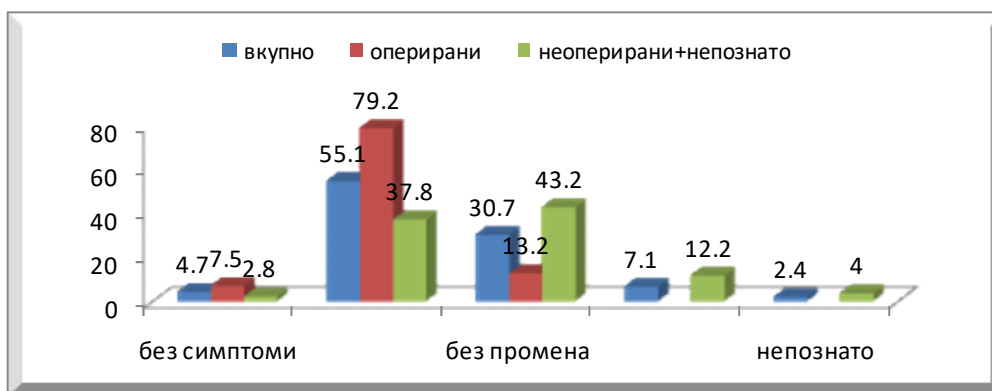
Сите смртни исходи се кај пациенти постари од 70 год. Просечната возраст изнесува $74,6 \pm 2.6$ год., (мин 70, а макс 76 год.).

Исходот кај оперираните пациенти кај најголем процент, односно кај 42 (79,2%) е со подобрување, кај 7 (13,2%) не се регистрираат промени, а 4 (7.5%) се без симптоми; разликата на процентуалната застапеност е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.0000$) (таб./граф. 19).

Во оваа распределба според исходот во вкупниот број се регистрираат 6 (4,7%) пациенти без симптоми, и без потреба од медикаментозен третман, а такви нема во распределбата при иницијалната манифестација и при дијагнозата на болеста. Заедно со пациентите кај кои е регистрирано подобрување, може да се смета дека бројот на подобвени е 76 (59,8%).

Кај 30 (40,6%) од неоперираните пациенти и 46 (86,7%) од оперираните пациенти е регистрирано подобрување на болеста.

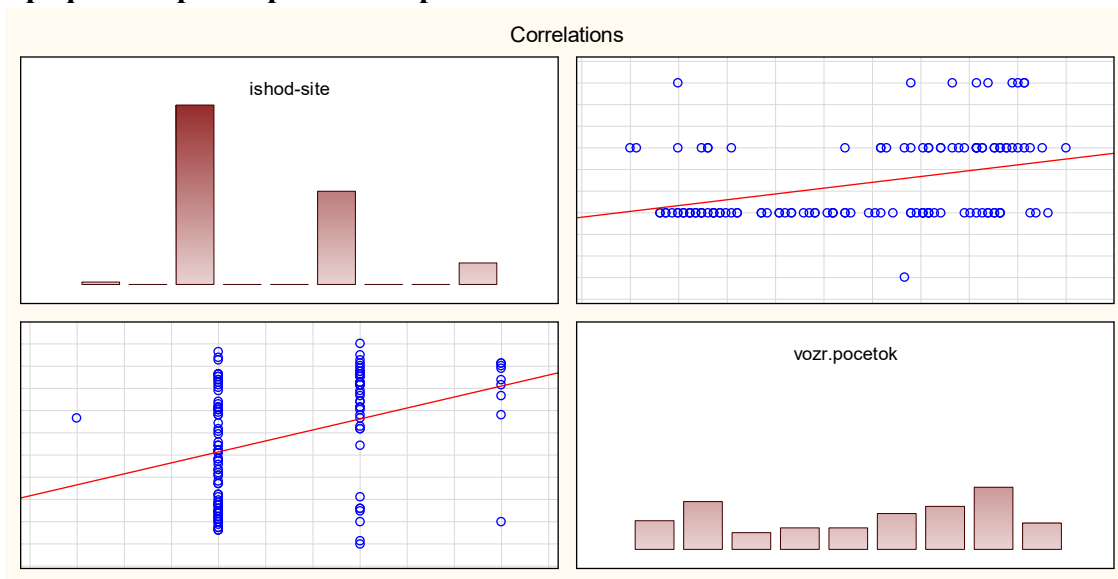
Графикон бр.19 Исход од сите применети терапевтски модалитети кај вкупен број на пациенти



Се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу распределбата по класи по тимектомијата со постоперативниот исход - Pearson Chi-square: 22.4674, $p=.000052$.

Се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу класите по медикаментозниот третман и исходот кај неоперираниите пациенти - Pearson Chi-square: 75.0833, $p=.000000$.

Графикон бр 20 Приказ на Spearman Rank Order Correlations



Според Spearman Rank Order Correlations (0.389600) се регистрира умерена статистички позитивна корелација помеѓу исходот и возраста при иницијалните симптоми на болеста (граф. 20).

Нема статистички сигнификантна поврзаност помеѓу припадност на возрастните групи (со ран, одн. доцен почеток) и исходот кај оперираните пациенти (Pearson Chi-square: 10.7424, $df=6$, $p=.096672$).

Нема статистички сигнификантна поврзаност помеѓу полот и исходот кај оперираните пациенти (Pearson Chi-square: 2.06758, $df=2$, $p=.355656$).

4. ДИСКУСИЈА

4.1. Демографски податоци

Бимодалната дистрибуција според полот и возраста е универзално идентификувано обележје на болеста и е потврдена и во студијата.

Процентуалната застапеност на половите варира според различни студии, но се забележува дека болеста е 2 до 3 пати почеста кај женскиот пол. Дистрибуцијата на МГ по пол е цврсто поврзана со нејзината дистрибуција по возраст. Кај жените првиот врв е во 2-рата и 3-тата деценија од животот, во кои разликата на застапеноста на половите во заболената популација може да биде и во однос 7:1. Другиот врв се забележува во седмата и осмата деценија од животот, во кои застапеноста на половите во заболената популација е скоро подеднаква ^(26,28,35).

Во вкупниот број на пациенти вклучени во студијата со статистичка сигнификантност е потврдена поголемата застапеност на пациенти од женски во однос на пациенти од машки пол во однос 1,76:1, а женскиот пол е позастапен и во групите на неоперирани и оперирани пациенти (таб./граф. 1).

Просечната возраст на пациентите од машки пол е повисока од таа кај пациентите од женски пол и за вкупниот број на пациенти, како и во групите на неоперирани и оперирани пациенти (таб./граф. 2, таб. 3).

Сличен приказ дава и распределбата на пациентите според припадност на возрастни групи: во групата на тимектомирани најзастапени се пациентите во втората, третата, а потоа во шестата деценија од животот, и повеќето се од женски пол; во групата на нетимектомирани најзастапени се пациентите во шестата, седмата и осмата деценија, каде повторно жените се позастапени, но разликата е помала во однос на другата група (односот на половите е скоро еднаков) (таб. 4).

Причините за бимодалната дистрибуција според возраст кај жените не се сосем јасни, но веројатно треба да се бараат во патогенетската хетерогеност, одн. влијанието на различните патогенетски фактори во различни периоди од животот ^(25,29,36,39,40).

Анализирањето на податоците за возраста на почетокот на болеста е предмет на многу студии и јасно покажува пораст на бројот на нови случаи кај повозрасната заболена популација, т.е. пораст на инциденцата на МГ со доцен почеток. Според некои студии оваа група на болни на годишно ниво е застапена со една третина кај новодијагностицираните случаи. Толкувањето е дека ваквиот тренд е последица на зголемената очекувана должина на животот, кај пациентите всушност со ран почеток на болеста, нејзино пролонгирано траење, и/или покасно откривање, како и подобра, побрза дијагностика и размислување за болеста ^(31,32,34,38,174,229-231).

Според студијата на Compston et al. од 1980 год., доцниот почеток на болеста се поврзува со различна HLA припадност, како и со различно влијание на факторите на околината.

Според денешните сфаќања ваквиот тренд на поделба на ран и доцен почеток, се должи на хетерогеноста на болеста во зависност од возраста кога започнува, и на специфичните обележја: клинички, имунолошки, хистолошки, како и на различниот одговор на лекувањето ^(52,232).

Во анализата на ваквата возрасна распределба во студијата и кај пациентите со МГ со ран почеток, под 50 год. возраст, доминира женскиот пол, а кај пациентите со МГ со доцен почеток скоро е еднаква застапеноста на половите (таб./граф. бр. 5).

4.2. Клиничка презентација

Окуларната форма се смета за иницијална и поблага клиничка манифестација на болеста, која кај повеќето од болните напредува и се надополнува со други симптоми преминувајќи во генерализирана форма ^(119,127).

Максималната клиничка манифестација болеста ја достигнува во третата година од почетокот.

Слабоста може да зафати и било кој од напречно пругастите мускули: скелетните - слабост на екстремитетите, која е почесто проксимална; слабост на екстензорите на вратот, слабост на респираторните мускули; булбарните мускули со потешкотии во голтањето, говорот, цваќањето, слабост на фацијалните мускули ^(128-130,233,234).

Просечното поминато време од појавата на првите симптоми до поставувањето на дијагнозата на болеста во студијата изнесува $11,9 \pm 14,3$ месеци (таб./граф. 7).

За клиничката манифестација, како и за прикажување на интензитетот и екстензитетот на болеста се користат класификациони системи и скали кои ја квантифицираат и градуираат слабоста и заморливоста на засегнатите мускули во сите фази, при првите симптоми, дијагнозата, како и при следење и евалуација на резултатите од лекувањето ⁽¹⁵²⁻¹⁵⁴⁾.

Во студијата е користена модифицираната Osserman-ова класификација бидејќи истата е најапликативна на структурата на пациентите низ периодот во кој се следени ⁽¹⁵⁶⁾.

Во согласност со досега изнесените податоци од литературата се и резултатите добиени во нашиот примерок според дистрибуцијата и интензитетот на симптомите: при почетокот на болеста најголемиот дел-78% од пациентите припаѓаат на II и I класа според Osserman-овата класификација (таб./граф.7).

Просечното време до генерализација изнесува 10,9 месеци.

При дијагнозата на болеста, и со нејзината еволуција - веќе 87,4% од пациентите манифестираат генерализирана форма на болеста, а 12,6% остануваат со окуларна форма на болеста (една третина од тие каде окуларните симптоми биле иницијална манифестација на болеста) (таб. 8).

4.3. Дијагноза

4.3.1. Имунолошки тестови: специфични антитела

Автоантителата се сензитивни и специфични дијагностички маркери и патогени фактори, и претставуваат инструмент за субгрупирање на болните со МГ, како и предуслов за коректна дијагноза и оптимално лекување^(73,113).

Улогата на antiAChRat во патогенезата на болеста е дефинитивно докажана, а нивното присуство е еден од дијагностичките критериуми за стекната автоимуна МГ, иако корелацијата помеѓу тежината на клиничката слика и концентрацијата на антителата не е застапена кај сите пациенти, и сè уште е предмет на дебата^(36,235).

На концентрацијата на антителата во серумот можат да влијаат повеќе фактори: фазата на болеста - при иницијалните тестови, на почетокот на болеста може да се негативни; типот на техниките, т.е. методите на нивно одредување кои се употребуваат (техниката која е најчесто употребувана за одредување на нивното присуство е RIA –лабораторијата во која најчесто се работени ја користи оваа метода), кај дел од пациентите и во напредната фаза каде што се негативни, можеби треба да се применат посензитивни тестови; дали е веќе започната имуносупресивна терапија, со оглед на тоа што истата значително може да влијае на висината на концентрацијата на антителата.

Во студијата резултати од имунолошки тестови се добиени кај 49,6% пациенти. Висината на титарот на антителата кои се изработени не покажува поврзаност со клиничката презентација при дијагнозата на болеста, т.е. не се регистрира статистички сигнификантна поврзаност на antiAChRat, antiMuSKat, титинските и антителата кон напречно пругастите мускули со клиничката слика кај пациентите со МГ.

Иако само половина и од вкупниот број, и од групата на оперирани пациенти имаат изработени antiAChRat, добиените вредности, како и возрасната и половата застапеност се во склад со презентираниите во литературата. Во понатамошниот тек на болеста и лекувањето влијаат на одлуката за тимектомија, и кај дел од пациентите се поврзани со хистопатолошките наоди.

Кај поголем дел од пациентите со МГ со присуство на antiAChRat, тимусот покажува структурни и функционални промени: тумор (тимом) или наод на герминални центри, кои содржат голем број на Б клетки (фоликуларна хиперплазија). Кај МГ со ран почеток фоликуларната хиперплазија е многу чест наод, додека кај МГ со доцен почеток почесто одошто кај помладата група, се среќаваат тимомите. Овие морфолошки промени на тимусот се асоцирани со серопозитивната-antiAChRat МГ^(91,102,111,112,113).

Стектатата автоимуна МГ со ран почеток е застапена кај околу 65% од пациентите, и во оваа група на заболени постои апсолутна преминација на женскиот пол, и често присуство и на други автоимуни болести^(141,142).

За разлика од ова, во групата со доцен почеток, по 50 год., постои приближно подеднаква застапеност на обата пола, а тимусот е најчесто атрофичен, поретко туморски

изменет (тимом). Концентрацијата на antiAChRat е обично пониска, а антитела кон другите антигени на НМС, како што се титин или рапсин може да се детектираат кај околу половината од болните ^(112,236).

Во последните десетина години покажано е дека antiMuSKat се наоѓаат кај 30-70% од пациентите кои се негативни за antiAChRat со генерализирана форма на МГ.

MuSK МГ има специфичности во однос на повеќе обележја, како генетската predisпозиција, влијанието на факторите на околината, клиничката манифестација и одговорот на терапија. Во групата на пациенти со MuSK МГ изразена е преминација на женскиот пол (7,5:1), а почетокот на болеста кај поголемиот дел е пред 40 год. од животот. Во однос на клиничката манифестација на болеста MuSK МГ се карактеризира генерално со потешка клиничка слика и со почеста појава на мијастенична криза, често со атрофија на засегнатите мускули, додека најблагата форма на болеста со афекција само на окуларните мускули е исклучително ретка ^(73,91).

AntiMuSKat се изработени кај 28, односно 4% од пациентите; со зголемени концентрации се кај 5,6% од примероците, а сите се негативни за antiAChRat (таб./граф. бр.10).

Кај тимектомираните пациенти antiMuSKat се позитивни кај двајца пациенти од женски пол, а иницијалните симптоми се јавуваат на 45, одн. 46 год. возраст (МГ со ран почеток), булбарни симптоми доминираат при иницијалната клиничката презентација, а според хистолошкиот наод се со тимусна атрофија, одн. тимусна хиперплазија.

Кај пациенти со вакви клинички карактеристики, не се препорачува тимектомија или, во најдобар случај, таа е предмет на дискусија.

И покрај тоа што се работи за мал примерок, а овде тимектомијата претходи на одредувањето антитела, кај едната пациентка антителата се направени подоцна (од немедицински причини), а кај втората бидејќи наодот од КТ на медијастинумот бил суспектен за тимом; сепак клиничката презентација и кај двете одговара на публикуваните описи за овој подтип на болеста ⁽²³⁷⁻²⁴²⁾.

Присуството на ЛФХ кај позитивни пациенти со antiMuSKat може да се објасни со несоодветна дефиниција на истата. За дијагноза на ЛФХ неопходен е наод на герминални центри и Hassal-ови корпускули, додека дифузните Т и Б клеточни инфилтрати се дефинирани како одделен наод. Во тимусите на позитивните antiMuSKat пациенти нема лимфоидни фоликули со герминални центри, но има дифузни Т и Б клеточни инфилтрати и во периваскуларните простори мал број на лимфоцити. Ваквите наоди, заедно со отсуството на поволен исход од тимектомијата, се аргумент против улогата на тимусот во презентацијата на антигените и продукцијата на антителата кај оваа подгрупа на пациенти и се разликуваат од толкувањата за улогата на тимусот кај antiAChRat МГ ^(238,239,244-246).

Тимусните промени кај оваа група се слични на оние кај нормалното стареење, и кај оваа подгрупа повеќе може да е застапена тимусната атрофија, како што е и кај едната од пациентките.

ЛФХ кај MuSK позитивни пациенти е помалку опишана во публикувани студии (6,73,238,239).

MuSK МГ е специфичен клинички фенотип и лекувањето има свои особености, го карактеризира специфичен одговор на ChEI (инхибитор на холинестераза), често недоволен или отсутен. Само 30% од пациентите со antiMuSKat МГ имаат подобрување на симптомите при примена на антихолинестеразни медикаменти и тоа обично со пониски дози на овие лекови во споредба со пациентите со antiAChRat МГ (73).

Повеќето од публикуваните трудови не известуваат за корист од тимектомијата кај antiMuSKat позитивните пациенти, но има и такви резултати во кои се постигнати подобрување и ремисија кај повеќе од половината од пациентите (73,238,239).

Пациентката кај која хистолошкиот наод е тимусна атрофија, е со нестабилна болест, и покрај континуирана комбинирана имуносупресивна терапија и ChEI, со чести хоспитализации и модификации на дозите, а втората со тимусна хиперплазија, е со истата терапија, но со постепено, но значајно намалување на дозите и на ChEI и кортикостероидите, а клинички со минимален интензитет на мијастеничните симптоми.

Во серумите на пациентите кои се позитивни на antiAChRat, се детектираат и т.н. антистријатални антитела: кон титин и кон RyR-ријанодински рецептор.

Антистријаталните антитела се насочени кон контрактилните елементи на напречно пругастите мускули, се врзуваат за скелетните мускули и делови од ткивото на срцевиот мускул.

Патофизиолошкото значење е што укажуваат на различни антимукулни имунолошки одговори (247), а клиничкото е дека овие антитела се сензитивен маркер за тимом. Се детектираат кај повеќе од 90% од пациентите со тимом, и кај една третина од пациентите со тимом, а кои немаат МГ; почести се кај повозрасните пациенти и кај оние со потешка форма на болеста (248,249,250).

Бројот на пациенти во студијата со антистријатални антитела е мал, но од клинички аспект е важен во однос на почетокот на болеста (доминира МГ со доцен почеток), интензитетот на симптомите (тешка генерализирана форма на болеста, со изразени булбарни симптоми), што во голем дел одговара на согледувањата во литературата (таб. 11 и 12).

4.4. Лекување

4.4.1. Медикаментозен третман

Лекувањето на болеста зависи од нејзината клиничка манифестација.

Како и во секојдневната пракса, и во студијата лекувањето на сите пациенти е според публикуваните препораки^(89,197,198,199,200,201).

Неоперирани пациенти се лекувани со конзервативен, медикаментозен третман: симптоматски, инхибитори на холинестразата-ChEI, и со имуносупресивна терапија со кортикостероиди и цитостатици.

Сите оперирани пациенти се лекувани и со медикаментозен третман, како и неоперирани (таб./граф. 13).

ChEI се широко употребувани, и се најкорисни како иницијална терапија кај новодијагностицирани пациенти со МГ, но и како долготраен третман на благи форми на болеста⁽¹⁸⁶⁾.

Нема плацебо контролирани рандомизирани студии за овие лекови, но публикуваните серии и секојдневното клиничко искуство покажуваат објективен и забележителен клинички ефект (Class IV evidence); според тоа тие се препорачуваат како прволиниска терапија за сите форми на МГ (Class IV, good practise point)⁽¹⁹⁷⁾.

Нивната употреба треба да биде со внимание кај пациенти со MuSK МГ, кои често покажуваат хиперсензитивност кон ацетилхолин^(186,187).

Оптималната доза е баланс помеѓу клиничкото подобрување и несаканите ефекти кои може да варираат во текот на лекувањето, и при комбинации со други лекови.

Само 4,7% од пациентите се лекувани само со симптоматска терапија со ChEI-pyridostigmin bromide.

ChEI се ефикасни на почетокот или кај поблагите форми на болеста, заради сè уште доволен број на AChR, а во текот на следните месеци, потребни се повисоки дози за да се постигне истиот ефект, но како болеста се развива и напредува, ефектот се намалува дури и при максимална доза.

Окуларната МГ често се смета за поблага форма отколку генерализираната МГ, но сепак птозата и диплопиите имаат одраз на дневните активности и влијание на квалитетот на животот, па според тоа монотерапијата со ChEI е со ограничено и со сè покусо траење на ефектот на подобрување^(252,253).

Симтоматската терапија не влијае на имунолошката генеза на болеста, и употреба на овие лекови носи ризик од препознавање на прогресијата на веќе започната болест, дури и овозможувајќи го феноменот на проширување на епитопите-специфичните антитела кои се врзуваат за алфа субединицата на завршниот регион на моторната плоча. Тие може да го прошираат својот афинитет и да се врзуваат и за бета или гама подединиците на AChR, што значи дека имунолошкиот одговор се шири и кон други антигени региони (епитопи) на целниот антиген^(236,250).

Кај пациентите со МГ кај кои не се постигнува задоволувачки функционален ефект само со симптоматската терапија, се препорачува започнување со имуносупресивна терапија, кај која и ефектите од лекувањето и несаканите дејства се дозно зависни, па неопходно е одредувањето на оптимална доза за секој пациент посебно ⁽²⁵²⁾.

Според различни студии за ефикасноста на лекувањето на окуларна МГ, стапките на ефикасност на холинестеразниот инхибитор се движат од 6,9 и 17,2% за птоза и 56 и 76,7% за диплоиите, а со кортикостероиден третман (prednisolon) ефикасноста е до 73,5, одн 75,5% за диплоии и до 90% за уни или билатерална птоза.

3,1% од пациентите се лекувани само со кортикостероидна терапија, а со комбинација од ChEI - pyridostigmin bromide и КС, со МР (methylprednisolon) се лекувани најголем дел, односно 48,8% од вкупниот број пациенти: 60,8% од неоперираниите и 32,1% од оперираниите пациенти (таб./граф. 13).

Според препораките, најчесто применувана дневна доза во студијата е 1 mg/kg т.т./ден, и се движи 60 - 80 mg/ден, со парентерална или орална апликација. Кај дел од пациентите со брзо и интензивно влошување на симптомите на болеста, и при мијастенична криза се користени и дози од 120 mg/ден во тек 4 - 6 дена, а потоа индивидуално постепено намалување за 10 - 20 mg на 7 - 10 дена во следните 6 недели до 2 месеци, со дози на одржување до 6 месеци, во зависност од постигнатиот тераписки одговор или времето на воведување на цитостатикот.

Повеќе студии ја разгледуваат висината на дозите на кортикостероиди (КС) кои би требале да бидат оптимални и да доведат до посакуваниот ефект и кај окуларната и кај генерализираната форма на болеста ^(204,225,254,255,256).

Употребата на високи дози-пулсна терапија со КС од 500-1000 mg i.v. Methylprednisolon во тек на 3 дена (но може да се продолжи со уште две доколку ефектот е недоволен) кај окуларна МГ дава можност за брзо (во тек на еден месец) постигнување ремисија наспроти вообичаен неколкумесечен интервал на терапија со орални КС, и пролонгиран ризик за несакани реакции.

Слично и кај генерализираната форма употребата на високи дози на МР е опишана во две студии со парентерална апликација од 2000 mg/ден во тек на 5 во едната, одн. 2 дена во другата студија, без сигнификантно влошување на слабоста, со задоволителен ефект во просек по 3 дена од почетокот.

Ваквиот режим на лекување е побезбеден кога се спроведува за генерализирана МГ. КС се т.н. прва линија во лекувањето на болеста кај генерализираната форма ^(204,257,258).

Голем број студии во минатото, но и актуелни студии ги презентираат искуствата од различни начини на дозирање при започнувањето на лекувањето: администрација на високи дози од 100 mg секој втор ден, а потоа постепена редукција на дозите од вториот до осмиот месец, за 10%; почеток со релативно ниска доза 15 - 25 mg секој втор ден и зголемување за 12,5 mg секој шести ден до максимум доза од 100 mg ^(204,205,259,260).

Најчесто почетната препорачана доза е 0,75 - 1,0 mg/kg на ден, со можност за постепено зголемување, и дозирање секој втор ден за кое се смета дека ги намалува несаканите ефекти и е во препораките за лекување.

КС ја подобруваат мускулната сила кај сите подтипови на болеста. Ефектот станува манифестен по 2 - 6 недели, и побрз е од другите видови на имunosупресивни лекови (261,262).

Во обсервациони студии, ремисија или значително подобрување е забележано кај 70 - 80% од пациентите со МГ лекувани со орални КС, обично prednisolon (class IV evidence), но ефикасноста досега не е тестирана, испитувана во двојно-слепи, плацебо контролирани студии (197,206).

При примената на високи дози на КС како очекуван проблем е иницијалното влошување на слабоста, кое во просек настапува 4-8 дена од почетокот на лекувањето, а се објаснува со инхибицијата на невромускулната трансмисија која корелира со плазматските нивоа на МР. За избегнување на овој ефект, попрепорачливо е да се почне со пониски дози, а кога ќе се достигне оптимално подобрување, да следи постепено намалување на дозата, и одржување со најниската доза неопходна за максимален ефект. Доколку мускулната сила флукуира во деновите кога се прима, одн. не се прима лекот, ниски дози (5 – 10 mg) се додаваат во деновите кои претходно биле без лек (262,263).

При мијастенична криза - тешка витално загрозувачка егзацербација на болеста, со респираторна инсуфициенција, се препорачува започнување со високи дози секој ден паралелно со избран брз имуномодулаторен третман (ИВИГ или ПФ) за да се надмине привременото влошување, а потоа во ремисија, обично по 4 - 16 недели, дозите постепено се намалуваат до минимум ефикасна доза алтернативно (секој втор ден) (good practice point) (197).

По високите парентерални дози, лекувањето вообичаено се продолжува со орален кортикостероиден третман, со намалување на дозите и одржување.

Пациентите со окуларна МГ често имаат добар одговор (10 – 30 mg секој втор ден) само со кортикостероидна терапија.

КС интерферираат со инфламаторната и имунолошката дисфункција кои го оштетуваат AChR и НМС. Иако големи дози на КС можат да ја блокираат невромускулната трансмисија и да предизвикаат слабост, добрата страна е што ја зголемуваат синтезата на AChR и ја подобруваат организацијата на постсинаптичката мембрана (264,265).

Доколку кортикостероидната супресија на процесот на деструкција на рецепторите започне пред да стане изразена мускулната слабост, значителен број на постсинаптички AChR може да бидат сочувани (206,262,263).

Целта на имуномодулацијата и имunosупресијата е да ја спречат детериорацијата на окуларната МГ во генерализирана, или да ја ублажат или одложат прогресијата во повисок степен на генерализираната форма, и доколку порано се воведат, во првите 18 месеци од почетокот на болеста, шансите да успее се поголеми (266-268).

Другите имунолошки терапевски пристапи кои се применети кај пациентите во студијата се состојат во употребата на имunosупресиви-цитостатици на ист начин и кај окуларната, но повеќе кај генерализирана МГ.

44,1% од вкупниот број пациенти се лекувани со комбиниран медикаментозен третман-симптоматска и имunosупресивна терапија со КС и цитостатици; 64.2% од оперираните и 31.9% од неоперираните пациенти (таб./граф.13).

Раководени од препораките за лекување, од цитостатиците најупотребуван во студијата е azathioprine (Aza), дозиран од 50 до 150 - 200 mg/ден, а кај помал број пациенти mofetil mycophenolate (MMF) во доза од 1 g/ден.

Според досегашните искуства, Aza е ефикасен лек за сите подтипови на МГ, а дозата од 2 – 3 mg/kg се смета за најефикасна во комбинација со КС.

Имunosупресија со Aza, комбиниран со МР, сигнификантно го редуцира (12% споредено со 64% за тие со имunosупресивен третман) развојот или прогресијата на генерализирана МГ ^(261,269,270).

Оваа комбинација е најчесто препорачана како третман од прв избор за лекување на генерализирана МГ кај која е неопходна имunosупресија, поефикасна е отколку само со кортикостероиди, и е со помалку несакани ефекти. Комбинацијата од Aza и КС е ефикасна скоро кај сите пациенти со МГ. Забележливо подобрување со Aza е забележано кај 70-90% од пациентите. Според клиничките искуства ефектот се манифестира по 6-12 месеци, и може дозата дополнително да се зголемува во следните 1-2 години. Ова ја прави комбинацијата погодна, и овозможува да се намали дозата на КС кога ефектот на цитостатикот ќе биде воспоставен. ⁽²⁰⁷⁻²⁰⁹⁾.

Неопходно е следење заради ризикот од леукопенија и хепатотоксичниот ефект, посебно во првите месеци од лекувањето. Долготрајното лекување е безбедно и ефикасно и за млади индивидуи.

Повеќето препораки кои произлегуваат од ретроспективните студии и клиничкото искуство го препорачуваат MMF за блага и умерена МГ доколку иницијалната имunosупресивна терапија не го постигнала очекуваниот ефект, често заедно со КС (class III, class IV evidence), но не и како прволиниска терапија (Class II evidence) ^(108,210,271-274).

4.4.2. Брз имуномодулаторен третман

Во категоријата на имуномодулаторна антиген неспецифична терапија со краткотрајно дејство се интравенските имуноглобулини (ИВИГ) и плазмаферезата (ПФ) ^(187,197).

Во студијата само еден пациент - 0,8% со постоперативно влошување и со хистопатолошки наод за малигнен тимом, е лекуван со ИВИГ (таб./граф.13). Применетата доза е 2 g/kg телесна тежина, поделено во тек на 5 дена, по 400 mg/kg/ден, со поволен исход во тек на 7 - 10 дена ^(194,197).

ИВИГ се прифатени како опција за лекување на МГ врз основа на резултатите од рандомизираните контролирани студии кои покажуваат споредбена ефикасност во однос на плазмаферезата, како и двојно слепа плацебо-контролирана студија при влошување на слабоста која покажува дека ИВИГ доведуваат до брзо подобрување на мускулната сила, посебно кај пациентите со умерена до тешка МГ, при влошување на мијастеничните симптоми, додека кај пациенти со блага форма на болеста ефектот е умерен. Значењето на оваа студија е не само во тоа што ја потврдува ефикасноста на ИВИГ, туку и во дефинирањето на подгрупа на пациенти кај кои не се препорачува - пациенти со благи симптоми или со само окуларна слабост ^(189,194-196).

ИВИГ имаат големо значење како терапија на одржување кај пациентите со рефракторна МГ, кај кои и покрај претходно применетите терапевски постапки, изостанува очекуваниот одговор, или кај оние пациенти кај кои имуносупресивните лекови се релативно контраиндицирани ^(188,192).

Според публикуваните студии, при употребата на ИВИГ во лекувањето на МГ, позитивен ефект се постигнува кај 78% од пациентите, но треба да се истакне дека поголемиот дел паралелно се лекувани и со имуносупресивна и симптоматска терапија, што донекаде и ја отежнува проценката на ефектот на ИВИГ. Но, кај сите пациенти кои претходно примале друга терапија, а изостанал посакуваниот, очекуваниот терапевски одговор, подобрувањето по апликацијата на ИВИГ е јасен показател за нивната ефикасност ^(275,276).

Примарниот ефект постигнат со дозата на 2 g/kg за 5 дена може да биде доволен, но кај одредени пациенти заради одржување на стабилна состојба е потребно да се продолжи со долготрајно лекување ^(188,192).

По започнувањето на лекувањето со ИВИГ првите знаци на подобрување се регистрираат обично по 4,3 дена, максималниот ефект по 8,2 дена, и овој ефект просечно се продолжува на период од околу просечно 106,6 дена. Arsura и сор. известуваат за непосреден ефект на овој вид лекување кај 73%, а Schuchardt и сор. кај 76% ^(192,275,276).

Според презентираниот студијата на Лаврниќ и сор. непосредното подобрување во тек на еден месец од почетокот на лекувањето е забележано кај 77,3%, а продолжувањето со долготраен третман - еднаш месечно во тек на една година доведува до подобрување дури кај 88,7% од болните ⁽²⁷⁷⁾.

Клинички контролирани студии со примена на ИВИГ се ретки, и во нив најчесто предмет е споредувањето на ефикасноста на лекувањето во однос на третманот со плазмафереза (ПФ), при што не е забележана значителна разлика. (class I evidence) (level A recommendation) ⁽¹⁹⁷⁾.

Во студијата кај 11% од пациентите при влошување на интензитетот на симптомите, мијастенична криза или при подготовка за тимектомија, направена е ПФ; неоперирани 4,3% и 20,8% оперирани пациенти (таб./граф.13).

Спроведени се циклуси од 4-6 третмани, преку еден ден, а терапевскиот ефект се манифестира по вториот третман. Факторите кои предвидуваат подобар клинички одговор

се генерализирана МГ, отсуство на тимом, МГ со ран почеток, и одстранување на голем дел од циркулирачките антитела. Подобрувањето ретко перзистира повеќе од 4-6 недели. Доколку болеста уште на почетокот се манифестира со тешка генерализирана клиничка слика, која се заканува да премине во мијастенична криза, по примената на ПФ, се продолжува со имуносупресивна терапија. Но, доколку дојде до влошување и покрај употребата на имуносупресивна терапија, паралелно со ПФ може да продолжи истата, како што е направено и кај најголемиот дел од пациентите во студијата кај кои е донесена одлука за овој вид на брз имуномодулаторен третман ⁽²⁸⁰⁾.

Изборот помеѓу ПФ и ИВИГ зависи од индивидуалните карактеристики и фактори на пациентите (ПФ не треба да се употребува при сепса, а ИВИГ не треба да се употребуваат кај пациенти со нарушена функција на бубрезите), како и од можностите за нивно користење (услови, технички можности - достапност на апаратура и чинење).

ПФ и ИВИГ веројатно се еднакво ефикасни во лекувањето на тешка генерализирана МГ, а ПФ е поефикасна отколку ИВИГ кај МГ со anti MuSKat.

Заедничко за двете методи е дека обезбедуваат бенефит кој е од витално значење за пациентите и опаѓањето на стапката на морталитетот од болеста во последните децении делумно се должи на нивната употреба. Сепак, тие се скапи и непрактични за долготрајно лекување заради привремениот и преоден имуномодулаторен ефект, а не долгорочен имуносупресивен, каков што е неопходен за постигнување на долготрајна ремисија на имунолошкиот процес ^(278,279).

Заради нивната евидентна и неоспорна корист во исклучителни и тешки ситуации, како бременост, тие се имплементирани и во најновите препораки, а се применети во студијата кај 3 пациентки кои забременија и се породиија во текот на лекувањето на болеста, сите со веќе претходно направена тимектомија ^(139,181,197,281).

Кај едната болна непосредно по породувањето, а кај втората неколку месеци подоцна (заради прекин на имуносупресивната терапија) се случија мијастенични кризи, при што беше применета ПФ, со 4 третмани преку еден ден, со брзо стабилизирање на болеста.

Кај едната од овие пациентки, каде кризата се случи непосредно по породувањето, новороденчето манифестираше транзиторна неонатална МГ, со продолжен престој во интензивна нега на Клиниката за детски болести, со респираторна поддршка и третман со КС и ChEI (педијатриски дози на лековите, прилагодени на возраста и телесната тежина) ^(181,282,283).

Третата пациентка веќе беше во ремисија со ниски дози само на ChEI (до 120mg/ден) при што и бременоста и породувањето беа со уреден тек ⁽²⁸⁴⁾.

Бременоста не мора да влијае на МГ, и нема поголемо зголемување на ризикот за поинтензивно влошување или мијастенична криза. Во текот на првите недели и месеци по породувањето, благо се зголемува ризикот за влошување на симптомите, воглавно заради стресот и новонастанатите потреби ⁽¹³⁹⁾.

ChEI и КС се сметаат за безбеден третман во бременоста бидејќи не го зголемуваат ризикот од фетални малформации или задоцнет фетален развој ⁽²⁸²⁾.

ПФ и ИВИГ може безбедно да се употребуваат при егзацербациите во бременоста, и при подготовката за породување^(181,197,281).

Сепак, се препорачува внимателна употреба на имуносупресивните лекови-цитостатици заради недостаток од доволно податоци за потенцијален тератоген ефект. Широко употребуван е Aza за лекување на болеста кај млади жени со antiAChRat, antiMuSKat, и LRP4 форма на болеста⁽²⁸⁵⁾. Генерално е прифатено мислењето дека овој лек има низок, ако воопшто го има, тератоген ризик⁽²⁸²⁾.

Зрачна (ирадијациона) терапија според протокол е применета кај 3 (5,7%) од оперираните пациенти, со хистопатолошки наод за малигнен тимом (таб./граф.14)^(106,286,287).

Прогнозата на тимомите повеќе е поврзана со степенот на инвазивноста на туморот отколку со цитолошката или хистолошката класификација⁽¹⁰³⁻¹⁰⁷⁾.

Рецидивите на комплетно инкапсулираните стадиум I тимомии се ретки (приближно 1,5%) и генерално е прифатено дека за комплетно отстранети инкапсулирани тимомии во стадиум I не е потребна адјувантна радиотерапија по хируршкото одстранување.

Од друга страна, рекурентноста на комплетно ресектирани инвазивни тимомии достигнува до 30%, со средно време до рецидивот 3,8 год. Дискутабилна е одлуката за ирадијациона терапија за тимом во стадиум II, и на одлуката влијае продорот кон околните структури. Пациентите кај кои има фиброзни атхезии на туморот со плеврата, или кои имаат микроскопска инвазија на плеврата (Masaoka стадиум II), имаат повисок ризик од рецидив, и од тие причини се препорачува постоперативна адјувантна радиотерапија^(288,289). Според студија на Monden и сор., 29% рецидиви се јавуваат кај туморите во стадиум II доколку не се зрачат, споредено со 8% кај оние кај кои е спроведена радиотерапија⁽²⁹⁰⁾.

Подефинирани, поконкретни се ставовите во однос на радијационата терапија, која се препорачува кај ресектираниот стадиум III.

Радијациона терапија сама, како примарен третман се препорачува кај инооперабилни, напреднати фази III и IV на болеста^(288,289).

Во отсуство на рандомизирани студии, повеќето хемотераписки студии се состојат од мултидисциплинарен приод на пациентите со тимом во напредната фаза: комбинации на радиотерапија, хемотерапија со различни типови на лекови, и/или операција може да се применуваат ефикасно со прифатливи исходи дури и во случаите на локално напреднати или метастазирани тимомии⁽¹⁰⁶⁾.

4.4.3. Тимектомија

Дури и пред да биде разјаснета улогата на тимусот кај МГ, јасно било дека т.н. тотална тимектомија е цел на оперативниот зафат.

Едно од најраните извстувања за тимектомија е кај пациент со МГ во 1912 год. од F. Sauerbruch.

Во 1939 год. A. Blalock изведува трансстернална тимектомија кај млада жена со цистичен тимом, што доведува до подобрување на симптомите на болеста, а подоцна во две серии на пациенти со и без тимом го разгледува постоперативниот исходот на лекувањето, како во однос на оперативниот зафат, така и во однос на мијастенијата, и укажува на позитивниот ефект врз текот на болеста ^(13,14).

Оттогаш се презентирани многу студии со различен број на вклучени пациенти, фази и презентација на болеста, различни методолошки пристапи, како и разлики и можности за медикаментозно лекување ⁽²²²⁾.

Со зголемување на сознанијата и искуството, тимектомијата станува еден од терписките модалитети за МГ и покрај тоа што до неодамна отсутствуваа рандомизирани проспективни студии за споредба со медикаментозен третман.

Инволвираноста на тимусот е докажана кај МГ, но степенот и механизмите се различни во зависност од хистолошките наоди, возраста на почетокот и времето од почетокот на симптомите ^(102,291,292).

Целта на тимектомијата е да ја зголеми веројатноста за побрза и поквалитетна ремисија и да овозможи редукција на долготрајна изложеност на имunosупресивна терапија ^(199,222).

Можноста да се постигне комплетна ресекција е клучниот фактор за успешен третман ^(217,293).

Комплетно отстранување се постигнува со најдобра можна визуелизација на тимусот и неговите цервикални екстензии, целокупното околно масно ткиво, почнувајќи од базата на тироидната жлезда надолу до перикардот. Перзистирањето на симптомите кај пациентите со МГ кај кои веќе е направена тимектомија се припишува на остатоци од тимус.

Кај возрасните пациенти, некомплетни трансцервикална и трансстернална ресекција се проследени од перзистирање на симптомите кои треба подоцна да се решаваат со повторна, поекстензивна операција со цел пронаѓање и отстранување на резидуалниот тимус ⁽²⁹⁴⁻²⁹⁷⁾.

Иако тоталната, комплетна тимектомија фигурира во третманот на не-тимомската МГ, оптималниот пристап кој ги балансира екстензивноста на ресекцијата, морбидитетот, прифаќањето од пациентот, и резултатите, останува контроверза и предмет на дебата.

Проценка на хирургот е изборот на оперативниот пристап кој ќе овозможи комплетно отстранување на тимусот, со најмал ризик по пациентот. Ова е посебно важно при употребата на трансцервикалниот пристап и видео-торакоскопските пристапи, нешто помалку при отворените трансстернални пристапи ^(217,318).

Во отсуство на контролирани проспективни студии кои ќе ги компарираат различните техники на тимектомија, невозможно е со сигурност да се тврди која од техниките е најсоодветна:

- а) трансцервикален пристап,
- б) видео-асистирана торакоскопска тимектомија - VATS (унилатерална или билатерална),
- в) парцијална стернотомија,
- г) комплетна стернотомија.

Во поново време е во фаза на развој и роботичка видео-асистирана торакоскопска тимектомија (robotic-aided video assisted thoroscopic thymectomy), унилатерална или билатерална ^(155,217,293,298,299-305).

Во основа бенефитот од помалку инвазивните техники со покусо време на опоравување треба да се одмерува наспроти можноста за постигнување максимална ресекција на ткиво ^(217,293).

Една мета анализа, која ја споредува VATS со медијална стернотомија во 6 студии за не-тимомска МГ, покажува покус престој во болница со VATS, помала загуба на крв, и слична ресекција на тимусното ткиво ⁽³⁰⁶⁻³⁰⁹⁾.

И покрај перцепцијата за скусена хоспитализација и помалку болка, бенефитот од овие пристапи спореден со отворените техники сè уште не е доволно добро документиран, и неопходно е внимание при анализирањето на резултатите од студиите со овие релативно нови техники за потврда дека исходите од нив се еднакви на стандардните отворени постапки.

Возрасната рамка во која се поставува прашањето за ефикасноста на тимектомијата е широка од 40 - 60 год. возраст ^(179,180,251,310).

Уште во 1966 год. е публикувана студија од Perlo и сор., на 1355 лекувани пациенти, кои се ретроспективно следени 3 децении, од кои 188 тимектомирани со не-тимомска МГ. Утврдено е дека најдобри резултати (до 89% вкупно, од кои 38% ремисија и 51% подобрување) се постигнати кај млади жени - под 40 год. возраст, со генерализирана (гр.ШБ според Osserman) не-тимомска МГ; оперативниот морталитет изнесувал 2% во последните 5 год.од студијата ⁽²⁹¹⁾.

Во клиничката пракса, спорна е и сè уште не е дефинирана поделбата според возраста на МГ со ран почеток каде тимектомијата доаѓа во предвид и МГ со доцен почеток каде во основа тимектомијата не се препорачува ^(3,108,113). Објаснувањето е дека тимусната хиперплазија е помалку застапена при почетокот на болеста на и над 40 год. возраст, а е ретка над 50 год. возраст ⁽³¹¹⁾.

Генерално, во клиничките студии распределбата според возраст обично се поставува над и под 50 год. бидејќи отприлика тука почнува да се менува односот и застапеноста меѓу половите. Денес е прифатено дека постапката е стандардна и е индицирана во сите случаи на присутен тимом (good practice point), и кај пациенти од 10-60 годишна возраст без тимом, но со клиничка слика на генерализирана МГ ⁽¹⁹⁷⁾.

Но, има известувања за успешни тимектомии и над 50 год. возраст, така што возраста при почетокот на болеста не мора да биде решавачки фактор во одлуката за тимектомија; клиничките карактеристики и имунолошкиот профил, исто така, придонесуваат во одлуката⁽³¹²⁾.

Поискусните клиничари ја препорачуваат тимектомијата за пациенти со блага или умерена генерализирана болест. Кај овие пациенти, тимектомијата треба да се направи што порано во текот на генерализацијата на болеста, во првите две години, за да се постигне очекуваниот, посакуваниот ефект^(179,180).

Пред операцијата, тешко е радиолошки да се процени тимусна хиперплазија со висок степен на прецизност, и не постојат прогностички молекуларни маркери за ефикасноста и исходот од тимектомијата⁽³¹³⁾.

КТ на белите дробови и медијастинумот е радиолошка процедура од која се очекува да ги детектира промените на тимусот кај пациентите со МГ. За тимомите според различни студии сензитивноста е помеѓу 80 - 90%^(314,315).

Кај 53 (41,7%) од пациентите вклучени во студијата врз основа на клиничката презентација, текот на болеста, терапискиот одговор, имунолошките иследувања (антитела), радиолошките иследувања, возраста и општата состојба, донесена е одлука за оперативно лекување - тимектомија.

Комплетна тимектомија со медијална стернотомија е изведена кај 51 пациент, а кај 2 пациенти е користена техниката на унилатерална видео-асистирана торакоскопска тимектомија (VATS).

Просечното поминато време од појавата на првите симптоми до тимектомијата е 22,7 месеци.

Има различни мислења за значењето и влијанието на траењето на преоперативните симптоми врз исходот на тимектомијата. Во повеќе студии е истакнато дека пократкото присуство на симптомите пред тимектомијата е поврзано со поповолни резултати од истата^(220,223,316). Спротивно, други, кои овој став не го поддржуваат, сметаат дека времетраењето на симптомите можеби и не е важен фактор за предвидување на исходот како што претходно се мислело^(298,317,318).

Ран почеток на болеста, под 50 год. возраст имаат 71,7%, а доцен почеток на болеста, над 50 год. возраст имаат 28,3% од оперираните пациенти (таб./граф. 15), и позастапени се пациентите од женски пол - 40 (75,4%).

Просечната возраст на оперираните пациенти при иницијалната манифестација на болеста е пониска од таа на неоперираните: 35,8, одн. 58,4 години (таб./граф. 16).

Очекувани, и во склад со досегашните сознанија, се хистопатолошките наоди, каде што доминира тимусната хиперплазија кај 39 (73.6%) од пациентите (таб./граф. 17). 7 (13.2%) имаат тимом: 5 малигнен тимом, по еден со микротимом, односно тимом АБ; тимусна атрофија со масна дегенерација имаат 4 (7.5%), 2 (3.8%) имаат перзистентен тимус и еден пациент (1.9%) има тимусна циста.

Во двете возрастни групи најзастапена е тимусната хиперплазија во хистопатолошкиот наод, но кај пациентите со ран почеток 81,6%, а кај пациентите со доцен почеток 53,3%.

Кај пациентите со хистолошки наод за тимом, просечната возраст на пациентите е 52,14 год.

Воочливо е дека тимомите, перзистентниот тимус и атрофија со масна дегенерација се двојно позастапени кај пациентите со доцен почеток на болеста.

Во споредба со публикуваните искуства во однос на хистопатолошките промени на тимусот, еднаква и очекувана е застапеноста на тимусната хиперплазија, но останатите наоди, иако се вклопуваат во очекуваната процентуалната застапеност, сепак се пониски од оние презентираниите. Како што е погоре наведено, можни објаснувања се големината на примерокот и поголемата застапеност на пациентите со ран почеток на МГ.

Лимфофоликуларната хиперплазија е најчеста промена на тимусот кај заболените од МГ, а посебно е честа кај болните со ран почеток на болеста - кај 2/3 од болните со antiAChRat, а поретко кај "серонегативната" мијастенија гравис (СНМГ), додека кај болни со antiMuSKat МГ е ретка^(219,222,318).

Според забележувањата, тимомот се среќава кај 10-15% од пациентите со МГ, се одликува со специфична клиничка слика во однос на дистрибуцијата и интензитетот на слабоста (на вратната, респираторната, булбарната мускулатура), со релативно помало засегање на скелетната мускулатура, во споредба со не-тимомската МГ, со слична застапеност на половите меѓу повозрасната популација (над 50 год. возраст)^(100,320).

Атрофијата на тимусот се среќава кај 17-36% од пациентите со МГ, почесто кај постарите од 50 год. Основна карактеристика на атрофичниот тимус се инволутивни промени на тимусниот паренхим кој е заменет со обилно масно ткиво. Но, неретко во ова масно ткиво може да се најдат делови на сочуван тимусен паренхим, со присуство дури и на вистински лимфоидни фоликули, Б клеточна инфилтрација, интердигитантни клетки, како и тимозин α -1 (тимусен лимфопоетичен фактор) - моќен имуностимулаторен полипептид присутен во серумот и епителијалните тимусни клетки во медијастиналното масно ткиво кој учествува во зголемената продукција на Т хелперните клетки, што може да биде од суштинско значење за активација на antiAChRat, овие забележувања потврдуваат дека дури и атрофичниот тимус може да биде вклучен во патогенезата на МГ^(101,220,311,319).

Нормално ткиво на тимусот се наоѓа кај 10-25% од заболените со стекната автоимуна МГ, а бидејќи во овој случај инволутивните промени се послабо изразени отколку кај здравите индивидуи, ваков тимус се нарекува thymus persistens.

Но, и во ваквите тимуси хистолошки е опишана проширеност на периваскуларните простори, со инфилтрација на медулата со Б лимфоцити и зголемен број на интердигитантни и миоидни клетки, што ја наметнува претпоставката дека веројатно во понатамошниот тек на болеста може да еволуираат во правец на ЛФХ⁽³¹⁹⁾.

Иако КТ се смета како главна алатка во утврдувањето на постоење на тимом, со висока сензитивност и специфичност, тимусната хиперплазија понекогаш може погрешно да се

интерпретира како тимом на КТ, додека мали тимомии со мала резолуција може да бидат пропуштени. Тимусните абнормалности може да бидат детектирани и неколку години по иницијалната негативна КТ.

Според тоа, постапката за утврдување на постоењето на потенцијален тимом треба да опфати и лабораториски испитувања: антитела кон антигени на напречно пругасти мускули (титин и RyR) кои се со слична сензитивност како и КТ за тимом кај МГ. Присуството на овие антитела кај пациенти со МГ помлади од 60 год. силно укажува на тимом, додека нивно отсуство исклучува тимом. Комбинација на повторувана КТ на предниот медијастинум и тестирање за овие антитела треба да е основа за неинвазивен скрининг за тимом ^(248,320).

84% од оперираните пациенти имаат зголемени концентрации на antiAChRat (таб./граф. 9), 66,7% се под 50 год. возраст (МГ со ран почеток), 52,4 % се жени, а 41% имаат тимусна хиперплазија.

AntiMuSKat се позитивни кај 5,6% од пациентите (таб./граф.10), од женски пол, ран почеток и со хистолошки наод за тимусна хиперплазија, одн. тимусна атрофија.

Позитивните наоди на титинските и антистријаталните антитела во малиот примерок, може да ги доведеме во врска со доцниот почеток на болеста и клиничката презентација на болеста ⁽³²⁰⁾.

Индикациите за тимектомија кај antiAChRat негативна МГ се контроверзни. Оваа група е хетерогена. Некои од пациентите имаат лажно негативни резултати заради присуство на антитела со низок афинитет кои не се детектираат со стандардните техники. Посензитивните техники овозможуваат детекција на т.н. групирани antiAChRat на површината на клетките, или на antiMuSKat, а можно е и присуство на други сè уште недетектибилни антитела. Се препорачува ретестирање, а веќе започнато лекување може да има влијание на титарот на антителата ⁽²⁴²⁾.

Една ретроспективна студија покажува сличен постоперативен тек и кај antiAChRat негативна и antiAChRat позитивна МГ при следење од најмалку три години, при што ремисија и подобрување по тимектомијата се случиле кај 57% од antiAChRat негативните и кај 51% од antiAChRat позитивните пациенти.

Резултатите од две посебни студии со позитивни antiMuSKat се: во едната не е потврден позитивниот ефект на тимектомијата кај 15 пациенти, додека заклучокот на втората е дека MuSK антителата предвидуваат сиромашен одговор на тимектомија, па според тоа тимектомијата не се препорачува кај antiMuSKat позитивни пациенти со МГ ^(238,321,322).

Тимусната патологија кај antiMuSKat позитивните пациенти е значително поретка, а тимусот најчесто одговара на тимусот кај здравите индивидуи, без лимфоидни фоликули и герминативни центри, наод што оди во прилог на претпоставката дека кај овој под-тип на болеста тимусот нема улога во индукција на болеста ^(102,311,323,324,325).

Двојно серонегативна генерализирана МГ со ран почеток, без antiAChRat и antiMuSKat, може да се третира со тимектомија исто како и серопозитивна МГ (со позитивни antiAChRat) ⁽¹⁹⁷⁾.

Во однос на возраста, генерално прифатено е мислењето и препораката дека тимектомијата е ефикасна кај не-тимомска МГ со ран почеток, околу 30 год. возраст, со +antiAChRat и тимусна хиперплазија, изведена во раните стадиуми на болеста ^(102,310,312).

Повеќе студии спроведени во изминатите две децении укажуваат на отсуството на сигнификантна корист од тимектомијата кај МГ со доцен почеток ^(29,320,326).

Romi и сор. прават споредба на клиничкиот степен кај 21 опериран и 22 неоперирани пациенти со МГ, а студијата укажува дека присуството на антистријатални антители, антитински антители, е поврзано со прогнозата на МГ со доцен почеток, а во поткрепа на ова се и опсервациите на Perlo за промените на тимусот кај повозрасните пациенти, кој е атрофичен со масна дегенерација и каде што изостанува очекуваниот поволен ефект од тимектомијата ^(292,320).

Но, презентирани се и резултати од студии според кои прогнозата на тимектомија кај МГ со доцен почеток е генерално поволна и треба да се направи кај пациентите со умерена слабост. Според студијата на Kawaguchi и сор. кај пациентите со понизок степен на класификационата скала, се чини исходот е подобар заради подобрата појдовна позиција пред операцијата, а минимални манифестации (без симптоми) достигнуваат и до 50% од тимектомираните пациенти, споредено со 17% кај не-тимектомираните. Освен тоа, кон крајот на двегодишниот период на следење само 30% од тимектомираните наспроти 75% од не-тимектомираните пациенти имаат благи генерализирани симптоми ⁽³¹²⁾.

4.4.4. Исход од лекувањето

Споредено со распределбата по класите според Osserman при појавата на иницијалните симптоми и при дијагнозата, од тимектомираните пациенти постоперативно најголем дел- 56,6% припаѓаат на II класа, а за првпат се регистрира 0 класа-ремисија со 7,5% од пациентите (таб. 18, граф. 18б).

Во однос на хистолошкиот наод кај 82,1% од пациентите со хиперплазија на тимусот и 85,7% од пациентите со тимом е регистрирано подобрување.

79,2% од оперираните пациенти постоперативно имаат подобрување, 7,5% се во ремисија (без симптоми), а кај останатите 13,3% нема промена на состојбата (таб. 19).

Кај поголемиот дел од пациентите кои се подложени на тимектомија може да има транзиторно, минливо влошување на симптомите во раниот постоперативен период. Подобрувањето вообичаено настапува по неколку месеци или години, и затоа е неопходно нивно континуирано следење во долг период по тимектомијата (најмалку 5 години). И разликите во исходот по тимектомијата кои се презентираат во студиите се објаснуваат делумно и со различниот период на постоперативно следење на пациентите.

Едно од објаснувањата за одложеното подобрување кое датира уште од самите почетоци на разјаснувањето на имунопатогенезата на болеста, е дека и покрај отстранувањето на тимусот кај возрасни, ефектот се одложува сè додека не се исцрпат, не исчезнат од циркулацијата лимфоцитите кои всушност го предизвикуваат и одржуваат имунолошкиот процес ⁽²¹⁸⁾.

Генерално е прифатено гледиштето дека кај повеќето од пациентите со чисто окуларна форма на болеста, кои се добро контролирани со медикаментозен третман, не е неопходна тимектомија ^(224,225,253,318).

Но, ова е уште еден аспект на лекувањето за кој сè уште постојат дилеми или спротивставени ставови во однос на користа од тимектомијата кај не-тимомската окуларна МГ. Две прашања се важни: дали и кога да се направи тимектомијата кај окуларна МГ, и ако се направи, кој хируршки пристап да се примени. Центри кои имаат големи бази на пациенти и публикуваат резултати на големи серии во кои се анализираат посебни, одделни аспекти на болеста изнесуваат различни ставови: некои ја препорачуваат кога се исцрпени останатите терапевски постапки (медикаментозниот третман), а кај некои тимектомијата е вообичаена пракса која им се предлага на пациентите со окуларна МГ заедно со останатите начини на лекување. Разликите во ставовите произлегуваат и од потенцијалните ризици од операцијата, кои со усовршувањето на оперативните техники, прикажуваат стапки на морбидитет од 4 до 8 % ^(327,328,329).

Иако овие серии и ретроспективни студии укажуваат на користа од тимектомијата кај окуларна МГ преку подобрување на контролата на симптомите и намалување на стапката на конверзија во генерализирана болест, проблематичен, т.е. неусогласен е делот за нивната методологија, посебно статистичките анализи; нејасното и неодреденото траење на симптомите пред тимектомијата; паралелната употреба на имуносупресија и мал примерок ⁽³³⁰⁻³³³⁾.

Најголемиот недостаток на публикуваните студии за тимектомија кај окуларна МГ е ретроспективниот дизајн, како и користењето на различни хируршки пристапи што е тешко за споредба, па според тоа се нагласува недостатокот, одн. потребата од проспективна студија ⁽³³⁴⁾.

Фактот дека кај 2/3 од болните доаѓа до генерализацијата на болеста, а според дел од студиите во кои се оперирани пациенти со окуларна форма, постигнато е подобрување кај повеќето од пациентите, укажува дека кај добро селектирани случаи може да биде применета, како при присуство на тимом, или во случаи каде неврофизиолошкото испитување (ЕМГ) покажува отстапување (декрементен одговор) на мускулите на екстремитетите. ^(37,318).

Студијата на Rapatestas АЕ. и сор. уште пред три децении го поддржува претходното мислење за улогата на тимектомијата во запирањето или забавувањето на прогресијата на болеста. Неможноста да се одреди или прогнозира клиничкиот тек на болеста во времето на иницијалната манифестација и неможноста да се исклучи постоењето на тимом се наведени како дополнителни индикации за рана интервенција ⁽³³⁵⁾.

Објавените серии во последните години покажуваат подобри и повисоки стапки на ремисија со рана тимектомија кај окуларна МГ, изведена во првите 6 месеци од почетокот на симптомите и со присутни antiAChRat^(328,329).

Студијата на Mineo et al. 2013 ја поддржува тимектомијата како дел од лекувањето на окуларната форма на болеста, а во образложението за овој став се согледувањата кои произлегуваат од истата: рана дијагноза (помалку од 6 месеци од појавата на иницијалните симптоми) кај МГ без тимом (Class I) е најсигнификантен предиктор за стабилна ремисија; екстензивната тимектомија ветува побрза ремисија отколку нехируршкиот, конзервативниот третман, сигнификантно подобар исход кога тимектомијата е направена во текот на 6 месеци од дијагнозата со влијание на природниот тек на болеста.

Но, за разлика од претходните студии кои се споменати, оваа студија укажува дека хируршкиот третман не ја превенира комплетно прогресијата на болеста-20% од тимектомираните пациенти сепак имаат прогресија на болеста една година од операцијата. Ова најчесто се должи на присуството на активно ектопично ткиво во соседните медијастинални простори и пораст на концентрациите на antiAChRat⁽³²⁹⁾.

Еден од тимектомираните пациентите во студијата иницијално, како и при дијагнозата е со окуларна, серопозитивна форма на болеста, со тимусна атрофија, и подбрен исход.

Со ретки исклучоци, тимектомија се прави скоро кај сите пациенти со МГ и со тимом (179,180,181,197,281).

Во студијата кај 85,7% од пациентите со тимом е регистрирано подобрување.

Презентирани се истражувања во кои пациентите со тимом имаат помалку позитивен исход споредено од оние без тимом. За тимомите се смета дека се фактор асоциран со полоша прогноза и исход, со релапси по тимектомија. Но, има студии кои го поддржуваат тврдењето за користа од тимектомијата, со поволен исход и кај оваа популација^(37,336,337).

Студијата на Prokakis и сор., покажува поинакви резултати од претходните опсервации - пациентите со тимом достигнуваат високи стапки на стабилна комплетна ремисија од 44% и висока предиктивна стапка при 10 и 15 год. следење. Причината за оваа разлика се објаснува и со модерните принципи на интензивно лекување, примената на ПФ или ИВИГ, имуносупресивна терапија, како и пораната идентификација на туморите со КТ⁽³³⁸⁾.

Kim и сор. ги потенцираат нискиот Masaoka стадиум и раната оперативна интервенција, и ги сметаат за можно објаснување за споредениот исход помеѓу пациентите со тимом и без тимом (во прикажаната студија мал број се со напреднат стадиум на туморот, и сите оперирани со тимом се оперирани рано по откривањето на туморот). Оперативниот пристап на стандардизирана максимална ресекција кај тимомите е веројатно асоцирана со сигнификантно помала веројатност за заостаток на тимусно ткиво, што може да превенира рекурентност на тимомот и враќањето на симптомите на МГ меѓу пациентите кои достигнале комплетна стабилна ремисија. Според тоа, тимомот не мора да биде негативна прогностичка детерминанта за исходот по тимектомија⁽³³⁹⁾.

Интересен наод во студијата се наодите за статистички сигнификантна асоцијација помеѓу WHO класификацијата на подтиповите и достигнувањето на комплетна стабилна

ремисија кај тимом асоцирана МГ. Слични согледувања има и во други студии: тип А, В2 и В3 тимомите имаат подобра прогноза за постигнување комплетна стабилна ремисија, додека ниеден од пациентите со АВ, В1 и С тип на тимом не достигнуваат комплетна стабилна ремисија. Ова наведува на размислувања дека исходот од тимектомијата кај МГ со тимом е веројатно поврзан со фактори различни од тие кои го дефинираат малигното однесување на овие тумори. Треба да се одреди молекуларната основа на оваа асоцијација, со фокус на зголемената експресија на антитела кон антигените на напречно пругастите мускули кај пациенти со тимом, како и онкогените кои влијаат на прогнозата на МГ и исходот од тимектомијата. Дури се препорачува и нова класификација која ќе ги опфати имунолошките маркери за подобрување на MGFA класификацијата која е и користена во конкретната студијата.

Малку има контролирани проспективни студии заради релативно ниската инциденца на МГ во општата популација, фактот дека може да биде витално загрозувачка болест, како и долгиот период кој е непоходен за следење на ефектите од лекувањето.

Студијата на Grob и сор. е меѓу првите која ги анализира резултатите на тимектомијата од периодот на нејзиното воведување и етаблирање како дел од лекувањето на МГ, со сите недостатоци кои биле дел од тоа време и тие услови (научни, технички), укажува дека пациентите кои се тимектомирани во периодот 1940-1957 покажуваат стапки на ремисија супериорни во однос на оние кои не се тимектомирани.

Но, нема разлика помеѓу двете групи 1958-1965 и 1965-1985, што може да е резултат на неможността прецизно да се процени ефикасноста на тимектомијата поради сè пошироката употреба на имунолошката терапија, а со тоа и намалување на инциденцата на под-типот на болеста кај кој тимектомијата е ефикасна.

Според тоа, тимектомијата треба да се разгледува како опција за лекување кај пациенти кај кои се очекува резултатите од оперативниот третман да ги надминат резултатите постигнати со имунотераписките методи.

И оваа студија ја воочува инволвираноста на тимусот, како и тоа дека механизмите и степенот зависат од тимусната хистологија, и можноста дека возраста на почетокот и времето поминато од почетокот на болеста влијаат на исходот ⁽²³⁴⁾.

Една од најцитираните студии е на Buckingham J. и сор., која ја поддржува користа од тимектомијата во лекувањето на МГ-ретроспективна анализа во која е користена компјутерска споредба на клиничкиот статус на пациенти кај кои е направена тимектомија со пациенти со слични клинички карактеристики кои не се оперирани, туку се само медикаментозно третираните.

Пациентите кои се конзервативно лекувани имаат стапка на ремисија 8% (дефинирана како слободни, т.е. без симптоми и без потреба од терапија) и 16% подобрување, наспроти 34% достигната ремисија (без симптоми) и 32% подобрување кај тимектомираните ⁽³⁴⁰⁾.

Голема и значајна е студијата на Budde JM. и сор., со 113 последователни тимектомии, со ограничена горна стернотомија и радикална тимектомија, во која заклучокот е дека полот, возраста и тимусната патологија се предиктори на исходот од тимектомијата кај

МГ, и може да дадат понатамошни насоки во лекувањето и во издвојувањето на пациентите со висок ризик⁽³⁴¹⁾.

Студијата на Frist WH. и сор. (1994), укажува дека тимектомијата кај МГ е ефикасен тераписки модалитет, каде 87% од пациентите имаат корист, со истовремен медикаментозен третман со КС, а 28% достигнуваат комплетна ремисија (според скалата на Oosterhius), со силна асоцијација помеѓу помладата возраст и подобриот исход, со подеднаква застапеност на половите меѓу пациентите со подобрен исход, со најголем поволен исход кај оние со напреднат стадиум на болеста, без влијание на должината на траење на симптомите преоперативно, со широк возрасен опсег на тимектомираните пациенти (опфаќајќи ги и тие со доцен почеток на болеста), со поволен исход и кај пациенти со окуларна форма на болеста, а при постоперативното следење оние кои имале подобрување во непосредниот период по тимектомијата, трендот на подобрување или стабилизирање продолжува и при нивното понатамошно следење⁽³¹⁷⁾.

AAN (American Academy of Neurology) во 2000 год. заклучува дека кај дел од пациентите со МГ несомнено тимектомијата одигрува важна улога, и ја препорачува како дел од лекувањето на МГ. Препораките се засноваат на една од најголемите студии чија цел е востановување на препораки базирани на докази на Gronseth GS, Varohn RJ. (2000) и претставува систематски преглед на сите дотогашни контролирани, нерандомизирани студии кои го опишуваат исходот на болеста кај тимектомирани и не-тимектомирани болни со МГ. Препораките ги засноваат на очигледната асоцијација помеѓу подобриот исход и тимектомијата кај пациенти кај кои е направена, а е испитувана на 28 серии на пациенти во периодот 1953-1998 год.: со користење на просечни стапки на исход, пациентите кај кои е направена тимектомија имаат 2,0 пати повеќе веројатност да постигнат стапка на ремисија без лекови, 1,6 пати повеќе да станат асимптоматски, и 1,7 пати повеќе да постигнат подобрување. Разлики има во појдовните карактеристики кои се од прогностичка важност помеѓу групите на тимектомирани и нетимектомирани пациенти во сите студии; перзистентна позитивна асоцијација помеѓу тимектомијата и подобриот исход по тестирање за поедини варијабли како возраст, пол, и интензитет на МГ, но конфликтни асоцијации помеѓу тимектомијата и подобриот исход во студии кои тестираат повеќе варијабли истовремено. Нејасно е на што се должат ваквите резултати, дали опсервираната поврзаност меѓу тимектомијата и подобриот исход е резултат на тимектомијата или се должи на различните појдовни карактеристики во групите на оперирани и неоперирани.

Кај пациенти со стекната автоимуна МГ без тимом, тимектомијата се препорачува како можност за зголемување на веројатноста за ремисија или подобрување (Class II)⁽²²²⁾.

Препораките од оваа студија се поддржани и од препораките на EFNS (European Federation of Neurological Societies) од 2010 год., со спецификација дека пациентите со генерализирана МГ и antiAChRat се групата која има најголем бенефит од постапката (level B recommendation).

Diaz A. и сор. во 2013 год. објавуваат преглед на 16 студии за корисноста на тимектомијата кај не-тимомската МГ со слични варијабли: комплетна стабилна ремисија, фармаколошка ремисија, возраст на почетокот на болеста, времетраење на симптомите, различна преоперативна класификација (Oosterhius, Osserman, MGFA), тимусна патологија, преоперативен медикаментозен третман (КС, цистостатици), морталитет и морбидитет. Релативните стапки на исходот кај тимектомирани пациенти споредено со нетимектомираните пациенти индицираат дека првата група на пациенти-оперирани е поверојатно да постигне ремисија без потреба од лекови, да станат асимптоматски и клинички подобри (54%), посебно пациентите со изразени, интензивни и генерализирани симптоми. Пациентите со генерализирана болест покажуваат 11% посилна асоцијација со поповолен исход по тимектомија. Некои од студиите покажуваат стапки на ремисија и само 6 месеци по тимектомијата-44%.

Вкупно, прикажаните стапки на ремисија кај МГ без тимом се помеѓу 38% - 72% за 10 годишен период на следење. Помеѓу овие пациенти, оние со тимусна хиперплазија покажуваат највисоки стапки на комплетна стабилна ремисија (42%) во повеќето од студиите. Возраста е променлива низ студиите, и границата исто така, е варијабилна. Кај пациентите под 45 год. поголема е веројатноста за достигнување комплетна стабилна ремисија во тек на следењето (81% стапка на бенефит). Фармаколошко подобрување е постигнато кај помеѓу 6% и 42% од пациентите во различни студии ⁽³⁴²⁾.

И покрај тоа што тимектомијата е главната поткрепа на лекувањето на МГ, сепак се уште нема дефинитивен доказ за нејзиниот бенефит. Ова е заклучокот од последната и единствена мултицентрична проспективна рандомизирана еднострано слепа студија-MGTX-Thymectomy Trial in Non-Thymomatous Myasthenia Gravis Patients Receiving Prednisone Therapy, публикувана во 2016 година ⁽³⁴³⁾.

Студијата е дизајнирана за споредба на ефектите од комбинираниот третман на тимектомија (екстензивна трансстернална) и имуносупресивна терапија со КС (prednisolon) со стандардизиран протокол со алтернативна апликација, и само за prednisolon. Во студијата се вклучени 126 пациенти, на возраст од 18-65 год., со генерализирана не-тимомска МГ, со траење на болеста помалку од 5 години, пациентите се класифицирани според MGFA клиничка класа II до IV (од скала I-V, при што повисоките класи индицираат посериозна болест), и зголемени концентрации на antiAChRat.

Резултатите добиени во студијата ја поддржуваат примената на тимектомијата за подобрување на клиничкиот исход и редуција на имуносупресивната терапија кај пациентите со МГ. За период од 3 години тимектомијата е асоцирана со подобрување и со разлики во квантитативниот скор за МГ (MGFA) што корелира со клинички сигнификантно подобрување, со скор кој е за 2,85 степени понизок од тој кај пациентите лекувани само со медикаментозна, кортикостероидна терапија. Освен тоа, дозата на КС секој втор ден е сигнификантно пониска во групата на тимектомирани отколку во групата

само со КС, и потребата од дополнителна имуносупресивна терапија со цитостатик е помала.

Но, во текот на студијата, забележано е дека дозата на КС во 36 месец од следењето станува повисока во обете групи (оперирани-КС и само со КС), и тоа повеќе отколку што било очекувано, што може да е поврзано со барањата на протоколот за одржување на состојбата на минимална манифестација на болеста (MGFA-MM) и за помала употреба на цитостатици заради редукција на дозата на КС.

Според тоа, поверојатно е дека во групата на пациенти само со КС терапија, ќе биде вклучен цитостатик (за да се одржи посакуваната клиничка состојба на минимална манифестација на болеста), отколку во групата на тимектомирани во комбинација со КС терапија. Оттука во оваа студија се поставува и прашањето дали дополнувањето со цитостатик во групата само со КС, ќе го негира подобриот клинички исход асоциран со тимектомијата.

Во однос на оперативниот пристап, изборот на MGTX е проширената транстернална тимектомија, со медијална стернотомија, која овозможува ресекција до 95% од тимусното ткиво. Студијата не го тестира помалку инвазивниот пристап со слична ефикасност, пократко постоперативно опоравување и естетски изглед. Единствено на што треба да се мисли според препораката, е дека при примената на помалку инвазивната техника, поголема е шансата за заостанување на ектопично тимусно ткиво што може неповолно да се одрази на исходот. Во прилог на ова одат согледувања од студии на пациенти со МГ кај кои не е постигнато клиничко подобрување по некомплетна тимусна ресекција. Но, повторно, недостасуваат понатамошни студии за споредба на двете техники.

Како недостатоци на студијата се наведени: инвазивноста на постапката за тимектомија, фактот што ги анализира резултатите во период од 3 год., додека повеќето експерти веруваат дека постоперативна евалуација од 5 год. е добра појдовна позиција за евалуација на стапките на ремисија и ефикасноста од тимусната ресекција, и вклучувањето на пациенти над 65 год. возраст. Нема причина за тимектомија кај не-тимомска МГ кај пациенти над 60 год. возраст, бидејќи резултатите се слаби, за разлика од младите пациенти.

Иако долгоочекувана, сепак, и оваа студија дава делумен одговор на дилемите за ефикасноста на тимектомијата кои се одржуваат во последните 50 години.

Неколку месеци по објавувањето на резултатите на оваа значајна студија, следи преглед низ литературата од Taioli E. и сор. кои прават мета анализа во која ги споредуваат долгорочниот исход на тимектомијата и медикаментозниот третман на МГ, каде е акцентирана изразената хетерогеност на студиите (во дизајн и анализа), различен хируршки и медикаментозен пристап и кај оперираните и неоперираните (форма на болеста, возраст, коморбидитети). Студијата ја истакнува супериорноста на тимектомијата во однос на конзервативниот медикаментозен третман во достигнувањето на долгорочна ремисија кај генерализирана МГ, но го нагласува недостатокот на методологија за дефинирање на исходот, недостаток на стандардизираност на конзервативниот пристап,

недостаток на доволен број на студии за корисноста на нехируршкиот третман со специфични комбинации на медикаменти, и недостаток на информации за интензитетот (класификацијата) на болеста при дијагнозата ⁽³⁴⁴⁾.

Од голема важност е подготовката на пациентите за операција со соодветно дозирани медикаменти, што подразбира супресија на имунолошкиот одговор, редукција на циркулирачките антитела со примена на имуносупресивна терапија, и оптимизирање на невромускулната трансмисија со холинестеразниот инхибитор.

Доколку е во прашање тешка генерализирана форма на болеста, или мијастенична криза со респираторна инсуфициенција, се препорачува преоперативно стабилизирање со примена на плазмафереза.

Постоперативно влошување е регистрирано кај двајца од пациентите во студијата, со потреба од реинтубирање; кај еден од нив со малигнен тимом, е интервенирано со интравенски имуноглобулини, а во другиот случај, со тимусна хиперплазија, продолжен е престојот во единица за интензивно лекување, со модифицирање на дозите на редовната имуносупресивна терапија ^(227,345).

Постоперативни компликации во првите 7-10 дена, се забележани кај 2 пациенти, кај еден пациент холинергична криза во првите постоперативни часови при екстубирање при парентерално аплициран ChEI, и кај еден во првите 24 часа крвавење во оперативното поле.

Уште во 1966 год., Perlo VP. и сор. во публикуваната студија на 1355 лекувани пациенти, ретроспективно следени 3 децении, од кои 188 тимектомирани, реферираат за оперативен морталитет од 2% во последните 5 год. од студијата ⁽²⁹¹⁾.

Кај пациентите со стабилна болест и по соодветна подготовка, сериозни периоперативни компликации се ретки (помалку од 1%) ^(308,346).

Истовремено, неопходна е задоволителна контрола на присутни коморбидитети-срцево заболување, белодробна болест, дијабет, заболувања на тиреоидната жлезда, инфекции, итн.

Најголем дел - 60,9% од неоперираниите пациенти лекувани со медикаментозен третман припаѓаат на II класа, а во однос на исходот најголем процент 43,2% се без промени, а кај 37,8% има подобрување (таб.18 и 18а).

Во групата на неоперирани 7,2% од пациентите се со летален исход како последица на акутна срцева слабост при мијастенична криза; 4% од вкупниот број пациенти.

Сите смртни исходи се кај пациенти постари од 70 год. Просечната возраст изнесува $74,6 \pm 2,6$ год., а 4 од нив се од машки пол.

Во претходно споменатата студија на Grob D. и сор., од 1987, стапките на морталитет за периодот 1940-57 год. се 31% за пациентите со генерализирана болест, а за периодот 1966-86 год. паѓаат на 7% како резултат на подобреното лекување на болеста со употребата на современите терапевски постапки ⁽²³⁴⁾.

Во студијата на Christensen PB. и сор. просечниот однос на годишно дијагностицирани болни со МГ и стапка на морталитет е 2 - 3%, што споредено со

претходната е ниска ⁽²⁷⁾. Но, од друга страна, во текот на студијата забележан е пораст на стапката на морталитетот, а слични забележувања има и во други студии, што е објаснето со пораст на инциденцата на МГ во периодот на студијата ⁽²⁶⁾.

Кај двата пола, преживувањето на пациентите со МГ е покусо отколку кај соодветната споредена популација. Прогнозата кај жените е значително подобра отколку кај мажите бидејќи и просечната возраст на жените е пониска. До 50 год. возраст, морталитетот од МГ е низок; очекувано расте со возраста над 50 год. Според некои од епидемиолошките студии, стапката на морталитет во возрастните групи расте побрзо повторно кај мажите во однос на жените.

Помладите пациенти имаат подобра прогноза отколку повозрасните во времето на дијагнозата. Преживувањето на помладите пациенти не се разликува сигнификантно од преживувањето кај општата популација, додека преживувањето на повозрасните е покусо од очекуваното. Нема разлика во преживувањето помеѓу возрастните мажи и жени ⁽²⁷⁾.

Како и во општата популација, кардиоваскуларните и малигните болести се најчестите причини за смрт кај пациентите со МГ ⁽²⁷⁾.

Според студијата на Christensen РВ и сор., преживувањето кај пациентите со тимектомија не се разликува од нормалната популација, а објаснувањето е дека истата е најпрепорачлива и има најголем ефект кај помлади пациенти. Оние кај кои не е направена тимектомија се чини дека имаат повисока стапка на морталитет споредено со соодветна возрастна контролна група. Нетимектомираните пациенти поради возраста во времето на појавувањето или дијагнозата на болеста имаат повисока фреквенција на сериозни состојби асоцирани со МГ отколку тимектомираните пациенти. И тоа може да ја објасни стапката на морталитет и одлуката да не се прави тимектомија кај овие пациенти ⁽²⁷⁾.

Според Donaldson ДН. и сор. нема сигурен параметар кој ќе го предвиди исходот на болеста, посебно во категоријата на МГ со доцен почеток каде болеста има тенденција за побрза прогресија, но сепак кај поголемиот дел од болните може да се постигне релативно брз и поволен тераписки одговор⁽³³⁷⁾. Исто како што е наведено и во претходната студија, тимектомираните пациенти имаат помалку изразени симптоми во однос на нетимектомираните. Возраста сама не е контраиндикација за тимектомија, пациентите постари од 50 год. не се со повисок интраоперативен или постоперативен морбидитет. Проблемите ги предизвикува хроничната имуносупресивна терапија (со кортикостероиди и цитостатици) следена од голем број на несакани појави и компликации, посебно кај повозрасната популација ⁽²²⁰⁾.

Споредбата на хирургијата и медикаментозниот третман дава збунувачки резултати, заради самиот развој и тек на болеста и забележаните спонтани ремисии-имено 20% од пациентите во првата година од болеста може да имаат спонтана ремисија на симптомите. Исто така, разликите во времето на воведување, и изборот на имуносупресивна терапија, примената на различните хируршки пристапи со различни исходи, како и поради индивидуално потребното време за секој пациент за постигнување стабилизирање или

подобрување на болеста по тимектомијата, сите допринесуваат исходот индивидуално да се разликува и по време и по манифестација ^(129,234).

Во денешно време, пациентите со МГ имаат голема корист од широкиот избор за лекување: медикаментозно (ChEI, КС, цитостатици, плазмафереза, ИВИГ) или оперативно.

Но, и покрај поголемите можности за подобар исход, помал е бројот од пациентите со МГ кои постигнуваат ремисија или подобрување без имunosупресивна терапија (кортикостероиди или цитостатици).

Во студијата, по применетите терапевски постапки, пациентите со МГ според класификација на Osserman во најголем дел припаѓаат на II класа - 74 (58.3%), 29 (22.8%) припаѓаат на I класа и 9 (7.1%) на III класа, а процентуално еднакво се застапени со по 6 (4,7%) пациенти 0 и IV класа.

Со применетите комбинирани терапевски постапки, во однос на исходот за вкупниот број пациенти со МГ, кај најголем дел: 70 (55,1%) се регистрира подобрување, 39 (30,7%) се без промени, кај 9 (7,1%) болеста е во прогресија, доаѓа до влошување, а кај 6 (4,7%) не се регистрираат симптоми, тие се во ремисија, без потреба од терапија (таб./граф. 19).

Во оваа распределба на исходот во вкупниот број се регистрираат 4,7% пациенти без симптоми, и без потреба од медикаментозен третман, а такви нема во распределбата при иницијалната манифестација и при дијагнозата на болеста. Заедно со пациентите кај кои е регистрирано подобрување, може да се смета дека се подобри 76 (59,8%) од пациентите.

Во групата на неоперирани 30 (40,6%), а во групата на оперирани 46 (86,7%) од пациентите имаат подобрување на болеста.

Со сите ограничувања и недостатоци, како и можност за пристрасност, добиените резултати во оваа студија во добар дел се компатибилни на оние кои се презентирани во претходно споменатите студии: повеќе од два пати поголема веројатност за постигнување на ремисија без симптоми и терапија, два пати поголема веројатност за подобрување кај тимектомираните пациенти, или изразени во проценти се движат од 56 до 87% со истовремен комбиниран третман, асоцирани со помлада возраст.

Фармаколошка ремисија се постигнува и до 44%.

Според добиените резултати во студијата забележително подобрување има и кај неоперираниите пациенти, како и асимптоматска ремисија, но сепак е двојно помало од групата на тимектомираните (таб./граф. 19).

Во оваа група влијание има и поголемиот број на пациенти со доцен почеток на болеста, како и кај некои од нив ограничувања во однос на третманот, во прв ред заради возраста и коморбидитетите. Всушност, и сите летални исходи се во оваа група.

Тимектомијата дефинитивно доведува до подобрување на болеста, обично кај помладите пациенти со покусо траење на болеста (куса предоперативна историја), хиперпластичен тимус, изразена клиничка слика (1, 2, 3 степен според Osserman), присуството на антитела (иако истиот не секогаш ветува добра прогноза) ^(27,347).

Прогнозата на МГ по тимектомијата се смета дека е помалку добра кај пациенти постари од 45 год. (повеќето кај МГ со доцен почеток и со тимом). Но, долгорочната опсервација на МГ поврзана со тимом и со МГ без тимом кај повозрасните пациенти не покажува разлика во однос на интензитетот на болеста со тек на време, и обете групи бележат подобрување во одреден степен како резултат на комбиниран фармаколошки третман и тимектомија. Потребата од дополнителна имуносупресивна терапија во двете групи е слично висока ⁽³³⁸⁾.

Во студијата, за разлика од опсервациите од литературата, пациентите со хистопатолошки наод за тимом имаат поволен исход по лекувањето - тимектомија, комбинирана со имунолошка терапија, која кај поголемиот дел од нив во текот на повеќегодишното следењето е со тенденција за намалување на дозите.

Според резултатите од студијата регистрирана е умерена статистички позитивна корелација помеѓу исходот и возраста при иницијалните симптоми, но не е регистрирана статистички сигнификантна поврзаност помеѓу припадност на возрасните групи и исходот кај оперираните пациенти (граф. бр. 20).

Во дел од студиите е забележана силна асоцијација помеѓу помладата возраст и подобриот исход ^(316,317,318), додека во некои оваа асоцијација не е потврдена ^(220,335). Во студиите за природниот тек на болеста кај лекувани и нелекувани пациенти со МГ младата возраст на почетокот е во корелација со поголема шанса за ремисија.

Но, според природниот тек на болеста, можно е и некои од пациентите во студијата да постигнале подобрување и без тимектомија.

Во студијата не е регистрирана статистички сигнификантна поврзаност помеѓу полот и исходот кај оперираните пациенти.

И во однос на овој дел, различни студии имаат и различни ставови и забележувања, според некои полот може да биде предиктор за исходот ⁽³¹⁷⁾, и дека жените имаат подобар исход по тимектомијата, но други не го поддржуваат овој став ^(298,335).

И покрај тоа што во групата на оперирани пациенти процентуалната застапеност на МГ со ран почеток-под 50 год. возраст е 71,7% и тимусната хиперплазија со 81,6% во таа група, со подобрениот исход кај 79,2% и ремисија кај 7,5%, изостанувањето на статистичка поткрепа за асоцијацијата на возраста со исходот и хистопатолошкиот наод со исходот можеби се должи на големината на примерокот, или на застапеноста на една третина (28,3%) пациенти со доцен почеток во групата на тимектомирани пациенти, или во дел од студиите и не е потврдена ⁽³¹⁸⁾.

Имено, за граница е земена возраста од 50 год., како во поголемиот дел од студиите; кога би била на 40 год. тогаш уште побројни би биле пациентите со доцен почеток на болеста, што пак од друга страна им оди во прилог на опсервациите од литературата за порастот на инциденцата на болеста со доцен почеток, со поинтензивни и поизразени симптоми, но и дека тимектомијата може да е од корист и кај оваа популација доколку е рационално донесена одлуката за истата ^(31,32,34,230,312).

Од друга страна пак, и покрај малиот примерок на пациенти кај кои се изработени antiAChRat, статистички е потврдена асоцијацијата со хистопатолошкиот наод⁽²³⁵⁾.

Во лекувањето на пациентите кои ја сочинуваат нашата студија се раководеме од погоре изнесените искуства и препораки.

И постоперативно е продолжен фармаколошкиот третман во зависност од состојбата и потребите на пациентите, комбинација од холинестеразен инхибитор со кортикостероиди, кај дел од пациентите и цитостатик, така што добиените резултати со скоро 60% подобрен исход за сите, 87% кај тимектомираните пациенти и 40% за нетимектомираните, само со фармаколошки третман, се позитивни и охрабрувачки.

Според сите претходно презентирани наводи од литературата во кои се разгледани важноста и можностите за лекување, невозможно е да се одвојат хируршката и медикаментозната терапија.

Врз основа на добиените резултати во спроведената студија, се потврдува дека комбинираниот пристап е безбеден и ефикасен начин за лекување на МГ.

Најголема улога има препознавањето на факторите (возраст, клиничка слика, имунолошки профил, кондиција на пациентот) и моментот на започнување и усмерување на терапискиот пристап кои донекаде ќе го предвидат исходот од оперативниот или медикаментозниот третман. Неопходно е формирањето стратегија која сигурно и рационално ќе ги обедини сите потребни тераписки постапки, и при тоа ќе го достигне максималниот можен ефект кај секој пациент посебно, со изложување на помалку ризици и несакани ефекти од лекувањето.

4.4.5. Ограничувања на студијата

Иако, MGFA (Myasthenia gravis Foundation of America Clinical Classification) класификацијата заедно со скорот за квантификација на слабоста (QMGS-Quantitative MG Score for Disease Severity), одговорот на терапијата (според MGFA Postintervention Status) и класификацијата според медикаментозниот третман (Therapy Status classification) се прифатени за клиничките студии, нивната имплементација беше отежната од повеќе причини: дел од студијата е ретроспективна, и за поголем дел од пациентите опфатени со тој период не може да се квантифицира слабоста според QMGS (нередовни, и на поголеми периоди контроли и следење што се должи делумно и на позитивниот терапевски одговор кај повеќето, недостаток на апаратура за квантификација, т.е. техничко неисполнување на условите).

Со оглед на тоа што студијата е опсервациона клиничко-епидемиолошка, ретроспективна и проспективна, опфаќа период од 10 год., со што кај дел од пациентите кои се дијагностицирани и лекувани во првите години од студијата недостасуваат објективни параметри со кои би можеле соодветно да бидат класифицирани според MGFA класификацијата ниту пред започнување на лекувањето, ниту потоа. Кај некои од нив болеста е во комплетна ремисија (помалку), дел се со терапија, а болеста е стабилна и ретко се јавуваат на контроли (нередовно следење), а неколку се починати.

Од 127 пациенти, за 5 пациенти податоците се некомплетни во однос на тимектомијата. За истите, достапни се демографски податоци (пол, возраст), возраст при појава на првите симптоми и дијагнозата на болеста, време поминато до дијагноза, клиничката класификација при дијагнозата и при евалуација на ефектите од медикаментозниот третман.

Кај скоро половина од пациентите се достапни наоди од имунолошки тестови - одредување на концентрации на antiAChRat и antiMuSK, а кај помал број и останатите антитела: титински антитела, и антитела кон напречно пругасти мускули. Тоа се поголем дел од пациентите кои се дијагностицирани и лекувани во втората половина на студијата.

Причината е што пациентите ги прават тестовите во согласност со своите можности, бидејќи ниту една јавна здравствена установа или лабораторија во РМ не ги изработува истите на товар на ФЗО.

Кај 15 (11,8%) пациенти од студијата е спроведен брз имуномодулаторен третман: кај 14 ПФ и еден пациент е лекуван со ИВИГ, воглавно заради мијастенична криза, или постоперативно влошување.

Можеби процентот би бил поголем, посебно за ИВИГ, но главното ограничување се можностите.

Од друга страна, во текот на целиот период опфтен со испитувањето, плазмаферезата, иако бара повеќе организациски и технички средства, сепак во вкупниот број е релативно малку експлоатирана, имајќи во предвид и дека Клиниката располага со апарат за плазмафереза (Gambro-Prismaflex system).

Малиот процент на пациенти кај кои е применета ПФ во текот на лекувањето може да е одраз и на задоволителна контрола на болеста со другите расположиви терапевски модалитети кај повеќето од нив.

5. ЗАКЛУЧОК

1. Во вкупниот број пациенти женскиот пол доминира во сооднос жени – мажи 1,76:1.

Во распределбата по групи и возрасни категории разликата во процентуалната застапеност меѓу половите е статистички сигнификантна за $p < 0,05$.

Разликата меѓу половите е статистички сигнификантна кога е во прашање возраста при појавата на првите симптоми и дијагнозата на болеста - кај жените возраста при првите симптоми е значајно помала, како и при поставување на дијагнозата на болеста.

2. Средната возраст и при иницијалната манифестација и дијагнозата на болеста е повисока кај неоперираниите пациенти: 58,4, одн. 59,5 год., а пониска е кај оперираниите пациенти: 35,8, одн. 36,9 год.; статистички сигнификантно за $p < 0,05$.

Постари од 50 год. се 78,1% од неоперираниите пациенти, а 71,7% од оперираниите пациенти се помлади од 50 год.; статистички сигнификантно за $p < 0,05$.

3. Генерализираната форма на МГ како иницијална манифестација на болеста е најзастапена во примерокот пациенти.

Во групата на неоперирани пациенти окуларната форма е сигнификантно најчеста иницијална манифестација на болеста, ($p < 0,05$), а во групата на оперираниите пациенти генерализираната форма е сигнификантно најчеста иницијална манифестација на болеста, ($p < 0,05$).

4. Висината на титарот на антителата не покажува статистички сигнификантна поврзаност со клиничката презентација на болеста (antiAChRat: $p = 0,166454$; antiMuSKat: $p = 0,069549$; титинските антитела: $p = 0,497374$; антитела кон напречно пругасти мускули: $p = 0,510396$).

5. Тимусната хиперплазија е најчест хистолошки наод во групата на оперирани пациенти, и тоа кај пациентите ≤ 50 год. и од женски пол, а разликата меѓу двете возрасни групи со тимусна хиперплазија е статистички сигнификантна (за $p < 0,05$).

6. Процентуалната застапеност од 75,4% на женскиот пол кај оперираниите пациенти, укажува на статистички сигнификантна асоцијација на полот и тимектомијата (за $p < 0,05$).

7. Статистички сигнификантна е поврзаноста на хистолошкиот наод со присуството на antiAChRat кај оперираниите пациенти ($p = 0,040561$).

8. Поврзаноста на хистолошкиот наод со клиничката презентација (распределбата по класи според Osseman) при дијагнозата на болеста е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = .000279$).

9.

а) Возрасните групи (МГ со ран, одн. доцен почеток) кај оперираните пациенти не покажуваат статистички сигнификантна асоцијација со исходот (Pearson Chi-square: 10.7424, $df=6$, $p = .096672$).

б) Хистолошкиот наод и исходот кај оперираните пациенти не покажуваат статистички сигнификантна зависност ($p = .827359$).

в) Возраста при почетокот на болеста според Spearman Rank Order Correlations (0.389600) покажува умерена статистички позитивна корелација со исходот од лекувањето, за разлика од полот, кој нема влијание на исходот од лекувањето ($p = .355656$, $p > 0,05$).

10. Тимектомијата има поволен ефект на клиничкиот тек и интензитетот на болеста, но заедно со конзервативниот, медикаментозниот третман, соодветно применети, доведуваат до подобрување кај 59,8% од вкупниот број пациенти; 1:2 е односот во корист на оперираните - 86,7% подобрани, неоперирани - 40,6% подобрани.

а) Кај оперираните пациенти, статистички е сигнификантна разликата меѓу припадноста на II класа во однос на I, III и 0 класа постоперативно (за $p < 0,05$). Исто така, според индексите на динамика, класите I и II покажуваат тенденција на пораст постоперативно во однос на иницијалната манифестација, одн. дијагнозата на болеста; се појавува класата 0, а класата III покажува тенденција на намалување, класите IV и V по тимектомијата не се регистрираат.

б) И во групата на неоперираните пациенти, статистички е сигнификантна разликата помеѓу II класа наспроти I, III, IV и 0 класата за $p < 0.05$.

Статистички е сигнификантна асоцијацијата на класите по оперативниот и по медикаментозниот третман со исходот и кај оперираните и неоперираните пациенти (за $p < 0.05$).

9. Прилог - препораки

Во РМ досега не е изработена било каква епидемиолошка студија која би ги инкорпорирала и основните демографски податоци: инциденца, преваленца, морталитет, застапеност по пол и возраст, ниту пак податоци за генетскиот профил на болните.

Глобален тренд е порастот на инциденцата на имунолошките заболувања, а ова го потврдуваат и достапните студии од блиското окружување (Србија и Грција). Според тоа, неопходно е, што поскоро и РМ да придонесе во следењето на овој тренд со изработка на сопствена база на податоци. Истата ќе придонесе за планирање на здравствениот систем, преку дијагностицирање, и планирање на трошоците за лекувањето на овие пациенти (до неодамна симптоматската терапија - ChEI, беше на товар на пациентите), но и изготвување на стратегија за овозможување на квалитетен, функционален живот.

За секој пациент кај кој ќе се постави сомнение за болест на НМС би требало да бидат применети сите клинички прегледи, како и дијагностика: простигимински тест, неврофизиолошки иследувања (EMG со тест на репетитивна стимулација, т.е. невромускулна заморливост, SFEMNG), имунолошки испитувања (одредување на серумските концентрации на антитела кон основните AChR, MuSK рецепторите, титин, кон напречно пругасти мускули, а во блиска иднина и LRP4 и другите протеини кои влегуваат во составот на НМС).

Лекувањето како и досега да се заснова и да биде во согласност со препораките на медицина базирана на докази.

Истовремено, да биде пополнет формулар (во прилог) кој ќе ги содржи сите важни моменти во историјата и лекувањето на болеста.

Основни податоци

Име и презиме на пациент -----

Пол -----

Возраст -----

Постење на друго заболување (автоимуно) или момент кој може да се поврзе со појавата на симптомите -----

Податоци за болеста

Појава на први симптоми и кои биле првите симптоми -----

Како се развивале, дополнување со други (ако ги има) до моментот на првиот преглед -----

Поминато време од појавата на првите симптоми до дијагнозата -----

Поминато време од првите симптоми до генерализирање на болеста -----

Клиничка слика при дијагноза (класификација според MGFA со скорот за квантификација на слабоста QMGS-Quantitative MG Score for Disease Severity)

Наоди од спроведена дијагностика:

Простигмински тест -----

EMG со тест на репетитивна стимулација (кои мускули со колкав процент на декремент)

n. facialis: m. orb. oculi ----- m. nasalis -----

n. axillaris: m. deltoideus -----

n. ulnaris: m. abd. dig. V -----

Имунолошки испитувања (antiAChRat, antiMuSKat, LRP4, титински антитела, кон напречно пругасти мускули, RyR)

КТ на преден медијастинум и бели дробови (евантуално НМР)

HLA типизација

Испитување на тиреоидна функција

Тестови за респираторна функција

Хистопатолошки наод (тимектомија)

Лекување

Почеток (доза) со MGFA -----

Продолжување -----

Одговорот на терапијата (според MGFA Postintervention Status) -----

Класификацијата според медикаментозниот третман (Therapy Status classification)

MGFA на секои 4-6 месеци (при контроли), а доколку има потреба и почесто

Тимектомија (пред MGFA, и потоа)

Медикаментозен третман по тимектомија (доза)

7. ЛИТЕРАТУРА

1. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 1994;330(25):1797–1810
2. Gold CS, Toyka KV. Myasthenia gravis: Pathogenesis and Immunotherapy. *Dtsch Arztebl* 2007; 104(7):A 420-6.
3. Evoli A, Iorio R, Bartoccioni E. Overcoming challenges in the diagnosis and treatment of myasthenia gravis. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12(2):157-68.
4. Jacob S, Viegas S, Lashley D, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis and other neuromuscular junction disorders. *Pract Neurol*. 2009;9(6):364-71.
5. Gilhus NE. Myasthenia gravis. *N Eng J Med* 2016;375:2570-81.
6. Vincent A. Unravelling the pathogenesis of myasthenia gravis. *Nature Reviews. Immunology* 2002;2:797-804.
7. Marsteller HB. The first American case of myasthenia gravis. *Arch. Neurol*. 1988; 45:185-187.
8. Afifi AK. Myasthenia gravis from Thomas Willis to the present. *Neurosciences*. 2005;10(1):3-13.
9. Hughes T. The early history of myasthenia gravis. Historical paper. *Neuromuscular Disorders* 2005;15:878–886.
10. Alamo support Group of South Texas. A Short History of Myasthenia Gravis.
11. Walker MB. Case showing the effect of prostigmin on myasthenia gravis. *Proc R Soc Med* 1935;28:759-761.
12. Dale HH, Feldberg W, Vogt M. Release of acetylcholine at voluntary motor nerve endings. *The Journal of Physiology*. 1936;86(4):353-380.
13. Blalock A, Mason MF, Morgan MD, Riven SS. Myasthenia Gravis and Tumors of the Thymic Region. Report of a case in which tumor was removed. *Ann Surg* 1939;110(4):544-61.
14. Blalock A. Tumors of the thymic region and myasthenia gravis *Am J Surg* 1941;54(1):149-150.
15. Nastuk WL, Strauss AJ, Osserman KE. Search for a neuromuscular blocking agent in the blood of patients with myasthenia gravis. *Am J Med* 1959; 26:394-409.
16. Simpson JA. Myasthenia gravis, a new hypothesis. *Scott Med J* 1960; 5:419-436.
17. Patrick J, Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science* 1973; 180:871-872.
18. Engel AG, Tsujihata M, Lambert EH, Lindstrom JM, Lennon VA. Experimental autoimmune myasthenia gravis: a sequential and quantitative study of the neuromuscular junction ultrastructure and electrophysiologic correlations. *J Neuropathol Exp Neurol* 1976;35(5):569-87.
19. Engel AG, Tsujihata M, Lindstrom JM, Lennon VA. The motor end plate in myasthenia gravis and in experimental autoimmune myasthenia gravis. A quantitative ultrastructural study. *Ann N Y Acad Sci* 1976;274:60-79.
20. Toyka K, Drachman DB, Pestronk A, Kao I. Myasthenia gravis: passive transfer from man to mouse. *Science*. 1975; 190(4212):397-9.
21. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, et al. A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis. *BMC Neurol* 2010;18(10):46.
22. McGrogan A, Sneddon S, de Vries CS. The Incidence of Myasthenia Gravis: A Systematic Literature Review. *Neuroepidemiology* 2010;34:171-183.
23. Epidemiology of Myasthenia gravis. Report on the Descriptive Epidemiology. *Iss.it*
24. Phillips LH, Torner JC, Anderson MS, Cox GM. The epidemiology of myasthenia gravis in central and western Virginia. *Neurology* 1992;42:1888-1893.
25. Phillips LH, Torner JC. Epidemiologic evidence for a changing natural history of myasthenia gravis. *Neurology* 1996; 47(5):1233–1238.
26. Storm-Mathisen A. Epidemiology of myasthenia gravis in Norway. *Acta Neurol Scand* 1984;70:274-84.

27. Christensen PB, Jensen TS, Tsiropoulos I, et al. Mortality and survival in myasthenia gravis: a Danish population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:78–83.
28. Christensen PB, Jensen TS, Tsiropoulos I, et al. Incidence and prevalence of myasthenia gravis in western Denmark: 1975 to 1989. *Neurology* 1993;43:1779-1783.
29. Aarli JA. Late-Onset Myasthenia gravis. A Changing Scene. *Arch Neurol.* 1999; 56:25027.
30. Rutledge S, Kenny O, O’Riordan S, McGuigan C, Tubridy N. Myasthenia Gravis: A Population-Based Epidemiological Study. *Ir Med J* 2016 Feb; 109(2):355.
31. Aragonés JM, Bolibar I, Bonfill X, et al. Myasthenia gravis: A higher than expected incidence in the elderly. *Neurology* 2003; 60:1024-6.
32. Potagas C, Dellatolas G, Tavernarakis A, et al. Myasthenia gravis: changes observed in a 30-years retrospective clinical study of a hospital based population. *J Neurol* 2004; 251:116-7.
33. Lavrnic D, Jarebinski M, Rakocevic-Stojanovic V, et al. Epidemiological and clinical characteristics of myasthenia gravis in Belgrade, Yugoslavia (1983-1992). *Acta Neurol Scand* 1999;100:168-174.
34. Lavrnic D, Basta I, Rakocevic-Stojanovic V, et al. Epidemiological Study of Adult-Onset Myasthenia Gravis in the Area of Belgrade (Serbia) in the Period 1979-2008. *Neuroepidemiology* 2013;40:190-194.
35. Somnier FE, Keiding N, Paulso OP. Epidemiology of myasthenia gravis in Denmark: A longitudinal and comprehensive population survey. *Arch Neurol* 1991;48:733-39.
36. Somnier FE. Increasing incidence of late-onset anti-AChR antibody-seropositive myasthenia gravis. *Neurology* 2005;65(6):928-30.
37. Grob D, Arsura EL, Brunner NG, Namba T. The Course of Myasthenia Gravis and Therapies Affecting Outcome. *Ann N Y Acad Sci* 1987;505:472-499.
38. Aarli JA, Romi F, Skeie GO, Gilhus NE. Myasthenia gravis in Individuals over 40. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 998:424-431.
39. Casetta I, Fallica E, Govoni V, et al. Incidence of Myasthenia gravis in the Province of Ferrara. *Neuroepidemiology* 2004;23:281-284.
40. Casseta I, Groppo E, De Gennaro E, et al. Myasthenia gravis: a changing pattern of incidence. *J Neurol* 2010;257:2015-2019.
41. Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. *The Lancet* 2001;357:2122-28.
42. Poulas K, Kokla A, Papanastasiou D, et al. Epidemiology of seropositive myasthenia gravis in Greece. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:352-356.
43. Vincent A, Leite MI, Farrugia E, et al. Myasthenia Gravis for Acetylcholine Receptor Antibodies. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1132:84-92.
44. Namba T, Brunner NG, Brown SB, Muguruma M, Grob D. Familial myasthenia gravis. Report of 27 patients in 12 families and review of 164 patients in 73 families. *Arch Neurol* 1971;25(1):49-60.
45. Evoli A, Batocchi AP, Zelano G, et al. Familial autoimmune myasthenia gravis: report of four families. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:729-731.
46. Bao S, Rajotte-Caron J, Hammoudi D, Lin J. Implication of Epigenetics in Myasthenia Gravis. *J Autoimmune Disord* 2016; 2:3.
47. Ramanujam R, Pirskanen R, Ramanujam S, Hammarstrom L. Utilizing twins concordance rates to infer the predisposition to myasthenia gravis. *Twin Res Hum Genet* 2011;14:129-136.
48. Pirskanen R. Genetic aspects in myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 1977;56:365-388.
49. Vandiedonck C, Giraud M, Garchon HJ. Genetics of autoimmune myasthenia gravis: The multifaceted contribution of the HLA complex. *J Autoimmun* 2005; 25:6-11.
50. Giraud M, Beaurain G, Eymard B, Tranchant C, Gajdos P, et al. Genetic control of autoantibody expression in autoimmune myasthenia gravis: role of the self-antigen and of HLA-linked loci. *Genes Immun* 2004;5: 398-404.
51. Bartoccioni E, Scuderi F, Augugliaro A, Chiatamone Ranieri S, Sauchelli D, et al. HLA class II allele analysis in MuSK-positive myasthenia gravis suggests a role for DQ5. *Neurology* 2009;72: 195-197.

52. Compston DA, Vincent A, Newsom-Davis J, Batchelor JR. Clinical, pathological, HLA antigen and immunological evidence for disease heterogeneity in myasthenia gravis. *Brain* 1980;103: 79-601.
53. Lavrnic D, Nikolic A, De Baets M, et al. Familial occurrence of autoimmune Myasthenia gravis with different antibody specificity. *Neurology* 2008;70;2011-2013.
54. Manianol AH, Elsaïs A, Lorentzen AR, Owe JF, Viken MK, et al. Late Onset Myasthenia Gravis Is Associated with HLA DRB1*15:01 in the Norwegian Population. *PLoS ONE* 7(5): doi:10.1371.
55. Niks EH, Kuks JB, Roep BO, Haasnoot GW, Verduijn W, et al. Strong association of MuSK antibody-positive myasthenia gravis and HLA-DR14-DQ5. *Neurology* 2006;66:1772-1774.
56. Salvado M, Canela M, Ponseti JM, et al. Study of the prevalence of familial autoimmune myasthenia gravis in a Spanish cohort. *J Neurol Sci* 2016;360:110-114.
57. Testi M, Terracciano C, Guagnano A, et al. Association of HLA-DQB1*05:02 and DRB1*16 Alleles with Late-Onset, Nonthymomatous, AChR-Ab-Positive Myasthenia Gravis. *Autoimmune Dis* 2012(2012), Article ID 541760, 3 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2012/541760>
58. Engel AG. The Anatomy and Molecular Architecture of the Neuromuscular Junction. In: Engel G.A. editor. *Myasthenia gravis and Myasthenic Disorders (Contemporary Neurology)*. Oxford University Press. 2 ed. 2012: 164-196.
59. Eroboghene E.U, Ruff RL. Neuromuscular Junction Pathology and pathophysiology. In: Kaminski HJ (editor). *Treatment of Myasthenia gravis. Myasthenia Gravis and Related Disorders*. Totowa, NJ. Humana Press; 2009:1-12.
60. Lindstrom JM. Acetylcholine Receptor Structure. In: Kaminski HJ (editor). *Treatment of Myasthenia gravis. Myasthenia Gravis and Related Disorders*. Totowa, NJ. Humana Press; 2009:13-41.
61. Conti-Fine BM, et al. Immunopathogenesis of Myasthenia gravis. In: Kaminski HJ (editor). *Treatment of Myasthenia gravis. Myasthenia Gravis and Related Disorders*. Totowa, NJ. Humana Press; 2009:43-70.
62. Graus YMF, De Baets MH. Myasthenia gravis: An Autoimmune response Response against Acetylcholine Receptor. *Immunol Res* 1993;12:78-100.:78-100
63. Querol L, Illa I. Myasthenia gravis and the neuromuscular junction. *Curr Opin Neurol* 2013;26:459-65.
64. De Baets M, Stassen MNW. The role of antibodies in myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2002;202:5-11.
65. 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
66. Vincent A, Newsom-Davis J. Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis: results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48(12):1246-1252.
67. Vincent A, Whiting PJ, Snulep M, et al. Antibody Heterogeneity and Specificity in Myasthenia Gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1987; 505:106-20.
68. Phillips WD, Vincent A. Pathogenesis of myasthenia gravis: update on disease types, models, and mechanisms. Version 1. F1000Res.2016;5:F1000Faculty Rev-1513.
69. Vincent A, et al. Antibodies in Myasthenia gravis and Related Disorders. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;998:324-35.
70. Jacob S, Viegas S, Leite MI, et al. Presence and Pathogenic Relevance of Antibodies to Clustered Acetylcholine Receptor in Ocular and Generalized Myasthenia Gravis. *Arch Neurol*. 2012;69(8):994-1001.
71. Peeler CE, De Lott LB, Nagia L, et al. Clinical Utility of Acetylcholine Receptor Antibody Testing in Ocular Myasthenia Gravis. *JAMA Neurol* 2015;72(10):1170-1174.
72. Hoch W, McConville J, Helms S, et al. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med*. 2001;7(3):365-8.

73. Vincent A, Leite MI. Neuromuscular junction autoimmune disease: muscle specific kinase antibodies and treatments for myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol*. 2005;18(5):519-25.
74. Lindstrom J. 'Seronegative' myasthenia gravis is no longer seronegative. *Brain* 2008;131: 1684-1685.
75. Mc Conville J, Farrugia ME, Beeson D, et al. Detection and Characterization of MuSK Antibodies in Seronegative Myasthenia Gravis. *Ann Neurol* 2004;55:580-584.
76. Pevzner A, Schoser B, Peters K, et al. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *J Neurol* 2012; 259:427-435.
77. Barik A, Lu Y, Sathyamurthy S, et al. LRP4 Is Critical for Neuromuscular Junction Maintenance. *The Journal of Neuroscience* 2014; 34(42):13892-13905.
78. Leite MI, Jacob S, Viegas S, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis. *Brain*. 2008;131:1940-1952.
79. Gasperi C, Melms A, Schoser B, et al. Anti-agrin autoantibodies in myasthenia gravis. *Neurology* 2014;82(22):1976-83.
80. Zhang B, Shen C, Bealmear B, et al. Autantibodies to Agrin in Myasthenia Gravis Patients. *PLoS ONE* 2014; 9(3): e91816.
81. Katarzyna MZ, Belaya K, Leite M, et al. Collagen Q-A potential target for autoantibodies in myasthenia gravis. *J Neurol Sci*. 2015;348(1-2):241-4.
82. Romi F, Skeie GO, Gilhus NE, Aarli JA. Striational Antibodies in Myasthenia Gravis. Reactivity and Possible Clinical Significance. *Arch Neurol*. 2005;62:442-446.
83. Suzuki S, Utsugisawa K, Nagane Y, Suzuki N. Three Types of Striational Antibodies in Myasthenia Gravis. *Autoimmune Diseases*. Vol. 2011; Article ID 740583, 7 pg, 2011. doi: 10.4061/2011/740583
84. Aarli JA, Stefansson K, Marton LSG, Wollmann RL. Patients with myasthenia gravis and thymoma have in their sera IgG autoantibodies against titin. *Clin Exp Immunol* 1990;82:284-288.
85. Yamamoto AM, Gajdos P, Eymard B, et al. Anti-Titin Antibodies in Myasthenia Gravis: tight association with thymoma and heterogeneity of nonthymoma patients. *Arch Neurol*. 2001 Jun;58(6):885-90.
86. Romi F, Skeie GO, Aarli JA, Gilhus NE. The Severity of Myasthenia Gravis Correlates With the Serum Concentration of Titin and Ryanodine Receptor Antibodies. *Arch Neurol*. 2000; 57(11):1596-1600.
87. Skeie GO, Bartoccioni E, Evoli A, et al. Ryanodine receptor antibodies are associated with severe myasthenia gravis. *Eur J Neurol* 1996; 3:136-140.
88. Romi F, Aarli JA, Gilhus NE. Myasthenia gravis patients with ryanodine receptor antibodies have distinctive clinical features. *Eur J Neurol* 2007;14:617-620.
89. Evoli A, Iorio R, Bartoccioni E. Overcoming challenges in the diagnosis and treatment of myasthenia gravis. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12(2):157-68.
90. Verschuren JJGM, et al. Pathophysiology of myasthenia gravis with antibodies to the acetylcholine receptor, muscle-specific kinase and low-density lipoprotein receptor-related protein 4. *Autoimmun Rev*. 2013;12(9):918-923.
91. Binks S, Vincent A, Palace J. Myasthenia gravis: a clinical-immunological update. *J Neurol* 2016;263:826-834.
92. Palumbo C. Embryology and Anatomy of the Thymus Gland. In: Lavini C, Moran CA, Morandi U, Schoenhuber R.(editors). *Thymus Gland Pathology Clinical, Diagnostic, and Therapeutic Features*. Springer-Verlag Italia 2008 ISBN: 978-88-470-0827-4 (Print) 978-88-470-0828-1 (Online)
93. Nasser F, Eftekhari F. Clinical and radiologic review of the normal and abnormal thymus: pearls and pitfalls. *Radiographics* 2010;30(2):413-28.
94. Nishino M, Ashiku SK, Kocher ON, Thurer RL, Boiselle PM, Hatabu H. The Thymus: A Comprehensive Review. *RadioGraphics* 2006;26:335-348.

95. Hohlfeld R, Wekerle H. Reflections on the “intrathymic pathogenesis” of myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 2008;201-202:21-27.
96. Omar M, et al. Thymic neoplasm: a rare disease with a complex presentation. *J Thorac Dis* 2013;5(2):173-183.
97. Mittal MK, Sureka B, Sinha M, Mittal A, Thukral BB. Thymic masses: A radiological review. *S Afr J Rad* 2013;17(3):108-111.
98. Cavalcante P, Bernasconi P, Mantegazza R. Autoimmune mechanisms in myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol* 2012;25:621–629.
99. Agius MA, Twaddle GM, Fairclough RH. Epitope Spreading in Experimental Autoimmune Myasthenia Gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1998;841:365-367.
100. Romi F. Thymoma in Myasthenia Gravis: From Diagnosis to Treatment. *Autoimmune Dis.* 2011; 2011:474512.
101. Fujii Y. The thymus, thymoma and myasthenia gravis. *Surg Today* 2013;43:461-466
102. Marx A, Pfister F, Schalke B, Saruhan-Direskeneli G, Melms A, Strobel P. The different roles of the thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes. *Autoimmun Rev* 2013;12(9):875-84.
103. Masaoka A, et al. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981;48:2485-2492.
104. Masaoka A. Staging System of Thymoma. *J Thorac Oncol* 2010;5:S304-S312.
105. The International Thymic Malignancy Interest Group (ITMIG). *J Thor Oncol* 2011;7(3) (http://itmig.org/?page_id=315).
106. Johnson S, Eng TY, Giaccone G, Thomas CR. Thymoma: Update for the New Millenium. *The Oncologist* 2001;6:239-246.
107. Rena O. World Health Organization histologic classification: An independent prognostic factor in resected thymomas. *Lung Cancer* 2005; 50:59-66.
108. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol.* 2009; 8(5): 475-490.
109. Thanvi BR, Lo TCN. Update on myasthenia gravis. *Postgrad Med J* 2004;80:690-700.
110. Jayam Trouth A, et al. Myasthenia Gravis: A Review. *Autoimmune Dis* 2012:874680. Doi: 10.1155/2012.874680. Epub 2012 Oct 31.
111. Romi F, Gilhus NE, Aarli JA. Myasthenia gravis: clinical, immunological, and therapeutic advances. *Acta Neurol Scand* 2005;111:134-141
112. Berrih-Aknin S, Frenkian-Cuvelier M, Eymard B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. *J Autoimmun* 2014;48-49:143-8.
113. Gilhus NE, Verschuren J. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol.* 2015;14(10):1023-36.
114. Meyer A, Levy Y. Geoepidemiology of myasthenia gravis. *Autoimmun Rev.* 2010;9(5):A383-6.
115. Osseman KE. Ocular myasthenia gravis. *Invest Ophthalmol* 1967;6(3):277-287.
116. Barton JJS, Fouladvand M. Ocular Aspects of Myasthenia Gravis. *Semin Neurol* 2000;20(1):7-20.
117. Daroff R. Ocular myasthenia. In: Kaminski HJ (ed.) *Myasthenia Gravis and Related Disorders*. Humana Press, Totowa, NJ, 2003, pp. 115–128.
118. Luchanok U, Kaminski HJ. Ocular myasthenia: diagnostic and treatment recommendations and the evidence base. *Current Opinion in Neurology* 2008;21:8–15
119. Elrod RD, David A, Weinberg D. Ocular myasthenia gravis. *Ophthalmol Clin N Am* 2004;17:275-309.
120. Ann JK, Srededhae Ani. Ocular Myasthenia. *Kerala Journal of Ophtamology* 2014;26:14-22.
121. Kuks JBM. Clinical presentation and Epidemiology of Myasthenia Gravis. In: Kaminski HJ (ed.) *Myasthenia Gravis and Related Disorders*. Humana Press, Totowa, NJ, 2003:79-94.

122. Keeseey JC. Clinical evaluation and management of Myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2004;29(4):484-505.
123. Roh HS, Lee SY, Yoon JS. Comparison of Clinical Manifestations between Patients with Ocular Myasthenia Gravis and Generalized Myasthenia Gravis. *Korean J Ophtalmol* 2011;25(1):1-7.
124. Werner P, Kiechl S, Loscher W, Poewe W, Willeit J. Distal myasthenia gravis-frequency and clinical course in a large prospective series. *Acta Neurol Scand* 2003;108:209-210.
125. Renard D, Castelnovo G, Labauge P. Distal myasthenia gravis. *Acta neurol belg* 2008; 108:107-108.
126. Engel AG. Light on limb-girdle myasthenia. *Brain* 2006;129:1938-1939.
127. Kupersmith MJ, Latkany R, Homel P. Development of generalized disease at 2 years in patients with ocular myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2003;60:243–248.
128. Grob D, Brunner NG, Namba T. The natural course of myasthenia gravis and effect of therapeutic measures. *Ann NY Acad Sci* 1981;377: 652–669.
129. Oosterhuis HJG. The natural course of myasthenia gravis: a long term follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:1121-1127.
130. Beekman R, Kuks JB, Oosterhuis HJ. Myasthenia gravis: Diagnosis and follow-up of 100 consecutive patients. *J Neurol* 1997;244:112-118.
131. Poulas K, Koutsouraki E, Kordas G, Kokla A, Tzartos SJ. Anti-MuSK- and anti-AChR-positive myasthenia gravis induced by d-penicillamine. *J Neuroimmunol* 2012;250:94-98.
132. Pascuzzi RM. Medications and Myasthenia Gravis. Myasthenia Gravis Foundation of America. Most recent revision January 2007.
133. Ahmed A, Simmons Z. Drugs Which May Exacerbate or Induce Myasthenia Gravis: A Clinician's Guide. *The Internet Journal of Neurology* 2008;10(2).
134. Wilson CL, Ferguson J. Myasthenia gravis unmasked by antipsychotic medication. *Prog Neurol Psychiatry* 2013;17(1):17-19.
135. Gale J, Danesh-Mayer HV. Statins can induce myasthenia gravis. *J Clin Neurosci* 2014;21:195-197.
136. Leker RR, Karni A, Abramski O. Exacerbation of myasthenia during the menstrual period. *J Neurol Sci* 1998;156:107–111.
137. Borenstein S, Desmedt J E. Temperature and weather correlates of myasthenia fatigue. *Lancet* 1974;2(7872):63-6.
138. Sharon I, et al. Myasthenia gravis and Pregnancy. *Medscape (Internet)*, update Oct 19, 2016.
139. Batocchi AP, Majolini L, Evoli A, Lino MM, Minisci C, Tonali P. Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy. *Neurology* 1999;52:447–452.
140. Christensen PB, et al. Associated autoimmune diseases in myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 1995(91):192-195.
141. Kanazawa M, et al. Clinical features of patients with myasthenia gravis associated with autoimmune disease. *Eur J Neurol* 2007;14:1403-1404.
142. Gilhus NE, et al. Myasthenia gravis and risks for comorbidity. *Eur J Neurol* 2014;0:1-7.
143. Nacu A, et al. Complicating autoimmune diseases in myasthenia gravis: a review. *Autoimmunity* 2015;48(6):362-368.
144. Engel AG. Thyroid function and myasthenia gravis. *Arch Neurol* 1961;4:663–674.
145. Hassel B, Gilhus NE, Aarli JA, Skogen OR. Fulminant myasthenia gravis and polymyositis after thymectomy for thymoma. *Acta Neurol Scand* 1992;85:63-65.
146. Hrycek A. Systemic lupus erythematosus and myasthenia gravis. *Pol Arch Med Wewn* 2009;119(9):582-585.
147. Vaiopoulos G. et al. The association of systemic lupus erythematosus and myasthenia gravis. *Postgrad Med J* 1994; 70:741-745.

148. Stoeber Z, et al. High Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus in 78 Myasthenia Gravis Patients: A Clinical and Serologic Study. *Am J Med Sci* 2006;331(1):4-9.
149. Marino M, et al. Mild Clinical Expression of Myasthenia Gravis Associated with Autoimmune Thyroid Diseases. *J Endocrinol Metab* 1997;82:438-443.
150. Schiavo AL, Guerrera V, Migliaresi S, Ruocco V. Coexistence of rheumatoid arthritis, myasthenia gravis and pemphigus superficialis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1995;5:191-194.
151. Burns TM. History of outcome measures for Myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2010;42:5-13.
152. Wolfe GI, Barohn RJ. Classification and Outcome Measurements. In Kaminski HJ (editor). *Myasthenia Gravis and Related Disorders*. Totowa, NJ. Humana Press;2009:293-302.
153. Osserman KE. Ocular myasthenia gravis. *Invest Ophthalmol* 1967;6(3):277-287.
154. Osserman KE, Kornfeld P, Cohen E, Genkins G, Mendelow H, et al. Studies in Myasthenia Gravis. Review of Two Hundred Eighty-Two Cases at The Mount Sinai Hospital, New York City. *AMA Arch Intern Med* 1958;102:213-220.
155. Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. *Ann Thorac Surg* 2000;70:327-334.
156. Abt PL, Patel HJ, et al. Analysis of thymectomy for myasthenia gravis in older patients: A 20-year single institution experience. *J Am Coll Surg*. 2001;192:459-464.
157. Howard JF. *The Diagnosis of Myasthenia Gravis and Other Disorders of Neuromuscular Transmission*. (Contemporary Neurology) Engel G.A. Myasthenia gravis and Myasthenic Disorders. Oxford University Press. Second Edition. 2012:164-196.
158. Herrmann C. Myasthenia Gravis: Brief Guide to Diagnosis and Management. *Calif Med* 1967 Apr;106(4):275-281.
159. Meriggioli MN, Sanders DB. Advances in the diagnosis of neuromuscular junction disorders. *Am J Phys Med Rehabil* 2005;84:627-638.
160. Pacuzzi RM. The edrophonium test. *Semin Neurol* 2003; 23(1):83-8.
161. Evoli A, Batocchi AP, Tonali. A Practical Guide to the Recognition and Management of Myasthenia Gravis. *Drugs* 1996 Nov;52(5):663-670.
162. Stalberg EJ, Trontelj V, Schwartz MS. Single muscle recording of the jitter phenomenon in patients with myasthenia gravis and in members of their families. *Ann N Y Acad Sci* 1976:189-202.
163. Somnier FE, Trojaborg W. Neurophysiological evaluation in myasthenia gravis. A comprehensive study of a complete patient population. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993;89:73-87.
164. Katirji B. Electrodiagnosis of Neuromuscular Junction Disorders. In Kaminski HJ (editor). *Myasthenia Gravis and Related Disorders*. Totowa, NJ. Humana Press;2009:118-141.
165. Agius MA, Richman DP, Vincent A. Autoantibody Testing in the Diagnosis and Management of Autoimmune Disorders of Neuromuscular Transmission and Related Diseases. In Kaminski HJ (editor). *Myasthenia Gravis and Related Disorders*. Totowa, NJ. Humana Press; 2009: 142-156
166. Oger J, Frykman H. An update on laboratory diagnosis in myasthenia gravis. *Clin Chim Acta* 2015;444:126-131.
167. Oh SJ, Kim DE, Kuruoglu R, Bradley RJ, Dwyer D. Diagnostic sensitivity of the laboratory tests in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1992;48:1246-52.
168. Benveniste MFK, Rosado-de-Christenson ML, Sabloff BS, et al. Role of Imaging in the Diagnosis, Staging, and Treatment of Thymoma. *RadioGraphics* 2011;31:1847-1861.
169. Nenezic DU, Stevic R. Kompjuterizovana tomografija tumora medijastinuma. *Acta Chir Iugosl* 2009;56(4):69-75.
170. Sathasivam S. Diagnosis and management of myasthenia gravis. (Review) *Progress in Neurology and Psychiatry [Internet]*. 2014;18(1).
171. Golden SK, Reiff CJ, Painter CJ, Repplinger MD. Myasthenia gravis presenting as persistent unilateral ptosis with facial droop. *J Emerg Med* 2015;49(1):23-25.

172. Basiri K, Ansari B, Okhovat AA. Life-threatening misdiagnosis of bulbar onset myasthenia gravis as a motor neuron disease: How much can one rely on exaggerated deep tendon reflexes. *Adv Biomed Res* 2015;4:58.
173. Nikolic A, Lavrnjic DV, Basta IZ, Nikolic DM, Apostolski SA. A misdiagnosed myasthenia gravis with anti-muscle-specific tyrosine kinase antibodies with possible childhood onset. *Vojnosanit Pregl* 2015;72(7):639-641.
174. Vincent A, Clover L, Buckley C, Grimley Evans J, Rothwell PM. Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1105-1108.
175. Sanders DB, Scoppetta C. The Treatment of Patients with Myasthenia Gravis. *Neurol Clin.* 1994;12(2):343-68.
176. Kim JY, Park KD, Richman PD. Treatment of Myasthenia Gravis Based on Its Immunopathogenesis. Review. *J Clin Neurol* 2011;7:173-183.
177. Drachman DB. Therapy of Myasthenia Gravis. In: Engel AG.(editor) *Myasthenia Gravis and Myasthenic Disorders*. Oxford University Press: Second Edition 2012: 197-232.
178. Diaz-Manera J, Rojas-Garcia R, Illa I. Treatment Strategies for myasthenia gravis. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10(8):1329-1342.
179. Toyka KV, Gold R. Treatment of myasthenia gravis. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr.* 2007;158:309-21.
180. Gold R, Hohlfeld R, Toyka KV. Progress in the treatment of myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord* 2008;1(2):99-114.
181. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. *Neurology* 2016;87(4):419-425.
182. Schneider-Gold C, Toyka KV. Myasthenia Gravis: Pathogenesis and Immunotherapy. Review Article. *Dtsch Arztebl* 2007;104(7): A 420-6.
183. Viets HR, Schwab RS. The Diagnosis and treatment of Myasthenia Gravis with special reference to the use of Prostigmine. *JAMA* 1939;113(7):559-563.
184. Punga AR, Stalberg E. Acetylcholinesterase inhibitors in Myasthenia Gravis: to be or not to be? *Muscle Nerve* 2009; 39:724-728.
185. Maggi L, Mantegazza R. Treatment of Myasthenia Gravis. Focus on Pyridostigmine. *Clin Drug Investig* 2011;31(10):691-701.
186. Mehndiratta MM, Pandey S, Kuntzer T. Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis. *The Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(2):CD006986
187. Gilhus NE. N. E. Acute treatment for myasthenia gravis. *Nat Rev Neurol* 2011;7:132-134.
188. Newsom-Davis J, Wilson SG, Vincent A, et al. Long-term effects of repeated plasma exchange in myasthenia gravis. *Lancet* 1979;1:464-468.
189. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis and Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD002275
190. Russi G, Marson P. Urgent plasma exchange: how, where and when. *Blood Transfus* 2011;9:356-61.
191. Bershad EM, Feen ES, Suarez JI. Myasthenia Gravis Crisis. *Southern Medical Journal.* 2008;101(1):63-69.
192. Schuchardt V. Intravenous Immunoglobulin G (IVIG) for Myasthenia gravis-short-and long-term effects in comparison to other immune therapies. *Immunomodulation with Immunoglobulins for Autoimmune Diseases and Infections*. Georg Thieme Verlag. 2002.
193. Dalakas MC. Update on the Clinical Use and Mechanisms of Action of IVIG in the Treatment of Autoimmune Neurological Disorders. *Talecris* 2010.CME.
194. I. Elovaara, S. Apostolski, P. van Doorn, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol*;15(9):893–908.

195. Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;12. Art. No.: CD002277.
196. Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E, New P, Bril V. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 2011;76:2017-2023.
197. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. EFNS Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2010;17(7):893-902.
198. Dalakas MC. Treating myasthenia on consensus guide: Helpful and challenging but still unfinished business. *Neurology* 2016;87(4):350-351.
199. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. *Neurology* 2016;87(4): 419-425.
200. Mantegazza R, Bonano S, Camera G, Antozzi C. Current and emerging therapies for the treatment of myasthenia gravis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011;7:151-160.
201. Yuebing L, Yeeshiu A, Kerry L. Myasthenia gravis: Newer therapies offer sustained improvement. *Cleve Clin J Med* 2013;80(11):711-721.
202. Hohlfeld R, Dalakas M. Basic Principles of Immunotherapy for Neurologic Diseases. *Semin Neurol* 2003;23:121-31.
203. Gold R, Dalakas MC, Toyka KV. Immunotherapy in autoimmune neuromuscular disorders. *Lancet Neurol* 2003;2(1):22-32.
204. Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV, Hohlfeld RR. Corticosteroids for myasthenia gravis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;2. Art. No.: CD002828.
205. Seybold ME, Drachman DB: Gradually increasing doses of prednisone in Myasthenia gravis: reducing the hazards of treatment. *N Engl J Med* 1974; 290: 81-84.
206. Johns R. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1987; 505: 568-583.
207. Bromberg MB, Wald JJ, Forsheew DA, Feldman EL, Albers JW. Randomized trial of azathioprine or prednisone for initial immunosuppressive treatment of myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 1997;150:59-62.
208. Fonseca V, Havard CWH. Long term treatment of myasthenia gravis with azathioprine. *Postgrad Med J* 1990;66:102-105.
209. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Neurology* 1998;50(6):1778-83.
210. Chaundry V, Cornblath DR, Griffin JW, O'Brien R, Drachman DB. Mycophenolate mofetil: A safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. *Neurology* 2001;56:94-96.
211. Pasnor M, et al. A randomized controlled trial of methotrexate for patients with generalized myasthenia gravis. *Neurology* 2016;87:57-64.
212. Tindall RSA, Phillips JT, Rollins JA, Wells L, Hall K. A Clinical Therapeutic Trial of Cyclosporine in Myasthenia Gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 681:539-551.
213. Drachman DB, Jones RJ, Brodsky RA. Treatment of refractory myasthenia: "rebooting" with high-dose cyclophosphamide. *Ann Neurol* 2003;53(1):29-34.
214. Benveniste O, Hilton-Jones D. The role of rituximab in the treatment of myasthenia gravis. *Eur Neurol Rev* 2010;5:95-100.
215. Silvestri NJ, Wolfe GI. Rituximab in Treatment-Refractory Myasthenia Gravis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2014;15(14):167-168.
216. Minami N, Fujiki N, Doi S, et al. Five-year follow-up with low-dose tacrolimus in patients with myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2011; 300(1-2):59-62.
217. Jaretzki A, Sonett JR. Thymectomy for Non-thymomatous MG. In: Kaminski HJ (editor). *Treatment of Myasthenia gravis. Myasthenia Gravis and Related Disorders*. Totowa, NJ. Humana Press; 2009:184-208.
218. Scadding GK, Thomas HC, Havard CWH. The immunological effects of thymectomy in myasthenia gravis. *Clin Exp Immunol* 1979;36:205-213.

219. Roxanis I, Micklem K, McConville J, Newsom-Davis J, Willcox. Thymic myoid cells and germinal center formation in myasthenia gravis; possible role in pathogenesis. *J Neuroimmunol* 2002;125:185-197.
220. Olanow CW, Wechsler AS, Sirotkin-Roses M, Stajich J, Roses AD. Thymectomy as primary therapy in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1987;505:595–606.
221. Urschel J, Grewal R. Thymectomy for myasthenia gravis. *Postgrad Med J* 1998;74:139-144.
222. Gronseth GS, Barohn RJ. Practise parameter: Thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;55;7-15.
223. Osterman PO. Current treatment of myasthenia gravis. *Prog Brain Res* 1990;84:15141.
224. Benatar M, Kaminski HJ. Medical and surgical treatment for ocular myasthenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;2. Art. No.: CD 005081.
225. Benatar M, Kaminski HJ. Evidence report: The medical treatment of ocular myasthenia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2007;68;2144-2149.
226. Cea G, Benatar M, Verdugo RJ, Alinas RA. Thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;10.Art.No.:CD008111.
227. Kernstine K. Preoperative Preparation of the Patient with Myasthenia Gravis. *Thorac Surg Clin.* 2005;15: 287-295
228. Falkson CB, Bezjak A, Darling G, et al. The Management of Thymoma: A Systematic Review and Practice Guideline. *J Thorac Oncol* 2009;4:911-919.
229. Lawrence HP II. The Epidemiology of Myasthenia Gravis. *Semin Neurol* 2004;24(1):17-20.
230. Pekmezović T, Lavrić D, Jarebinski M, Apostolski S. Epidemiologija miastenije gravis. *Srp Arh Celok Lek* 2006;134(9-10):453-6.
231. Ööpik M, Kaasik A-K, Jakobsen J. A population based epidemiological study on myasthenia gravis in Estonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1638-1643.
232. Tola MR, Caniatti LM, Casseta I, et al. Immunogenetic heterogeneity and associated autoimmune disorders in myasthenia gravis: a population-based survey in the province of Ferrara, Northern Italy. *Acta Neurol Scand* 1994; 90:318-23.
233. Grob D. Course and management of myasthenia gravis. *JAMA* 1953;153(6):529-532.
234. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008;37:141-149.
235. Somnier FE. Clinical implementation of anti-acetylcholine receptor antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56(5):496-504.
236. Agius M, et al. Three forms of Immune Myasthenia. *Ann N Y Acad Sci* 2003;998:453-456.
237. Meriggioli MN, Sanders DB. Muscle antibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis? *Expert Rev Clin Immunol.* 2012;8(5):427-438.
238. Evoli A, Tonali PA, Padua L, et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain.* 2003; 126(Pt 10):2304-11.
239. Lavrić D, Losen M, De Baets M, Hajdukovic LJ, Stojanovic V, Trikić R, et al. The features of myasthenia gravis with autoantibodies to MuSK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(8):1099-102.
240. Muppidi S, Wolfe GI. Muscle-Specific Receptor Tyrosine Kinase Antibody-Positive and Seronegative Myasthenia Gravis. *Front Neurol Neurosci.* 2009;26:109-19.
241. Guptill JT, Sanders DB. Update on muscle-specific tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol* 2010;23(5):530-5.
242. Vincent A, Bowen J, Newsom-Davis J, McConville J. Seronegative generalised myasthenia gravis: clinical features, antibodies, and their targets. *Lancet Neurology* 2003;2:99–106.
243. Vincent A, Leite MI, Farrugia ME, et al. Myasthenia Gravis Seronegative for Acetylcholine Receptor Antibodies. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1132:84-92.

244. Marx A, Wilisch A, Schultz A, Gattenlöhner S, Nenninger R, Müller-Hermelink HK. Pathogenesis of myasthenia gravis. *Virchows Archiv* 1997;430:355–64.
245. Nikolic A, Djukic P, Basta I, et al. The predictive value of the presence of different antibodies and thymus. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115(4):432-7.
246. Lauriola L, Ranelletti F, Maggiano N, et al. Thymus changes in anti-MuSK-positive and-negative myasthenia gravis. *Neurology* 2005;64:536-538.
247. Romi F, Skeie GO, Aarli JA, Gilhus NE. Muscle autoantibodies in subgroups of myasthenia gravis patients. *J Neurol* 2000;247:369-375.
248. Szczudlik P, Szyluk B, Lipowska M, et al. Antitin antibody in early- and late-onset myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 2014;130(4):229-33.
249. Stergiou C, Lazaridis K, Zouvelou V, et al. Titin antibodies in “seronegative” myasthenia gravis – A new role for an old antigen. *J Neuroimmunol* 2016; 292:108-115.
250. Agius MA, Richman DP, Fairclough RH, Aarli J, Gilhus NE, Romi F. Three forms of immune myasthenia. *Ann N Y Acad Sci* 2003;998:453-6.
251. Murai H. Japanese clinical guidelines for myasthenia gravis: Putting into Practice. *Clin Exp Neuroimmunol* 2015;6:21–31.
252. Suzuki S, Murai H, Imai T, et al. Quality of life in purely ocular myasthenia in Japan. *BMC Neuro*. 2014;14:142.
253. Kerty E, Elsaïs A, Argov Z, Evoli A, Gilhus NE. EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia. *Eur J Neurol* 2014;21(5):687-93.
254. Kupersmith MJ, Ying G. Ocular motor dysfunction and ptosis in ocular myasthenia gravis: effects of treatment. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:1330-4.
255. Kupersmith MJ, Moster M, Bhuiyan S, Warren F, Weinberg H. Beneficial Effects of Corticosteroids in Ocular Myasthenia Gravis. *Arch Neurol* 1996;53:802-804.
256. Benatar M, Sanders DB, Wolfe GI, McDermott MP, Tawil R. Design of the efficacy of prednisone in the treatment of ocular myasthenia (EPITOME) trial. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1275:17–22.
257. Arsura E, Brunner NG, Namba T et al.: High-dose intravenous methylprednisolone in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 1985; 42:1149-1153
258. Lindberg D, Andersen O, Lefvert AK: Treatment of myasthenia gravis with methylprednisolone pulse: A double blind study. *Acta Neurol Scand* 1998;97:370-373.
259. Warmolts JR, Engel WK: Remarkable benefit from alternate-day prednisone treatment in myasthenia gravis. *Lancet* 1970; 2:1198-1199.
260. Warmolts JR, Engel WK: Benefit of alternate-day prednisone in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1972; 286:17-20
261. Sanders DB, Evoli A. Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis. *Autoimmunity* 2010; 43(5-6):428-435.
262. Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. *Ann Neurol* 1984;15:291-298.
263. Rowland LP. Controversies about the treatment of myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980;43:644-659.
264. Kaplan I, Blakely BT, Pavlath GK, Travis M, Blau HM. Steroids induce acetylcholine receptors on cultured human muscle: implication for myasthenia gravis. *Proc Natl Acad Sci USA*.1990;87:8100-8104.
265. Askanas V, McFerrin J, Park-Matsumoto YC, Lee CS, Engel WK. Glucocorticoid increases acetylcholinesterase and organization of the postsynaptic membrane in innervated cultured human muscle. *Exp Neurol*.1992;115:368-375.
266. Kupersmith M. Does early treatment of ocular myasthenia gravis with prednisone reduce progression to generalized disease? *J Neurol Sci*. 2004;217:123–124.
267. Sommer N, Sigg B, Melms A, et al. Ocular myasthenia gravis: response to long-term immunosuppressive treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:156-162.

268. Evoli A, Batocchi AP, Palmisani MT, Lo Monaco M, Tonali P. Long-term results of corticosteroid therapy in patients with myasthenia gravis. *Er Neurol* 1992;32(1):37-43.
269. Hart IK, Sharshar T, Sathasivam S. Immunosuppressant drugs for myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:5-6.
270. Richman DP, Agius MA. Treatment of autoimmune myasthenia gravis. *Neurology* 2003;61:1652-1661.
271. Ciafaloni E, Massey JM, Tucker-Lipscomb B, Sanders DB. Mycophenolate mofetil: An open-label pilot study. *Neurology* 2001;56:97-99.
272. Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R. An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Neurology* 2008;71:400-406.
273. Hirano M. Two strikes against mycophenolate mofetil therapy for myasthenia gravis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009;9(1):57-58.
274. Sanders DB, Siddiqi ZA. Lessons from two trials of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1132:249-253.
275. Arsura E. Experience with intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Clin Immunol Immunopathol* 1989; 53(2 Pt 2): S170-9.
276. Arsura EL, Bick A, Brunner NG, Grob D. Effects of repeated doses of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Am J Med Sci* 1988; 295(5): 438-43.
277. Lavrnić D, et al. High doses of immunoglobulin G in the therapy for severe forms of myasthenia gravis and Guillain-Barré syndrome. *Vojnosanit Pregl* 2006; 63(1): 37-42.
278. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. *Ann Neurol* 1997;41(6):789-96.
279. Qureshi AL, Choudhry MA, Akbar MS, et al. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis. *Neurology* 1999; 52(3):629-32.
280. Chiu HC, Chen WH, Yeh JH. The six-year experience of plasmapheresis in patients with myasthenia gravis. *Ther Apher* 2000;4:291-5.
281. Sussman J, et al. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines. *Pract Neurol* 2015;15:199-206.
282. Norwood F, Dhanjal M, Hill M, et al. Myasthenia in pregnancy; best practice guidelines from a UK multispeciality working group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85:538-43.
283. Hoff JM, Daltveit AK, Gilhus NE. Myasthenia gravis in pregnancy and birth: identifying risk factors, optimising care. *Eur J Neurol* 2007; 14: 38-43.
284. Ferrero S, Pretta S, Nicoletti A, Petreria P, Ragni N. Myasthenia gravis: management issues during pregnancy. *Eur Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;121(1):129-138.
285. Natekar A, Pupco A, Bozzo P, Koren G. Safety of azathioprine use during pregnancy. *Can Fam Physician* 2011;57:1401-2.
286. Chen J, Wang P. Assessment of multimodality therapy for thymoma. *Chin Med J* 2010;123(10):1295-1298.
287. Vassiliou V, Tsamandas A, Katodritis N, et al. The role of postoperative radiotherapy in the management of patients with thymic tumors-a retrospective study. *In Vivo*. 2009;23(5):843-52.
288. Rena O, Papalia E, Oliaro A, et al. Does adjuvant radiation therapy improve disease-free survival in completely resected Masaoka stage II thymoma? *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:109-113.
289. Berman AT, Litzky L, Livolsi V, et al. Adjuvant Radiotherapy for Completely Resected Stage 2 Thymoma. *Cancer* 2011; 117:3502-8.
290. Monden Y, et al. Recurrence of Thymoma. *Ann Thorac Surg*. 1985;39(2):15-169.
291. Perlo VP, Poskanzer DC, Schwab RS, Viets HR, Osserman KE, Genkins G. Myasthenia gravis: Evaluation of treatment in 1355 patients. *Neurology* 1965;16(5):431-439.
292. Perlo VP, Arnason B, Poskanzer D, Castleman B, Schwab RS, Osserman KE, et al. The role of thymectomy in the treatment of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1971;183:308-315.

293. Jaretzki A, Steinglass KM, Sonett JR. Thymectomy in the management of myasthenia gravis. *Semin Neurol*. 2004;24:49–62.
294. Ponseti MJ, Gameza J, Vilallonga R, Ruizid C, Azema J, Lopez-Canoa M, Armengol M. Influence of ectopic thymic tissue on clinical outcome following extended thymectomy in generalized seropositive nonthymomatous myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 1062-1067.
295. Papatestas AE, Alpert LI, Osserman KE, Osserman RS, Kark AE. Studies in Myasthenia Gravis: Effects of Thymectomy. *Am J Med* 1971; 50(4):465-474.
296. Mineo TC, Ambrogi V, Schillaci O. May positron emission tomography reveal ectopic or active thymus in preoperative evaluation of non-thymomatous myasthenia gravis? *J Cardiothorac Surg* 2014;9:146.
297. Ambrogi V, Mineo TC. Active ectopic thymus predicts poor outcome after thymectomy in class III myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:601-6.
298. Jaretzki A, Penn AS, Younger DS, et al. “Maximal” thymectomy for myasthenia gravis. Results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95:747-57.
299. Zielinski M, Kuzdzal J, Szlubowski A, Soja J. Transcervical-Subxiphoid-Videothoracoscopic “Maximal” Thymectomy-Operative Technique and Early Results. *Ann Thorac Surg* 2004;78:404-10.
300. Manlulu A, Lee TW, Wan I, et al. Video-Assisted Thoracic Surgery Thymectomy for Nonthymomatous Myasthenia Gravis. *CHEST* 2005; 128:3454-3460.
301. Toker A, Sonett J, Zielinski M, et al. Standard Terms, Definitions, and Policies for Minimally Invasive Resection of Thymoma. *J Thorac Oncol* 2011;6(7):1739-1742. (VAT, transcerv.)
302. Transcervical Thymectomy for Myasthenia gravis. The Cardiothoracic Surgery Network 2008.
303. DeFilippi VJ, Richman DP, Ferguson MK. Transcervical Thymectomy for Myasthenia Gravis. *Ann Thorac Surg* 1994;57:194-7.
304. Calhoun RF, Ritter JH, Tracey JG, et al. Results of Transcervical Thymectomy for Myasthenia Gravis in 100 Consecutive Patients. *Ann Surg*; 230(4):555-561.
305. Tomulescu V. Unilaterally Extended Thorascopic Thymectomy: The Right Side or the Left Side Approach. In JA Pruitt (editor). *A Look into Myasthenia Gravis*. InTech; 2011: 77-94.
306. Jurado J, Javidfar J, Newmark A, et al. Minimally Invasive Thymectomy and Open Thymectomy: Outcome Analysis of 263 Patients. *Ann Thorac Surg* 2012;94:974-82.
307. Maric N, Mihailović N. VATS Thymectomy as method of choice in surgical treatment of patients with myasthenia gravis. *MD-Medical Data* 2015;7(2) 167-172.
308. Mussi A, Lucchi M, Murri L, et al. Extended thymectomy in myasthenia gravis: a team-work of neurologist, thoracic surgeon and anaesthetist may improve the outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:570-575.
309. Hess NR, Sarkaria IS, Pennathur A, Levy RM, Christie NA, Luketich JD. Minimally invasive versus open thymectomy: a systematic review of surgical techniques, patient demographics, and perioperative outcomes. *Ann Cardiothorac Surg* 2016;5(1):1-9.
310. Murai H, Yamashita N, Watanabe M, et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. *J Neurol Sci* 2011; 305(1-2):97-102.
311. Ströbel P, Moritz R, Leite MI, et al. The ageing and myasthenic thymus: a morphometric study validating a standard procedure in the histological workup of thymic specimens. *J Neuroimmunol*. 2008 Sep 15;201-202:64-73.
312. Kawaguchi N, Kuwabara S, Nemoto Y, et al. Effects of thymectomy on late-onset myasthenia gravis without thymoma. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109:858–861.
313. Thorvingekr B, Lyttkens K, Samuelsson L. Computed Tomography of the Thymus Gland in Myasthenia Gravis. *Acta Radiol* 1987;28(4):399-401.
314. Pirronti T, Rinaldi P, Batocci AP, Evoli A, Di Schino C, Marano P. Thymic lesions and myasthenia gravis. Diagnosis based on mediastinal imaging and pathological findings. *Acta Radiol* 2002;43(4):380-4.

315. De Kraker M, Kluin J, Renken N, et al. CT and myasthenia gravis: correlation between mediastinal imaging and histopathological findings. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2005;4:267-271.
316. Beghi E, Antozzi C, Batocchi AP, et al. Prognosis of myasthenia gravis: a multicenter follow-up study of 844 patients. *J Neurol Sci* 1991;106:212-20.
317. Frist WH, Thirumalai S, Doehring CB, et al. Thymectomy for the Myasthenia Gravis Patient: Factors Influencing Outcome. *Ann Thorac Surg* 1994;57:334-338.
318. Evoli A, Batocchi AP, Provenzano C, Ricci E, Tonali P. Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis: report of 247 patients. *J Neurol* 1988;235:272-6.
319. Schluep M, Willcox N, Ritter MA, Newsom-Davis J, Larche M, Brown AN. Myasthenia Gravis Thymus: Clinical, Histological and Culture Correlations. *J Autoimmun* 1988;1:445-467.
320. Romi F, Gilhus NE, Varhaug JE, Myking A, Skeie GO, Aarli JA. Thymectomy and anti-muscle autoantibodies in late-onset myasthenia gravis. *Eur J Neurol* 2002;9:55-61.
321. Guillermo GR, Téllez-Zenteno JF, Weder-Cisneros N, et al. Response of thymectomy: clinical and pathological characteristics among seronegative and seropositive myasthenia gravis patients. *Acta Neurol Scand* 2004;109:217-221.
322. Romi F, Aarli AJ, Gilhus NE. Seronegative myasthenia gravis: disease severity and prognosis. *Eur J Neurol* 2005;12:413-418.
323. Angelini C, Martignago S, Biscigli M, Albertini E. Myasthenia Gravis with Anti-MuSK Antibodies: Clinical Features and Histopathological Changes. *JA Pruitt. A Look into Myasthenia Gravis. InTech*;2011:3-14.
324. Evoli A, Bianchi MR, Riso R, et al. Response to therapy in myasthenia gravis with anti-MuSK antibodies. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1132:76-83.
325. Zhou L, McConville J, Chaundhry V, Adams RN, Skolasky MA, Vincent A, Drachmann DB. Clinical comparison of Muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) antibody-positive and -negative myasthenic patients. *Muscle Nerve* 2004;30:55-60.
326. Romi F, Gilhus NE, Aarli JA. Myasthenia gravis: disease severity and prognosis. *Acta Neurol Scand Supp* 2006;183:24-5.
327. Wong SH, Huda S, Vincent A, Plant GT. Ocular Myasthenia Gravis: Controversies and Updates. (In: Neuroophthalmology section editor A. Kawasaki). *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014;14:421.
328. Liu Z, Feng H, Yeung SC, et al. Extended transsternal thymectomy for the treatment of ocular myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg*. 2011;92(6):1993-9.
329. Mineo TC, Ambrogi V. Outcomes after thymectomy in class I myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145(5):1319-24.
330. Nakamura H, Taniguchi Y, Suzuki Y, et al. Delayed remission after thymectomy for myasthenia gravis of the purely ocular type. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112(2):371-5.
331. Schumm F, Wieholter H, Fateh-Moghadam A, Dichgans J. Thymectomy in myasthenia with pure ocular symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985;48:332-7.
332. Roberts PF, Venuta F, Rendina E, et al. Thymectomy in the treatment of ocular myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:562-8.
333. Masaoka A, et al. Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: a 20-year review. *Ann Thorac Surg* 1996;62(3):853-9.
334. Sonett JR, Jaretzki A. Thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis: a critical analysis. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1132:315-28.
335. Papatestas AE, Jenkins G, Kornfeld P, et al. Effects of thymectomy in myasthenia gravis. *Ann Surg* 1987;206:79-88.
336. Jenkins G, Kornfeld P, Papatestas AE, Bender AN, Matta RJ. Clinical Experience in More Than 2000 Patients with Myasthenia Gravis. *Ann NY Acad Sci* 1987;505:500-513.
337. Donaldson DH, Ansher M, Horan S, Rutherford RB, Ringel SP. The relationship of age in outcome in myasthenia gravis. *Neurology* 1990;40:786-790.

338. Prokakis C, Koletsis E, Salakou S, et al. Modified Maximal Thymectomy for Myasthenia Gravis: Effect of Maximal Resection on Late Neurologic Outcome and Predictors of Disease Remission. *Ann Thorac Surg* 2009;88:1638-46.
339. Kim HK, Park MS, Choi YS, et al. Neurologic outcomes of thymectomy in myasthenia gravis: Comparative analysis of the effect of thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134:601-607.
340. Buckingham JM, Howard FM, Bernatz PE, et al. The Value of Thymectomy in Myasthenia Gravis: A Computer-Assisted Matched Study. *Ann Surg* 1976;184(4):453-457.
341. Budde JM, Morris CD, Gal AA, Mansour KA, Miller JI Jr. Predictors of Outcome in Thymectomy for Myasthenia Gravis. *Ann Thorac Surg* 2001;72:197-202.
342. Diaz A, Black E, Dunning J. Is thymectomy in non-thymomatous myasthenia gravis of any benefit? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;19:381-9.
343. Wolf GI, et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med* 2016;375(6):511-22.
344. Taioli E, Paschal PK, Liu B, Kaufman AJ, Flores RM. Comparison of Conservative Treatment and Thymectomy on Myasthenia Gravis Outcome. *Ann Thorac Surg* 2016;102:1805-13.
345. Kataoka H, Kiriyama T, Kawaguchi T, et al. Preoperative low-dose steroid can prevent respiratory insufficiency after thymectomy in generalized myasthenia gravis. *Eur Neurol.* 2014;72(3-4):228-33.
346. Spillane J, Hayward M, Hirsch NP, Taylor C, Kullmann DM, Howard RS. Thymectomy: role in the treatment of myasthenia gravis. *J Neurol* 2013;260(7):1798-801.
347. Mao Z, Hu X, Lu Z, Hackett ML. Prognostic factors of remission in myasthenia gravis after thymectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;48(1):18-24.