

Obravnavanje novoodkritih bolnikov z miastenijo gravis v regionalni bolnišnici med leti 2003–2013

Treatment of newly diagnosed patients with myasthenia gravis at a regional hospital in years 2003–2013

Mateja Baruca,¹ Anton Grad²

¹ Klinični oddelek za bolezni živčevja, Nevrološka klinika, UKC Ljubljana

² Nevrološka dejavnost, Splošna bolnišnica Izola

Korespondenca/ Correspondence:

Mateja Baruca, e: mateja.baruca@gmail.com

KLjučne besede:

miastenija gravis; živčno-mišični stik; zdravljenje; epidemiologija; napoved izida

Key words:

myasthenia gravis; neuromuscular junction; treatment; epidemiology; prognosis

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn. 2017; 86:39–48.

Prispelo: 7. 8. 2016
Sprejeto: 31. 3. 2017

Izvleček

Izhodišča: Miastenija gravis (MG) je najpogostejša avtoimunska bolezen živčno-mišičnega stika. S sodobnimi zdravili in s podporo novejših metod invazivnega zdravljenja se je MG iz potencialno smrtne bolezni prelevila v eno najbolj terapevtsko vodljivih nevroloških bolezni. Novejše epidemiološke študije kažejo, da incidenca in prevalenca MG naraščata. To si razlagamo z večjim zavedanjem o obstoju bolezni, izboljšanimi možnostmi diagnosticiranja in zdravljenja ter s staranjem prebivalstva. Tako se je povečalo tudi število obravnav bolnikov na sekundarni ravni. O obravnavi MG na ravni Slovenije zaenkrat ni sistematično zbranih podatkov. Namen prispevka je predstaviti klinične značilnosti in retrospektivno analizo obravnave novodiagnosticiranih bolnikov z MG v Splošni bolnišnici Izola med 1. 1. 2003 in 31. 12. 2013.

Metode: Pregledali smo medicinsko dokumentacijo vseh novoodkritih bolnikov z MG, diagnosticiranih v izbranem obdobju v Splošni bolnišnici Izola, in zbrali podatke o demografskih značilnostih, pridruženih boleznih, obliki, kliničnemu poteku, zdravljenju in izidu zdravljenja MG.

Rezultati: Prepoznali smo 29 bolnikov (14 žensk in 15 moških). Povprečna starost bolnic je bila $59,4 \pm 21,2$ let, bolnikov pa $56,3 \pm 19,8$ let. V opazovani populaciji je 58,6 % bolnikov v krvi imelo izražena protitelesa za acetilholinske receptorje. Od pridruženih bolezni sta bili najpogosteje prisotne avtoimunske bolezni ščitnice in druge kronične bolezni. Večina bolnikov (68,9 %) je zbolela s prizadetostjo zunanjih očesnih mišic. Ta se je v 65 % primerov s časom razširila na skeletne mišice. Hudo poslabšanje MG v obliki miastenske krize je doživelo 10,3 % bolnikov. Bolniki so bili v 68,9 % zdravljeni izključno simptomatsko. Timektomiranih je bilo 13,7 % bolnikov. Ob zdravljenju je 13,7 % bolnikov doseglo popolnoma stabilno remisijo bolezni. Pri 55,1 % bolnikov se je stanje pomembno izboljšalo, pri 20,68 % bolnikov se je stanje le delno izboljšalo in pri 6,8 % bolnikov je stanje kljub zdravljenju ostalo nespremenjeno. Petletna smrtnost bolnikov, izračunana po metodi Kaplan Meier, je znašala 13,5 %.

Zaključki: Klinične značilnosti in izid zdravljenja novodiagnosticiranih bolnikov z MG v Splošni bolnišnici Izola so bile, razen glede smrtnosti, primerljive s podatki iz literature. Višja smrtnost bolnikov (domnevno zaradi neprepoznane miastenske krize) si razlagamo verjetno kot posledico premajhnega zavedanja, da je miastenska kriza s pravilnimi pristopi zdravljenja ne glede na starost bolnika terapevtsko dobro odzivno in potencialno ozdravljivo stanje.

Abstract

Background: Myasthenia gravis (MG) is the most common autoimmune disorders of the neuromuscular junction. Advances in intensive care in conjunction with the advent of novel treatments

have made MG one of the most treatable neurological disorders. The incidence and prevalence rates of MG have increased over time due to greater disease awareness, better diagnostic methods and ageing of the population. Due to these facts, the number of MG patients evaluated at the secondary-level regional hospitals has increased. So far, no data on the evaluation of MG in Slovenia have been systematically collected. The aim and scope of this article is to present the analysis of the evaluation of newly diagnosed MG patients at the General hospital of Isola for the time period between 1 January 2003 and 31 December 2013.

Methods: We reviewed medical files of MG patients diagnosed at the General hospital of Isola in the above mentioned time period and collected data on patients' demographic and clinical characteristics in addition to examining their clinical course and treatment outcome.

Results: Twenty-nine patients were identified (14 women, 15 men). The mean age at disease onset was 59.4 ± 21.2 years for women and 56.3 ± 19.8 years for men. In the study population, 58.6 % of the patients were acetylcholine receptor antibody positive. Besides MG, patients most often had thyroid and other chronic diseases. Most patients (68.9 %) presented with extraocular disease symptoms, which progressed to generalized disease in 65 % of cases. Myasthenic crisis occurred in 10.3 % of patients. In 68.9 % of cases, the patients were treated exclusively with symptomatic therapy. Thymectomy was performed in 13.7 % of cases. On treatment, 13.7 % achieved a stable complete remission of MG symptoms, in 55 % the condition substantially improved, in 20.6 % improvement was only partial, and in 6.8 % of patients the condition remained unchanged. The fiveyear mortality of the study population, estimated according to the Kaplan-Meier method was 13.5 %.

Conclusions: With the exception of a higher mortality rate, the patients' characteristics and clinical course of the disease were similar to data reported in other epidemiological studies. The patients' higher mortality rate was considered to be a consequence of the lack of intensive treatment in patients with myasthenic crisis due to the unawareness of the reversibility of the condition with an adequate treatment.

Uvod

Miastenija gravis (MG) je najpogostejša avtoimunska bolezen živčno-mišičnega stika, hkrati pa zaradi prevalen- ce, manjše od 50 na 100.000 prebivalcev, po definiciji Evropske skupnosti sodi med redke bolezni (1). Prizadene bolnike vseh ras in obeh spolov. Lahko se začne v kateri koli starosti, vendar je pri belcih predvsem bolezen odraslih (v 85–90 % obolevajo ženske med 20. in 40. letom starosti ter moški po 50. letu starosti; v otroštvu zbolijo le 10–15 % vseh bolnikov) (2,3).

MG se kaže kot utrudljivost skeletnih mišic, ki privede do neboleče mišične šibkosti. Bolezenski simptomi in znaki nihajo preko dneva; običajno so najbolj izraženi v poznih popoldanskih oz. večernih urah. Značilno jih poslabša napor, izboljša pa počitek (4,5). MG lahko zajame zgolj zunanje očesne mišice (očesna

oblika MG), večinoma pa se razširi še na skeletne mišice (generalizirana oblika MG). Generaliziranje bolezni v večini primerov nastopi v dveh letih od pojava prvih simptomov in znakov MG. Do kasnejšega generaliziranja pride le pri 15 % bolnikov (6,7). Najnevarnejši zaplet MG je prizadetost dihalnih mišic, ki lahko privede do življenje ogrožujoče dihalne stiske – miastenske krize. Slednjo doživi do 20 % bolnikov, najpogosteje znotraj dveh let od pojava prvih bolezenskih simptomov in znakov (2,6,8).

MG se v 70 % primerov začne s prizadetostjo zunanjih očesnih mišic, v 15 % s prizadetostjo mišic, ki so odgovorne za požiranje in govor, v 10 % s prizadetostjo mišic udov ter v manj kot 5 % primerov s prizadetostjo dihalnih mišic (4).

MG povzročajo protitelesa za beljakovine na postsinaptični membrani

živčno-mišičnega stika. V več kot 80 % primerov so to protitelesa za nikotinske acetilholinske receptorje (AChR) (1,4), ki so za bolezen patognomonična in edina, ki jih lahko v Sloveniji rutinsko določamo v serumu bolnikov. V preostalih primerih MG povzročajo protitelesa za druge beljakovine postsinaptične membrane, ki se funkcijsko vežejo na AChR in so nujne za njihovo normalno delovanje (9). Serumska testiranja za ostala, ne AChR protitelesa, v Sloveniji žal niso na voljo.

Do 75 % bolnikov z AChR protitelesi ima pridruženo bolezen priželjca (timusa). Od teh ima do 65 % bolnikov hiperplazijo timusa in 10–20 % timom. Velja tudi obratna povezava: do 30 % bolnikov s timomom ima pridruženo MG kot paraneoplastično bolezen. Poleg bolezni timusa srečujemo pri bolnikih z MG pogosteje tudi druge avtoimunske bolezni, med katerimi so še posebej pogoste bolezni ščitnice (10).

MG je na primeru »preudarne in poštene ženske«, ki je trpela za nihajočo mišično šibkostjo in motnjami artikulacije, v svojem delu *De Anima Brutorum* prvič uradno opisal Tomas Willis že leta 1672 (11), a je bolezen kljub temu vse do leta 1934, ko so se za diagnosticiranje in zdravljenje MG pričeli uporabljati inhibitorji acetilholinesteraze, v večini primerov ostala neprepoznana in smrtna (2). Napoved izida bolnikov z MG se je dodatno izboljšala v 50. letih prejšnjega stoletja, ko so bolezen pričeli zdraviti z imunosupresivnimi zdravili, miastensko krizo pa obvladovati s podpornim umetnim predihavanjem in drugimi oblikami invazivnega zdravljenja. Smrtnost in življenjska doba bolnikov z MG sta tako postali primerljivi s smrtnostjo in življenjsko dobo splošne populacije (3).

MG diagnosticiramo na osnovi značilne klinične slike nihajoče šibkosti in utrudljivosti skeletnih mišic, karakteri-

stičnih najdb pri mikroeletromiografski preiskavi, pozitivnega odgovora na farmakološko testiranje oz. zdravljenje z inhibitorji acetilholinesteraze in/ali dokaza prisotnosti protiteles za acetilholinske receptorje v serumu (4).

MG zdravimo z inhibitorji acetilholinesteraze (simptomatsko zdravljenje), kortikosteroidi in drugimi imunosupresivi (azatioprin, mikofenolat mofetil, ...) ter imunomodulacijskimi zdravili oz. postopki (intravenski imunoglobulini, plazmafereze, timektomija) (6). Po sodobnih priporočilih začnemo zdravljenje MG z nizkimi odmerki inhibitorjev acetilholinesteraze tako pri očesni kot pri generalizirani obliki bolezni. Količnik z njimi ne moremo zadovoljivo obvladovati miastenske simptomatike, je priporočljivo, da zgodaj uvedemo imunosupresivno zdravljenje z nizkimi odmerki peroralnih kortikosteroidov (KS), ki jih postopoma dvigujemo do remisije simptomov. Zdravljenje nadaljujemo z enakimi odmerki KS še vsaj 4 tedne, nato pa jih postopoma znižujemo (12). Pri bolnikih, ki potrebujejo visoke vzdrževalne odmerke KS, velja razmisliti o uvedbi dodatnega imunosupresivnega zdravila (azatioprin, mikofenolat mofetil, takrolimus, ciklosporin, metotrekstat). Pri bolnikih z grozečo miastensko krizo in tistih, ki imajo kljub zdravljenju z navedenimi zdravili še vedno izraženo onesposablajočo miastensko simptomatiko, si za stabiliziranje stanja na krajši rok pomagamo s plazmaferezami oz. imunoabsorbcijami in intravenskimi imunoglobulini, na daljši rok pa bolezen skušamo zajezi z rituksimabom ali ciklofosfamidom (9,10). Pri bolnikih, mlajših od 50 let, ki imajo v krvi izražena protitelesa za AChR, lahko MG pomembno omilimo, če te bolnike zgodaj v poteku bolezni timektomiramo; timektomija pa je obvezna pri vseh bolnikih s timomom (9,10). S sodobnimi možnostmi

zdravljenja lahko večina bolnikov danes živi polno in produktivno življenje brez ali z minimalno izraženi simptomi bolezni. MG je tako postala ena terapevtsko bolj odzivnih nevroloških bolezni (9,10).

Novejše tuje epidemiološke študije kažejo, da incidenca MG pri starostnikih in celokupna prevalenca bolezni v zadnjih letih naraščata, kar si razlagamo z izboljšanimi metodami diagnosticiranja in zdravljenja ter vse večjim staranjem splošne populacije (9,10). Doslej o MG v Sloveniji ni bilo sistematično zbranih podatkov, zato smo opravili retrospektivno raziskavo o kliničnih značilnostih, poteku bolezni in zdravljenju bolnikov, diagnosticiranih v slovenskih bolnišnicah med januarjem 2003 in decembrom 2013. V prispevku so predstavljeni bolniki, ki so bili v opazovanem obdobju obravnavani v naši regionalni bolnišnici.

Metode

Raziskavo smo zasnovali kot retrospektivno analizo medicinske dokumentacije bolnikov, diagnosticiranih z MG v Splošni bolnišnici (SB) Izola med 1. 1. 2003 in 31. 12. 2013. Zajeli smo tako ambulantno kot hospitalno obravnavane bolnike. Podatke smo črpali iz bolnišnične podatkovne baze *BIRPIS* tako, da smo izmed vseh bolnikov, ki so bili ambulantno obravnavani ali odpuščeni z diagnozo G70.0 (miastenija gravis) po Mednarodni klasifikaciji bolezni (MKB), izbrali tiste, ki so bili diagnosticirani v opazovanem obdobju. V raziskavo smo vključili le bolnike, ki so izpolnjevali naslednja diagnostična merila za MG:

- prisotnost značilne klinične slike nihanja šibkosti in utrudljivosti skeletnih mišic in
- prisotnost značilnih sprememb pri mikroelektromiografski preiskavi (povečana srednja vrednost drgeta in/ali prisotnost blokov prevajanja na

testiranih motoričnih ploščicah) in/ali

- pozitiven odgovor na farmakološko testiranje oz. zdravljenje z inhibitorji acetilholinesteraze in/ali
- prisotnosti protiteles za acetilholinske receptorje v serumu.

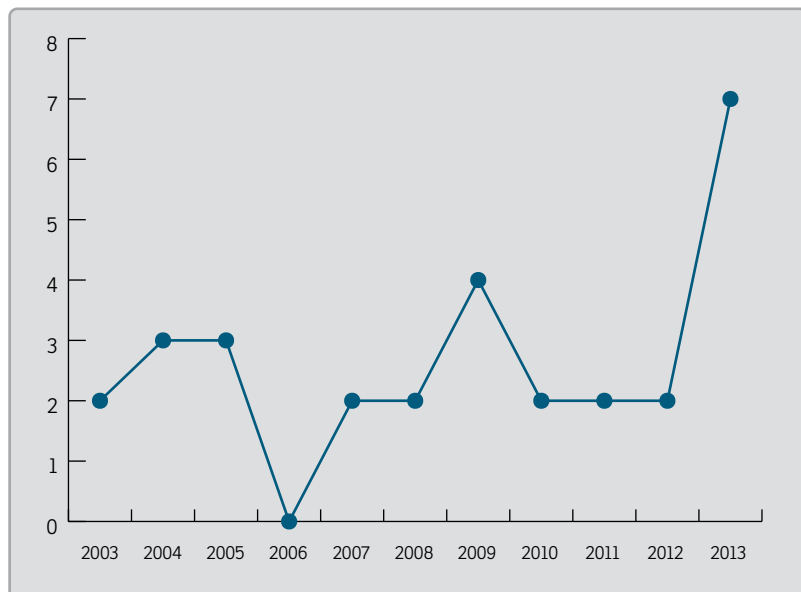
Pri vsakem bolniku smo pregledali vso razpoložljivo medicinsko dokumentacijo in zbrali demografske podatke, podatke o pridruženih boleznih ter podatke o obliki, poteku in zdravljenju MG za obdobje 1. 1. 2003 do 31. 8. 2013.

Opisne spremenljivke smo predstavili z relativno frekvenco in pripadajočim intervalom zaupanja, številske spremenljivke pa z aritmetično sredino (standardnim odklonom (SD)) ali pa mediano (interkvartilnim razmikom (IQR)). Za primerjavo povprečnih vrednosti zveznih spremenljivk med dvema skupinama bolnikov smo uporabili t-test za neodvisne vzorce. Opisnih spremenljivk pa zaradi majhnega števila opazovanih bolnikov nismo mogli zanesljivo statistično vrednotiti. Smrtnost smo določili s pomočjo Kaplan Meierjeve metode. Mejo statistične značilnosti smo določili pri vrednosti $p = 0.05$. Za statistično analizo smo uporabili program Microsoft Excel for Mac 2016 (Microsoft Inc, Redmond; WA, ZDA) in IBM SPSS 20.0 for Mac.

Raziskava je potekala v okviru širše raziskave o epidemiologiji MG v Sloveniji, ki jo je na svoji seji dne 19. 3. 2013 odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (št. odločbe 204/03/13).

Rezultati

Med 1. 1. 2003 in 31. 12. 2013 je bilo diagnosticiranih in obravnavanih skupaj 29 novih primerov bolnikov z MG. Bolnike so klinično spremljali povprečno 50,5 (SD = 30.2) mesecev.



Slika 1: Gibanje števila bolnikov glede na leto postavitve diagnoze.

V opazovanem obdobju je bilo število na leto odkritih novih primerov najnižje v letu 2006, ko niso diagnosticirali nobenega novega bolnika z MG, in najvišje v letu 2013, ko je bila diagnoza MG postavljena 7 bolnikom. V preostalih letih se je število novoodkritih primerov MG gibalo od 2 do 4. Gibanje števila novoodkritih bolnikov glede na leto postavitve diagnoze je prikazano na Sliki 1.

Med 29 bolniki je bilo 14 (48,2 %) žensk in 15 (51,7 %) moških (95 % CI \pm 18,1 %). Povprečna starost bolnikov ob nastopu bolezni je bila 57,8 (SD = 20,2) let (razpon starosti 18–86 let). Statistično značilnih razlik v starosti med spoloma ni bilo (povprečna starost žensk je bila 59,4 (SD = 21,2) let (razpon starosti 18–86 let), povprečna starost moških pa 56,33

(SD = 19,8) let (razpon starosti 18–76 let); $p = 0.69$).

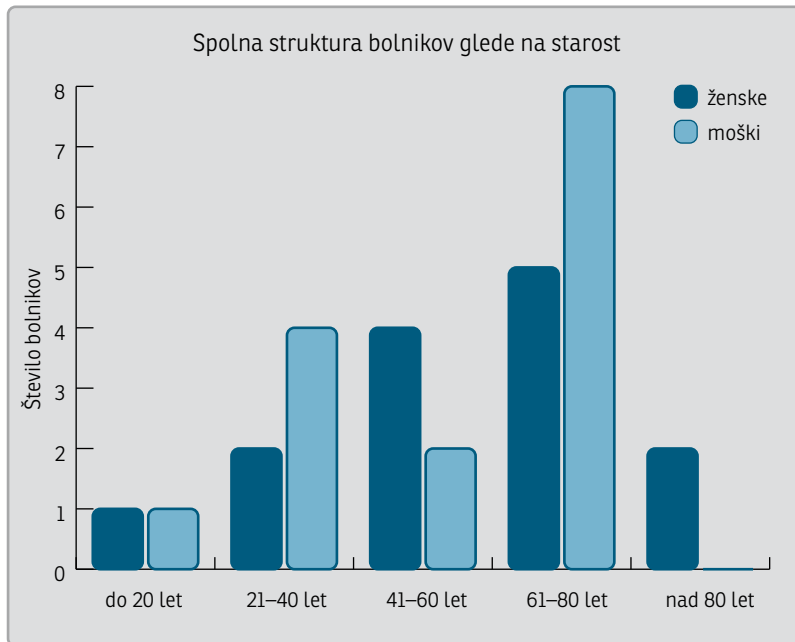
Spolna struktura obolelih se je s starostjo spreminjala: večina žensk je zbolela med 41. in 80. letom starosti, pri moških pa je prišlo do bimodalne razporeditve starosti ob nastopu bolezni s prvim vrhom obolevnosti med 21. in 40. letom ter drugim, višjim vrhom obolevnosti med 61. in 80. letom. Po 80. letu so obolevale izključno ženske. Natančna razporeditev spolne strukture bolnikov glede na starost je prikazana na Sliki 2.

V opazovani populaciji je 17 od 29 bolnikov (58,6 %; 95 % CI = 40,7–76,5 %) v krvi imelo prisotna protitelesa za acetilholinske receptorje, pri enem bolniku testiranje ni bilo opravljeno, pri preostalih bolnikih pa protitelesa za acetilholinske receptorje v krvi niso bila prisotna. Nihče od bolnikov ni imel timoma ali druge avtoimunske bolezni, razen bolezni ščitnice. Slednje je bilo prisotno pri šestih bolnikih (20,6; 95 % CI = 5,9–35,3 % opazovane populacije). Od drugih pridruženih bolezni so štirje bolniki (13,7 %; 95 % CI = 1,2–26,2 % opazovane populacije) imeli maligno bolezen, 15 bolnikov (51,1 %; 95 % CI = 33–69,2 % opazovane populacije) pa se je dodatno zdravilo zaradi drugih kroničnih bolezni.

Največ bolnikov (20 od 29 (68,9 %)) je zbolelo z očesnimi simptomi in znaki MG (ptoza, diplopijo), sledile so motnje požiranja in govora (prisotne pri 17,2 % bolnikov) ter nemoč udov (prisotna pri

Tabela 1: Pojavnost posameznih začetnih simptomov in znakov MG v celotni populaciji bolnikov in glede na spol.

Začetni simptomi	Št. primerov (%)	Št. žensk (%)	Št. moških (%)
Ptoza, dvojni vid	20 (68,9)	10 (50)	10 (50)
Motnje govora in požiranja	5 (17,2)	1 (20)	4 (80)
Nemoč udov	4 (13,7)	3 (75)	1 (25)
Skupaj	29 (100)	14 (48,2)	15 (51,7)



Slika 2: Razporeditev spolne strukture bolnikov glede na starost.

13,7 % bolnikov). Oba spola sta zbolela enako pogosto z očesnimi simptomi in drugimi znaki bolezni. Število bolnikov z drugim začetnim pojavom MG pa je bilo premajhno za izvedbo zanesljive statistične primerjave med spoloma. Pojavnost posameznih začetnih simptomov in znakov MG v celotni populaciji bolnikov in glede na spol je prikazana v Tabeli 1.

Mediana vrednost časa od pojava prvih simptomov in znakov MG do prvega obiska nevrologa je bila dva meseca (IQR 1–8); časovni razpon < 1 do 240 mesecev. Večina bolnikov (14 od 29 (48,2 %)) je nevrologa obiskalo znotraj enega meseca od pojava prvih bolezenskih težav, 6 od 29 (20,6 %) bolnikov se je pri nevrologu zglasilo znotraj šestih mesecev od nastopa bolezni, 5 od 29 (17,2 %) bolnikov se je na nevrologa obrnilo 7–12 mesecev po pojavu miastenske simptomatike, 4 od 29 (13,8 %) bolnikov pa je specialistično obravnavo iskalo po več kot 12 mesecih trajanja bolezni. Čas trajanja težav do iskanja zdravniške pomoči je bil odvisen od vrste težav. Najhitreje so zdravniško pomoč iskali posamezniki, ki so zboleli z motnjami govora in požiranja. Vsi ti bolniki so se pri nevrologu

zglasili znotraj enega meseca od nastopa bolezni. Pri sedmih bolnikih (24,1 % opazovane populacije) je bila diagnoza MG postavljena že ob prvem obisku nevrologa, pri 11 bolnikih (37,9 %) je bila MG diagnosticirana v roku enega meseca od prve specialistične obravnave, v preostalih primerih pa je bila diagnoza MG postavljena 2–8 mesecev po prvem obisku nevrologa. Podobno kot na čas od nastopa težav do iskanja specialitične pomoči je tudi na čas od prve specialitične obravnave do postavitve diagnoze vplivala narava nevrološke simptomatike. Diagnoza MG je bila tako najhitreje postavljena pri bolnikih, ki so zboleli z motnjami govora in požiranja (pri vseh teh bolnikih je bila MG diagnosticirana že ob prvem obisku), čas do postavitve diagnoze pa je bil najdaljši pri bolnikih, ki so imeli le blago izraženo očesno simptomatiko. Večina bolnikov (21 od 29 oz. 72,4 %) je bila obravnavana zgolj ambulantno. Izmed osmih bolnikov, ki so bili hospitalizirani, je bil pri petih bolnikih razlog za hospitalizacijo diagnosticiranje bolezni, pri treh bolnikih pa zdravljenje poslabšanja MG.

V opazovanem obdobju je bolezen ostala omejena na zunanje očesne mišice le pri sedmih od 20 (35 %) bolnikov, ki so zboleli z očesno simptomatiko (24,1 % od celotne opazovane populacije); pri 13 bolnikih (65 % od vseh bolnikov, ki je zbolelo z očesno obliko MG, in 44,82 % celotne opazovane populacije) pa se je bolezen generalizirala. Med povprečnim trajanjem kliničnega spremljanja podskupine bolnikov, pri katerih se je bolezen generalizirala, in podskupine bolnikov, pri katerih je bolezen ostala omejena na zunanje očesne mišice, ni bilo značilnih razlik (40,8 vs 45,1 meseca; $p = 0.79$). Mediana časa od pojava prvih očesnih simptomov do generaliziranja bolezni je znašala tri mesece (IQR 1–12 mesecev;

razpon časa do generaliziranja 1–62 mesecev).

Poslabšanje osnovne bolezni v obliki miastenske krize so doživeli le trije bolniki (10,3 % celotne populacije), od katerih sta bila dva premeščena v terciarni center. Pri vseh treh bolnikih je miastenska kriza nastopila po več kot štirih letih trajanja bolezni. Preostali bolniki so imeli znotraj opazovanega obdobja le blago do zmerno izražene miastenske simptome brez večjih poslabšanj.

Večina bolnikov (20 od 29 oz. 68,9 %) je bilo zdravljenih izključno s simptomatsko terapijo z inhibitorji acetilholinesteraze. Trije bolniki (10,3 %) so bili zdravljeni s kombinacijo inhibitorjev acetilholinesteraze in kortikosteroidov. Pet bolnikov (17,2 %) je prejelo kombinacijo inhibitorjev acetilholinesteraze in drugih imunosupresivnih zdravil. Le eden bolnik (3,4 %) pa se je zdravil izključno s kortikosteroidi. Delež timektomiranih bolnikov je znašal 13,7 % (štirje od 29 bolnikov).

Ob omenjenem zdravljenju so štiri bolniki (13,7 % celotne populacije) dosegli popolno stabilno remisijo bolezni (odsotnost simptomov in znakov MG brez potrebe po jemanju zdravil). En bolnik (3,4 % celotne populacije) je dosegel farmakološko remisijo bolezni (odsotnost simptomov in znakov MG ob jemanju imunosupresivnih zdravil), 16 bolnikom (55,1 % celotne populacije) se je stanje pomembno izboljšalo, šestim bolnikom (20,6 % celotne populacije) se je stanje le delno izboljšalo in pri dveh bolnikih (6,8 % celotne populacije) je stanje kljub zdravljenju ostalo nespremenjeno. Večina bolnikov (5 od 8 bolnikov oz. 62,5 %), ki kljub zdravljenju ni doseglo pomembnega izboljšanja miastenske simptomatike, je prejelo izključno simptomatsko zdravljenje z inhibitorji acetilholinesteraze. Izmed štirih bolnikov, ki so dosegli popolno-

ma stabilno remisijo bolezni, sta bila dva bolnika timektomirana, preostala dva pa sta imela izrazito benigni potek MG (v najbolj simptomatskem obdobju svoje bolezni le blago izraženo miastensko simptomatiko).

V opazovanem obdobju je pet bolnikov umrlo. Pri treh bolnikih je bil vzrok za smrt odpoved dihanja, najverjetneje v sklopu neprepoznanega poslabšanja MG (miastenska kriza), sproženega z akutno odkužbo dihal. Preostala dva bolnika sta umrla zaradi zapletov drugih kroničnih bolezni. Petletna smrtnost bolnikov, izračunana po metodi Kaplan-Meier, je znašala 13,5 %; krivulja preživetja bolnikov pa je prikazana na Sliki 3.

Razpravljanje

SB Izola se z 29 bolniki uvršča na 4. mesto med slovenskimi bolnišnicami po številu novodiagnosticiranih primerov MG v obdobju med 1. 1. 2003 in 31. 12. 2013. Več novodiagnosticiranih primerov so imeli le v obeh univerzitetnih kliničnih centrih (UKC Ljubljana in Maribor) ter v SB Celje.

Spolna struktura obravnavanih bolnikov je bila v skladu s podatki iz literature, saj sta bila oba spola približno enako zastopana. V nasprotju s pričakovanji med spoloma ni bilo statistično značilnih razlik v starosti. Celo nasprotno! Ženske, ki bi po podatkih iz drugih epidemioloških raziskav morale obolevati mlajše in z bimodalno razporeditvijo starosti (13), so večinoma zbolele s statistično neznačilno višjo mediano starosti ter unimodalno razporeditvijo starosti, ki je imela vrh med 60. in 80. letom (Slika 2).

Po drugi strani pa velja omeniti, da je v opazovani populaciji največ bolnikov (ne glede na spol) zbolelo med 60. in 80. letom starosti, kar je povsem v skladu s podatki nekaterih novejših epidemioloških raziskav, ki poročajo o porastu inci-

dence MG pri bolnikih obeh spolov za to starostno obdobje (14,15,16).

Zavedamo se, da opis starostne strukture obolelih zaradi majhnosti opazovane populacije morda deluje pretirano in je posledica naključne variabilnosti (ob majhnem številu bolnikov bi lahko že prisotnost enega ali dveh bolnikov drugačne starosti povsem spremenila starostno strukturo populacije). Toda številke zrcalijo dejansko stanje te redke bolezni v regionalni bolnišnici in mimo tega ne moremo.

Prisotnost protiteles za acetilholinske receptorje v krvi je bila s 58,6 % nekoliko nižja kot v podatkih iz literature, saj so protitelesa odkrili pri približno 80 % bolnikov (v 70 % primerov so protitelesa zaznali z rutinskimi testi, v preostalih 10 % primerov pa so za dokaz protiteles potrebovali bolj občutljive in v rutinski praksi še nedostopne diagnostične teste) (9). Nižji odstotek bolnikov z acetilholinskimi receptorji v krvi si tako delno razlagamo s slabšo občutljivostjo rutinskih seroloških testov, delno pa z višjim deležem bolnikov, ki so imeli zgolj očesno obliko bolezni (24 % v opazovani populaciji in 15 % po epidemioloških podatkih v literaturi) (4). Pri očesni obliki MG ima namreč nižji delež bolnikov izražene acetilholinske receptorje; slednji so prisotni pri le pri 50 % bolnikov) (4).

Komorbidnost bolnikov v opazovani populaciji ni bila povsem skladna s podatki iz literature. V nasprotju s pričakovani nihče od bolnikov ni imel pridruženega timoma ali neščitničnega avtoimunskega obolenja. Slednja so bila v drugih epidemioloških raziskavah pridružena MG v 8–26 % primerov (10). Pojavnost ščitničnih in drugih kroničnih bolezni je primerljiva s podatki iz literature (10). Podobno velja tudi za klinično sliko ob nastopu bolezni, pri kateri so skladno z znanimi epidemiološkimi podatki (4) tudi v opazovani populaciji

prevladovali simptomi prizadetosti zunanjih očesnih mišic.

Na čas trajanja težav do iskanja zdravniške pomoči in čas do postavitve diagnoze je pričakovano vplivala izraženost simptomov; težje prizadeti bolniki so prej iskali pomoč specialista in bili tudi hitreje diagnosticirani.

Sam potek bolezni se je le delno ujemal s podatki iz literature: pričakovano je pri večini bolnikov z začetno očesno prizadetostjo do generalizacije bolezni prišlo znotraj treh mesecev od pojava prvih simptomov MG (6,7), vendar je bil delež bolnikov, pri katerih ni prišlo do generaliziranja bolezni nekoliko višji od pričakovanega (24,1 % vs. 15 %). Poleg tega se je delež bolnikov, ki so doživeli miastensko krizo, sicer ujemal s podatki iz literature (do 20 %) (2,6,8), vendar se je miastenska kriza pojavila nepričakovano pozno (po več kot dveh letih trajanja bolezni). Vsa do sedaj navedena odstopanja od drugih epidemioloških podatkov si lahko delno razložimo z majhnostjo opazovane populacije, delno pa tudi s samo redkostjo MG.

Zdravljenje bolnikov, ki je temeljilo na izključni uporabi inhibitorjev acetilholinesteraze, redki uporabi imunosupresivnega zdravljenja in redkosti timektomije, se ujema z uveljavljeno doktrino preteklega desetletja, kar potrjuje tudi izid zdravljenja bolnikov. Razen smrtnosti so se deleži bolnikov, ki so dosegli popolnoma stabilno remisijo bolezni, klinično izboljšano stanje in nespremenjeno stanje ujemali s podatki iz literature (2,6,8). Sodobna priporočila za zdravljenje MG se od v preteklosti uveljavljene doktrine precej razlikujejo, saj se je izkazalo, da zgodaj v poteku bolezni opravljena timektomija pomembno omili nadaljnji klinični potek, zgodnja uporaba imunosupresivov poveča verjetnost farmakološke remisije, zgodnja uvedba kortikosteroidov pri očesni obli-

ki MG pa lahko celo prepreči generaliziranje bolezni (9,10).

Smrtnost bolnikov z MG v opazovani populaciji zahteva poseben komentar, ker je bila s 13,5 % bistveno višja od 4–9 %, ki jih navaja literatura (2,6,8). Višja smrtnost je sicer lahko posledica majhnosti velikosti opazovane populacije, vendar pa zaskrbljuje podatek, da so trije od petih bolnikov umrli zaradi odpovedi dihanja, ki je bila najverjetneje posledica neprepoznane miastenske krize. Razlog za slabo prepoznavanje miastenske krize se domnevno skriva v tem, da je v vseh treh primerih šlo za starejše bolnike, ki so vse do nastopa dihalne stiske imeli povsem urejeno sicer minimalno izraženo miastenijo. Ker je miastensko krizo s pravilnimi pristopi ne glede na starost bolnika mogoče povsem premostiti, velja pri vsakem bolniku z znano MG nanjo pomisliti in zato tudi ustrezno ukrepati. Zaradi redkosti bolezni je smiselno bolnike s težjim potekom MG preusmeriti v terciarni center, kjer imajo več izkušenj tako z zdravljenjem MG kot tudi z obvladovanjem njenih zapletov.

Zaključek

Klinične značilnosti in izid zdravljenja novodiagnosticiranih bolnikov z MG v regionalni bolnišnici med 1. 1. 2003 in 31. 12. 2013 so razen smrtnosti večinoma primerljive s podatki iz literature. Višja smrtnost bolnikov (domnevno zaradi neprepoznane miastenske krize) je bila verjetno posledica še preveč konzervativne obravnave bolezni in širšega zavedanja, da je tudi miastenska kriza s pravilnim pristopom ne glede na starost bolnika zelo dobro odzivna na ustrezno zdravljenje.

Zahvala

Za dokumentacijo o zdravljenju bolnikov z miastenijo gravis, ki so jo skrbno vodili specialisti nevrologije Splošne bolnice Izola Matija Umek, dr. med., Ingrid Kompara Volarič, dr. med., Iris Jurčič, dr. med., Igor Rigler, dr. med., asist. dr. Bojan Rojc, dr. med., se avtorja iskreno zahvaljujeva.

Literatura

1. Verschuuren JJGM, Palace J, Erik Gilhus N. Clinical aspects of myasthenia explained. *Autoimmunity*. 2010;43(5–6):344–52.
2. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle & Nerve*. 2008;37(2):141–9.
3. Gilhus NE, Owe JF, Hoff JM, Romi F, Skeie GO, Aarli JA. Myasthenia Gravis: A Review of Available Treatment Approaches. *Autoimmune Diseases*. 2011;2011:1–6.
4. Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, Mazziotta JC. Preface. *Neurology in Clinical Practice*: Elsevier BV; 2012. p. xiv–xv.
5. Jacob S, Viegas S, Lashley D, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis and other neuromuscular junction disorders. *Practical Neurology*. 2009;9(6):364–71.
6. Sathasivam S. Diagnosis and management of myasthenia gravis. *Progress in Neurology and Psychiatry*. 2014;18(1):6–14.
7. Rowin J. Approach to the patient with suspected myasthenia gravis or ALS. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*. 2009;15:13–34.
8. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *The Lancet Neurology*. 2009;8(5):475–90.
9. Gilhus NE, Skeie GO, Romi F, Lazaridis K, Zisimopoulou P, Tzartos S. Myasthenia gravis — autoantibody characteristics and their implications for therapy. *Nature Reviews Neurology*. 2016;12(5):259–68.
10. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *The Lancet Neurology*. 2015;14(10):1023–36.
11. Jayam Trouth A, Dabi A, Solieman N, Kurukumbi M, Kalyanam J. Myasthenia Gravis: A Review. *Autoimmune Diseases*. 2012;2012:1–10.
12. Hoffmann S, Kohler S, Ziegler A, Meisel A. Glucocorticoids in myasthenia gravis—if, when, how, and how much? *Acta Neurologica Scandinavica*. 2014;130(4):211–21.
13. Pakzad Z, Aziz T, Oger J. Increasing incidence of myasthenia gravis among elderly in British Columbia, Canada. *Neurology*. 2011;76(17):1526–8.
14. Haldal AT, Owe JF, Gilhus NE, Romi F. Seropositive myasthenia gravis: A Nationwide epidemiological study. *Neurology*. 2009;73(2):150–1.

15. Andersen JB, Engeland A, Owe JF, Gilhus NE. Myasthenia gravis requiring pyridostigmine treatment in a national population cohort. *European Journal of Neurology*. 2010;17(12):1445–50.
16. Pallaver F, Riviera AP, Piffer S, Ricciardi R, Roni R, Orrico D, et al. Change in Myasthenia Gravis Epidemiology in Trento, Italy, after Twenty Years. *Neuroepidemiology*. 2011;36(4):282–7.