



FREQUENCY OF FAMILIAL OCCURRENCE AND ASSOCIATED AUTOIMMUNE DISEASES IN A COHORT OF PATIENTS WITH ACQUIRED AUTOIMMUNE MYASTHENIA GRAVIS FROM BELGRADE

ISPITIVANJE UČESTALOSTI FAMILIJARNE POJAVE I UDRUŽENIH AUTOIMUNIH BOLESTI KOD PACIJENATA SA STEČENOM AUTOIMUNOM MIASTENIJOM GRAVIS NA TERITORIJI BEOGRADA

Maša Josipović¹, Aleksa Jovanović¹, Jelena Jadžić¹, Jovan Jovanović¹, Dragana Lavrnić^{1,2}

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Srbija

² Klinika za neurologiju, Klinički centar Srbije

Correspondence: masa.992@hotmail.com

ABSTRACT

Introduction: Myasthenia gravis (MG) can be associated with other autoimmune diseases (AID), most frequently with Hashimoto's thyroiditis, systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA). Familial occurrence (FOMG) is rare and it exists in 3.5-4.2% patients with MG.

Aim: To determine the occurrence of FOMG, the occurrence of AID associated with MG and to identify potential risk factors for developing MG in a cohort of patients from Belgrade.

Material and Methods: This study gathered data from 453 patient histories from the period from 1992-2014, from the Clinic of Neurology, Clinical Center of Serbia. Three analyses were performed. The first one measured the frequency of associated AID in patients with MG. In the second one, patients who had MG associated with AID were compared to patients without associated AID. The third one included patients with FOMG and compared them with patients without FOMG. The demographic and clinical characteristics of these patients were analysed and comparisons were made between observed and control groups.

Results: The associated AID were present in 54 (11.9%) patients, the most frequent was Hashimoto thyroiditis (4%), then SLE (1.3%), and RA, polymyositis and pernicious anaemia (0.9%). Patients with co-occurrence of MG and other AID were, in comparison with control group, more often female, and the difference was on the border of statistical significance ($p=0.056$). They had late onset MG (LOMG) more frequently, a mild form of MG and positive anti-AChR antibodies, but these differences weren't statistically significant. FOMG was seen in 2.2% of patients. They had LOMG more frequently, were predominantly men, seropositive, and with mild form of the disease, but with no statistical significance compared to the control group.

Conclusion: In the Belgrade cohort, MG was often associated with other AID, while FOMG was relatively rare. There was no significant difference, statistically, in the observed clinical and demographic characteristics of analysed groups, compared to control groups.

Keywords:

myasthenia gravis,
familial occurrence,
autoimmune diseases

SAŽETAK

Uvod: Miasthenija gravis (MG) može da se javi udružena sa drugim autoimunim bolestima (AIB), najčešće sa Hašimoto tireoiditisom, sistemskim eritemskim lupusom (SLE) i reumatoidnim artritisom (RA). Familijarna pojava (FMG) je retka i javlja se kod 3,5-4,2% pacijenata sa MG.

Cilj: Cilj istraživanja bili su analiza prisustva FMG, kao i udruženog javljanja MG i drugih AIB u kohorti pacijenata sa MG na teritoriji Beograda, kao i utvrđivanje potencijalnih faktora rizika za nastanak ove bolesti.

Materijal i metode: Ovom studijom su obuhvaćene 453 istorije bolesti pacijenata Klinike za neurologiju Kliničkog centra Srbije iz perioda 1992-2014. godine. Sprovedena su tri ispitivanja. U prvom su određivane učestalosti udruženih AIB kod pacijenata sa MG. U drugom su analizirani pacijenti koji su imali udruženu pojavu MG i druge AIB, a kontrolnu grupu su predstavljali pacijenti sa MG bez udružene AIB. U treće ispitivanje su uključeni pacijenti sa FMG i poređeni sa pacijentima u čijim porodicama nije bilo MG. Analizirane su demografske i kliničke karakteristike obolelih i utvrđivane su razlike između posmatranih i kontrolnih grupa.

Rezultati: Pojavu udruženih AIB su imala 54 (11,9%) pacijenta, a najčešće su se javljali Hašimoto tireoiditis (4%), SLE (1,3%), RA, polimiozitis i perniciozna anemija (0,9%). Pacijenti sa udruženom pojavom MG i drugih AIB su, u odnosu na kontrolnu grupu, češće bili ženskog pola, a razlika je bila na granici statističke značajnosti ($p = 0,056$). Oni su češće imali MG kasnog životnog doba (LOMG), blagu formu MG i pozitivna antitela na acetilholinski receptor (anti-AChR), ali bez statističke značajnosti. Familijarna MG je uočena kod 2,2% pacijenata. Oni su češće imali LOMG, bili su muškog pola, sa blagom formom bolesti i seropozitivni, ali bez statističke značajnosti u odnosu na kontrolnu grupu.

Zaključak: U kohorti pacijenata iz Beograda, MG je često bila udružena sa drugim AIB, dok je FMG bila relativno retka. Ispitivane kliničke i demografske karakteristike analiziranih grupa nisu se razlikovale u odnosu na kontrolne grupe.

Ključne reči:

miasthenija gravis,
familijarna pojava bolesti,
autoimuna oboljenja

Uvod

Stečena autoimuna miasthenija gravis (MG) predstavlja autoimuno oboljenje u kome se javljaju antitela na različite postsinaptičke strukture neuromišićne spojnice, uglavnom na nikotinski acetilholinski receptor (nAChR), ali i na mišićno specifičnu tirozin kinazu (MuSK), protein 4 povezan sa lipoproteinom (LRP4) ili arginin (1). Ova antitela uzrokuju oštećenje neuromišićne transmisije i klinički dovode do mišićne slabosti i patološke zamorljivosti. Antitela na nAChR su prisutna kod oko 90% bolesnika sa generalizovanom formom i kod oko 50% bolesnika sa očnom formom MG. Bolesnici bez antitela na acetilholinski receptor (anti-AChR antitela) u serumu do skoro su smatrani „seronegativnim” MG pacijentima. U poslednjih 10 godina su, međutim, kod oko 10-70% takozvanih seronegativnih pacijenata dokazana patogena anti-MuSK antitela, a kod preostalih, „duplo seronegativnih”, anti-AChR i anti-MuSK negativnih pacijenata, u oko 50% i anti-LRP4 antitela (2).

Autoimuna oboljenja se javljaju usled gubitka imunološke tolerancije na sopstvene antigene. Smatra se da se autoimunost razvija kada na genetski predisponiranu osobu deluju faktori spoljašnje sredine koji pokreću razvoj bolesti. Učestalija pojava bolesti kod monozigotnih nego kod dizigotnih blizanaca, kao i familijarna pojava iste ili srodnih bolesti, mogu da podrže teoriju o ulozi genetske osnove u nastanku ovih oboljenja (3, 4). Genetskoj predis-

poziciji za nastanak određenih autoimunih bolesti išle su u prilog i brojne multicentrične studije koje su pokazale agregaciju bilo jedne bolesti unutar iste porodice (familijarno autoimuno oboljenje), ili više različitih autoimunih oboljenja (familijarna autoimunost) unutar iste porodice. U sklopu familijarne autoimunosti najčešće su se javljala autoimuna oboljenja štitne žlezde, sistemski eritemski lupus (SLE) i reumatoidni artritis (RA) (5).

Familijarna pojava MG je izuzetno retka. U literaturi se pominju stope incidencije od 3,5% do 4,2% (6-8). S druge strane, kod ove bolesti se znatno češće registruje udruženo prisustvo drugih autoimunih oboljenja, sa frekvencijom čak do 23% (9). Kao autoimuna oboljenja koja su najčešće udružena sa MG navode se oboljenja štitne žlezde, Hašimoto tireoiditis i Grejvsova (Graves) bolest, a uočena je i češća pojava SLE u odnosu na opštu populaciju (5, 9).

Na osnovu ovakvih nalaza jasno je da u nastanku stečene autoimune MG genetska predispozicija ima neospornu ulogu, ali je svakako neophodno i dejstvo dodatnih faktora čiji udeo i značaj još uvek nisu u potpunosti razjašnjeni.

Cilj ovog istraživanja bili su analiza prisustva familijarne pojave MG i udruženog javljanja MG i drugih autoimunih bolesti u kohorti pacijenata sa MG na teritoriji Beograda, kao i utvrđivanje potencijalnih faktora rizika za nastanak ove bolesti.

Materijal i metode

Sprovedena je kombinacija retrospektivne kohortne studije i studije preseka, a kao izvor podataka korišćen je MG registar pacijenata Klinike za neurologiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu za period od 1.1.1992. do 31.12.2014. godine. Studijom su obuhvaćena 453 pacijenta, a dijagnoza MG je postavljena na osnovu karakterističkih kliničkih znakova koji su potvrđeni pozitivnim prostigminskim testom, postojanjem dekrementa na testu repetitivne stimulacije nerva i/ili fenomenom kašnjenja impulsa („jitter”) na elektromiografiji pojedinačnog mišićnog vlakna (10). Dijagnoza bolesti je potvrđena i određivanjem titra anti-AchR ili anti-MuSK antitela u serumu, a podaci su bili dostupni za 324 pacijenta. Vrednosti antitela na nAChR i MuSK određivana su u Institutu za primenu nuklearne energije (INEP) u Zemunu radioimunoesej (RIA) komercijalnim setom (RsR, Cardiff, UK).

Težina bolesti je klasifikovana po preporukama Američke fondacije za miasteniju gravis (engl. *Myasthenia Gravis Foundation of America*, MGFA) (11), a pacijenti su podeljeni u dve grupe, na one sa blažom kliničkom manifestacijom (MGFA I, IIa, IIb, IIIa) i one sa težom formom bolesti (MGFA IIIb, IVa, IVb, V). Na osnovu starosti bolesnika u vreme javljanja MG, formirane su dve grupe obolelih. Prva grupa je bila MG ranog početka, u koju su svrstani svi oboleli kod kojih je bolest počela pre 50. godine života (engl. *early onset myasthenia gravis*, EOMG). Drugu grupu, MG poznog životnog doba, činili su oni pacijenti kod kojih je bolest počela posle 50. godine života (engl. *late onset myasthenia gravis*, LOMG) (12).

U studiji su sprovedena tri ispitivanja. U prvom su određivane učestalosti drugih autoimunih oboljenja kod pacijenata sa MG. U drugom su analizirani pacijenti koji su imali udruženu pojavu MG i neke druge autoimune bolesti, a kontrolnu grupu su predstavljali pacijenti samo sa MG, bez udruženog autoimunog oboljenja. U trećem ispitivanju su poređeni pacijenti sa familijarnom pojavom MG i pacijenti u čijim porodicama nije bilo MG, koji su predstavljali kontrolnu grupu pacijenata. U drugom i trećem ispitivanju su analizirane demografske i kliničke karakteristike obolelih (pol, starost na početku bolesti, MGFA klasifikacija, seropozitivnost/seronegativnost, udružene autoimune bolesti, familijarna pojava MG), u cilju utvrđivanja potencijalne razlike između posmatranih i kontrolnih grupa.

Rezultati su prikazani metodama deskriptivne statistike (frekvencijama, aritmetičkim sredinama i standardnim devijacijama). Za procenu značajnosti razlike aritmetičkih sredina korišćen je Man-Vitni (*Mann-Whitney*) test, a za poređenje frekvencija χ^2 test i Fišerov (*Fisher*) test. Vrednost parametara $p < 0,05$ smatrana je statistički značajnom. Analiza je urađena u SPSS programu, verzija 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Prosečna godišnja prevalencija za posmatrani period je određena na 1.000.000 stanovnika. Podaci o populaciji za pomenuti period preuzeti su iz publikacija Gradskog zavoda za statistiku u Beogradu.

Rezultati

U radu su analizirani podaci o pacijentima sa MG na teritoriji Beograda u periodu od 1.1.1992. do 31.12.2014. godine. U okviru ovog vremenskog intervala registrovana su ukupno 453 pacijenta sa MG. Prosečna godišnja prevalencija MG za navedeni period iznosila je 153,6/1.000.000 stanovnika.

U **tabeli 1.** su prikazane osnovne demografske i kliničke karakteristike svih ispitivanih pacijenata sa MG. Može se uočiti da je većina pacijenata bila ženskog pola (54,5%), kao i to da su žene u proseku obolevale od MG ranije nego muškarci (45,2 naspram 57,1 godina). Najveći broj pacijenata je imao MGFA IIb formu bolesti (26,9%). Seropozitivnost je dokazana kod 288 bolesnika, dok je seronegativnih bilo samo 37.

Tabela 1. Osnovne demografske i kliničke karakteristike ispitivanih pacijenata sa MG (n = 453)

Varijable		Aritmetička sredina ± sd	
Starost na početku bolesti	Svi	51,2 ± 20,5	
	Muškarci	57,1 ± 18	
	Žene	45,2 ± 20,9	
Varijable		Broj pacijenata	% od ukupnog broja pacijenata
Pol	Muškarci	206	45,5
	Žene	247	54,5
MGFA klasifikacija	I	68	15
	II a	100	22,1
	II b	122	26,9
	III a	18	4
	III b	113	24,9
	IV a	5	1,1
Seropozitivni pacijenti *	IV b	15	3,3
	V	12	2,6
	AchR	277	85,5
Seronegativni pacijenti *	MuSK	11	3,4
		36	11,1
Udružene autoimune bolesti		54	11,9
Familijarna pojava MG		10	2,2

* Podaci su bili dostupni za 324 pacijenta

U ispitanoj kohorti obolelih je, pored MG, registrovano prisustvo 19 drugih autoimunih oboljenja (**tabela 2**). Pored MG, pojavu jedne ili više autoimunih bolesti imala su 54 pacijenta (11,9%). Najčešća druga autoimuna bolest, koja je zabeležena u posmatranoj grupi obolelih sa MG, bila je Hašimoto tireoiditis, koji je bio prisutan kod 4% pacijenata. Sledeći po učestalosti je bio SLE, koji je registrovan kod 1,3% pacijenata. Ostalih 17 autoimu-

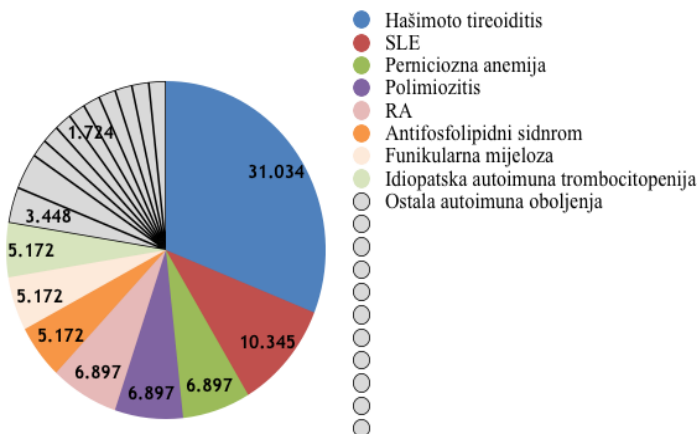
nih bolesti, udruženih sa MG, javljalo se u manje od 1% slučajeva. Među njima su bili najčešći polimiozitis, RA i perniciozna anemija, koji su se pojedinačno javljali kod 0,9% pacijenata.

Tabela 2. Udružena autoimuna oboljenja kod pacijenata sa MG

Udružena autoimuna oboljenja	Broj pacijenata	% od ukupnog broja pacijenata sa MG (n = 453)
Hašimoto tireoiditis	18	4
SLE	6	1,3
Perniciozna anemija	4	0,9
Polimiozitis	4	0,9
RA	4	0,9
Antifosfolipidni sindrom	3	0,7
Funikularna mijeloza	3	0,7
Idiopatska autoimuna trombocitopenija	3	0,7
Vaskulitis	2	0,4
Vitiligo	2	0,4
Autoimuni poliglandularni sindrom	1	0,2
Ankilozirajući spondilitis	1	0,2
Iton-Lambertov sindrom	1	0,2
MGUS*	1	0,2
Morfea	1	0,2
Pemfigus vulgaris	1	0,2
Primarna bilijarna ciroza	1	0,2
Psorijaza	1	0,2
Ulcerozni kolitis	1	0,2

*Monoklonska gamapatija neodređenog značaja

Na **grafikonu 1** je predstavljena učestalost drugih autoimunih bolesti u grupi pacijenata sa MG i drugim autoimunim oboljenjem. Zapaža se da je to najčešće bio Hašimoto tireoiditis (31%), zatim SLE (10,3%), a potom i polimiozitis, RA i perniciozna anemija (6,9%).



Grafikon 1. Učestalost javljanja autoimunih oboljenja u grupi pacijenata sa udruženom pojavom autoimune bolesti i MG

Pacijenti kod kojih se MG javlja udruženo sa nekom drugom autoimunom bolešću u odnosu na pacijente koji imaju samo MG (**tabela 3**) češće su bili ženskog pola (36 žena:18 muškaraca), a razlika je bila na granici statističke značajnosti ($p = 0,056$). Kod ispitivane grupe pacijenata bolest se javljala kasnije u odnosu na kontrolnu grupu obolelih (prosečno sa $52,9 \pm 19,1$ godina naspram $50,4 \pm 20,7$ godina), ali ova razlika nije bila statistički značajna ($p = 0,486$). Posmatrajući kliničke karakteristike ispitivane grupe pacijenata, uočeno je da je veći broj pacijenata imao LOMG, blagu formu MG i pozitivna anti-AChR antitela, ali sve navedene razlike u odnosu na kontrolnu grupu takođe nisu bile statistički značajne ($p = 0,179$, $p = 0,824$, $p = 0,855$). Analizirajući familijarnu pojavu MG, uočeno je da je bila prisutna kod 0,04% (2/54) pacijenata u ispitivanoj grupi sa udruženim javljanjem MG i druge autoimune bolesti, dok se u kontrolnoj grupi pacijenata sa MG bez udružene autoimune bolesti javljala kod 0,02% (8/399) pacijenata. Vrednost $p = 0,339$ ne govori u prilog statističkoj značajnosti uočene razlike.

Tabela 3. Faktori rizika kod pacijenata sa udruženim autoimunim bolestima

Varijable		Autoimuna oboljenja + MG n = 54 (aritm. sredina ± sd)	Samo MG n = 399 (aritm. sredina ± sd)	p
	Svi	52,9 ± 19,1	50,4 ± 20,7	0,486
Starost na početku bolesti	Muškarci	58,6 ± 11,9	57 ± 18,5	0,629
	Žene	50,1 ± 21,5	44,5 ± 20,8	
Varijable		Autoimuna oboljenja + MG n = 54 (broj pacijenata)	Samo MG n = 399 (broj pacijenata)	p
Pol	Muškarci	18	188	0,056
	Žene	36	211	
Početak bolesti	EOMG	20	187	0,179
	LOMG	34	212	
Težina MG	Blaga	36	272	0,824
	Teška	18	127	
Seropozitivni pacijenti*	AchR	32	245	0,855
	MuSK	3	8	
Seronegativni pacijenti*		2	34	0,401
Familijarna pojava MG		2	8	0,339

* Podaci su bili dostupni za 324 pacijenta (37 pacijenata sa autoimunim oboljenjima + MG pacijenata samo sa MG)

Familijarna pojava MG je uočena kod 2,2% posmatranih pacijenata sa MG. U **tabeli 4** su prikazani potencijalni faktori rizika kod pacijenata sa familijarnom pojavom MG. Može se primetiti da su, u odnosu na kontrolnu grupu, pacijenti sa familijarnim javljanjem MG kasnije obovali od MG ($58 \pm 21,5$ godina: $50,5 \pm 20,5$ godina), početak bolesti je češće bio posle 50. godine života (LOMG), češće su bili muškog pola i imali blagu formu bolesti, ali sve ove razlike nisu dostizale statističku značajnost ($p = 0,236$, $p = 0,523$, $p = 0,119$, $p = 0,513$). Svi paci-

jenti sa familijarnom pojavom MG, za koje je bila dostupna dokumentacija, imali su pozitivna anti-AChR antitela,

ali razlika u odnosu na kontrolnu grupu takođe nije bila statistički značajna ($p = 0,608$).

Tabela 4. Faktori rizika kod pacijenata sa familijarnom pojavom MG

Varijable		Familijarna pojava MG n = 10 (aritm. sredina ± sd)	Bez familijarne pojave MG n = 443 (aritm. sredina ± sd)	p
	Svi	58 ± 21,5	50,5 ± 20,5	0,236
Starost na početku bolesti	Muškarci	60,7 ± 20,2	57,1 ± 18	0,442
	Žene	54 ± 26	45,2 ± 20,8	0,452

Varijable		Familijarna pojava MG n = 10 (broj pacijenata)	Bez familijarne pojave MG n = 443 (broj pacijenata)	p
Pol	Muškarci	6	200	0,523
	Žene	4	243	
Početak bolesti	EOMG	2	204	0,119
	LOMG	8	238	
Težina MG	Blaga	8	300	0,513
	Teška	2	143	
Seropozitivni pacijenti*	AchR	8	269	0,608
	MuSK	0	11	1
Seronegativni pacijenti*		0	36	0,605
Udružene autoimune bolesti		2	52	0,339

* Podaci su bili dostupni za 324 pacijenta (8 pacijenata sa familijarnom pojavom MG i 316 pacijenata bez familijarne pojave MG)

Diskusija

Studijom su analizirani podaci pacijenata sa dijagnozom MG iz Beograda u periodu od 1992. do 2014. godine. Prosečna godišnja prevalencija za navedeno razdoblje iznosi 153,6/1.000.000 stanovnika. U svetu se vrednosti standardizovane prevalencije kreću od 27,7/1.000.000 do 354,7/1.000.000 stanovnika (13-17). Ovakav raspon vrednosti prevalencije mogao bi da se objasni razlikama u dijagnostičkim i terapijskim mogućnostima među zemljama.

U posmatranoj kohorti pacijenata u našem radu odnos žena i muškaraca bio je 1,2:1, što se poklapa sa podacima iz literature (13, 18). Odnos se, međutim, menja u zavisnosti od podtipa bolesti: kod pacijenata sa EOMG odnos žena prema muškarcima bio je 2,5:1, a kod pacijenata sa LOMG taj odnos je iznosio 1:1,47 u korist muškog pola. Ovakva razlika u obolevanju nađena je i u drugim istraživanjima i može se objasniti ulogom polnih hormona u nastanku autoimunosti (19-21).

Takođe je poznato da osobe koje imaju MG imaju povećan rizik i za javljanje drugog autoimunog oboljenja u odnosu na populaciju bez MG. U literaturi se navode različite učestalosti javljanja autoimunih bolesti udruženih sa MG i iznose 13-23% (9,15,22-24). U istraživanju Maoa i saradnika (23) registrovana je učestalost od 13%, koja je najpribližnija rezultatu dobijenom u našoj studiji od

11,9%. Ovakvi nalazi jasno idu u prilog postojanju genetske predispozicije za razvoj autoimunih oboljenja, među kojima je i MG. S druge strane, danas je poznato da i različiti faktori spoljašnje sredine mogu da imaju ulogu induktora za razvoj autoimunih bolesti na terenu postojeće imunogenetske predispozicije, čime se mogu objasniti razlike u javljanjima udruženih autoimunih bolesti između različitih geografskih regija, nacija i rasa.

Među pacijentima obuhvaćenim našom studijom, autoimune bolesti koje su se najčešće javljale udružene sa MG bile su Hašimoto tireoiditis, SLE, polimiozitis, RA i perniciozna anemija, što je u skladu sa nalazima drugih studija (9, 15, 23, 25, 26). Učestalost Hašimoto tireoiditisa iznosila je 4%, a skoro isti podatak (4,2%), dobijen je u studiji sprovedenoj u Japanu na 142 pacijenta sa MG (24). Zapažene učestalosti SLE u literaturi variraju od 1 do 8%, što je u skladu sa našim rezultatom od 1,3%, dok je učestalost udruženog javljanja RA u našoj studiji bila manja u odnosu na podatke iz drugih studija (0,9% naspram 4%) (9, 15, 23, 25, 26). Suzuki i saradnici (27) zabeležili su učestalost polimiozitisa od 0,65%, što je približno vrednosti od 0,9%, dobijenoj u našoj studiji. Udružena pojava perniciozne anemije i MG navodi se kao retka pojava, sa frekvencijom od 0,13 do 0,26% (28, 29), dok je u populaciji pacijenata sa MG iz Beograda, u periodu od 1992. do 2014. godine, zabeležena veća učestalost i iznosila je 0,9%. Najčešća autoimuna oboljenja koja se javljaju udružena sa

MG predstavljaju i najučestalije autoimune bolesti u opštoj populaciji, ali su pacijenti sa MG, u odnosu na opštu populaciju, pod većim rizikom da od njih obole (15, 22).

Naša studija je pokazala da je većina pacijenata sa pojavom druge autoimune bolesti pored MG bila ženskog pola (67%), ali je rezultat na granici statističke značajnosti ($p = 0,056$). Istraživanja sprovedena od strane Maoa i saradnika (23), kao i Fanga i saradnika (15), takođe pokazuju preovladavanje ženskog pola u ovoj grupi pacijenata. Istraživanje sprovedeno u Tajvanu, koje je obuhvatilo 1482 pacijenta sa MG (30), pokazalo je da je ženski pol zastupljeniji i među pacijentima sa udruženom pojavom MG i autoimunom bolesti štitne žlezde, u odnosu na pacijente obolele samo od MG. U literaturi postoje podaci koji ukazuju na to da se udružena autoimuna bolest češće javljala u grupi bolesnika sa MG koja je nastala pre 50. godine života (15,24,30). Nasuprot ovome, rezultati dobijeni u našoj studiji našli su češće prisustvo druge autoimune bolesti u grupi pacijenata sa MG kasnog početka, iako uočena razlika u odnosu na kontrolnu grupu nije pokazivala statističku značajnost ($p = 0,179$). Povezanost prisustva anti-AChR antitela i udružene autoimune bolesti varirala je među istraživanjima (15, 24, 30, 31). U našoj kohorti MG bolesnika zapaženo je da je udruženo autoimuno oboljenje bilo češće među pacijentima sa prisutnim anti-AChR antitelima, ali bez statističke značajnosti ($p = 0,855$).

Familijarna pojava MG se u literaturi navodi kao retka pojava i javlja se u 3,5-4,2% pacijenata sa MG (7, 8). Učestalost u populaciji Beograda u periodu od 1992. do 2014. godine bila je nešto manja i iznosila je 2,2%. Naša studija je pokazala da se familijarna MG u odnosu na sporadičnu ne razlikuje statistički značajno u odnosu obolelih muškaraca i žena, kliničkoj slici bolesti i pojavi udruženih autoimunih oboljenja, što je u skladu sa dostupnom literaturom (32). U literaturi se, međutim, navodi da se familijarna MG češće javljala ranije u odnosu na sporadičnu (32), što ne odgovara našim rezultatima koji pokazuju da je prosečna starost pojave familijarne MG iznosila $58 \pm 21,5$ godina, a sporadična $50,5 \pm 20,5$ godina ($p=0,236$). Nalaz relativno niske učestalosti familijarne MG ukazuje na odsustvo specifičnog predisponirajućeg faktora za nastanak MG, što ne menja značaj opšte imunogenetske predispozicije na čijem terenu može da se javi bilo MG bilo neko drugo autoimuno oboljenje.

Zaključak

U grupi pacijenata sa MG postoji često prisustvo i druge autoimune bolesti, dok je familijarna pojava MG relativno retka. Ovakav nalaz pokazuje da je za razvoj MG verovatno značajna genetska predispozicija za razvoj autoimunosti uopšte, dok prisustvo specifične predispozicije za nastanak MG nije uočeno. Analizirane kliničke i demografske karakteristike između pacijenata sa MG i udruženim autoimunim oboljenjem i kontrolne grupe obolelih nisu se razlikovale, što ukazuje na to da među ispitanim parametrima nije bilo onih koji bi uticali na indukciju same bolesti.

Literatura

1. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2015; 14(10):1023-36.
2. Nacu A, Andersen JB, Lisnic V, Owe JF, Gilhus NE. Complicating autoimmune diseases in myasthenia gravis: a review. *Autoimmunity* 2015; 48(6):362-368.
3. Hewagama A, Richardson B. The genetics and epigenetics of autoimmune diseases. *J Autoimmun* 2009; 33(1):3.
4. Wandstrat A, Wakeland E. The genetics of complex autoimmune diseases: non-MHC susceptibility genes. *Nat Immunol* 2001; 2(9):802-809.
5. Cardenas-Roldan J, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. How do autoimmune diseases cluster in families? A systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2013; 11:73.
6. Foldes FF. Unusual familial occurrence of myasthenia gravis. *JAMA* 1960; 174(4):418-420.
7. Szobor A. Myasthenia gravis: familial occurrence. A study of 11000 myasthenia gravis patients. *Acta Med Hung* 1989; 46(1):13-21.
8. Salvado M, Canela M, Ponseti JM et al. Study of the prevalence of familial autoimmune myasthenia gravis in a Spanish cohort. *Journal of the neurological sciences* 2016; 360:110-114.
9. Thorlacius S, Aarli JA, Riise T, et al. Associated disorders in myasthenia gravis: autoimmune diseases and their relation to thymectomy. *Acta neurologica scandinavica* 1989; 80:290-295.
10. Osserman KE, Genkins G. Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1200 patients. *Mt Sinai J Med* 1971; 38:497-536.
11. Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task force of the medical scientific advisory board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* 2000; 55:16-23.
12. Wang W, Chen YP, Wei DN. The clinical characteristics of early-onset versus late-onset types of myasthenia gravis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2011; 50(6): 498-8.
13. Sanchez JL, Uribe CS, Franco AF, Jimenez ME, Arcos-Burgos OM, Palacio LG. Prevalence of myasthenia gravis in Antioquia, Colombia. *Rev Neurol* 2002; 34(11):1010-2.
14. Andersen JB, Heldal AT, Engeland A, Gilhus NE. Myasthenia gravis epidemiology in a national cohort; combining multiple disease registries. *Acta Neurol Scand Suppl* 2014; 198:26-31.
15. Fang F, Sveinsson O, Thormar G, et al. The autoimmune spectrum of myasthenia gravis: a Swedish population-based study. *J Intern Med* 2015; 277(5):594-604.
16. Breiner A, Widdliff J, Katzberg HD, Barnett C, Brill V, Tu K. Epidemiology of myasthenia gravis in Ontario, Canada. *Neuromuscul Disord* 2016; 26:41-6.
17. Poulas K, Tsibri E, Kokola A, et al. Epidemiology of seropositive myasthenia gravis in Greece. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71(3):352-6.
18. Aragones JM, Altimiras J, Roura P, et al. Prevalence of myasthenia gravis in the Catalan county of Osona. *Neurologia* 2014.
19. Quintero OL, Amador-Patarroyo MJ, Montoya-Oritz G, Rojas Villarraga A, Anaya JM. Autoimmune disease and gender: plausible mechanisms for the female predominance of autoimmunity. *J Autoimmun* 2012; 38:J109-19.
20. Le Panse R, Cizeron Clairac G, Cuvelier M, et al. Regulatory

- and pathogenic mechanisms in human autoimmune myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1132:135-42.
21. Zivkovic SA, Clemens PR, Lacomis D. Characteristics of late-onset myasthenia gravis. *J Neurol* 2012; 259:2167-71.
 22. Christinsen P, Jensen BTS, Tsiropoulos I, et al. Associated autoimmune diseases in myasthenia gravis. A population-based study. *Acta Neurol Scand* 1995; 91:192-195.
 23. Mao ZF, Yang LX, Mo XA, et al. *Int J Neurosci* 2011; 357:2199-2200.
 24. Kanazawa M, Shimohata T, Tanaka K, Nishizawa M. Clinical features of patients with myasthenia gravis associated with autoimmune diseases. *Eur J Neurol* 2007; 14:1403-1404.
 25. Jallouli M, Saadoun D, Eymard B, et al. The association of systemic lupus erythematosus and myasthenia gravis: a series of 17 cases, with a special focus on hydroxychloroquine use and a review of the literature. *J Neurol* 2012; 259:1290-1297.
 26. Sthoeger Z, Neiman A, Elbirt D, et al. High prevalence of systemic lupus erythematosus in 78 myasthenia gravis patients: a clinical and serologic study. *Am J Med Sci* 2006; 331:4-9.
 27. Blecher TE, Williams ER. Simultaneous myasthenia gravis and pernicious anaemia: A case report with organ antibody studies. *Postgrad Med J* 1967; 43(496): 122-126.
 28. Suzuki S, Utsugisawa K, Yoshikawa H, et al. Autoimmune targets of heart and skeletal muscles in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2009; 66:1334-1338.
 29. Chang KH, Lyu RK, Ro LS, Wu YR, Chen CM. Coexistence of pernicious anemia and myasthenia gravis – a rare combination of autoimmune diseases in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2006; 105(11):946-949.
 30. Chen YL, Yeh JH, Chiu HC. Clinical features of myasthenia gravis patients with autoimmune thyroid disease in Taiwan. *Acta Neurol Scand* 2013; 127(3):170-4.
 31. Marino M, Ricciardi R, Pinchera A, et al. Mild clinical expression of myasthenia gravis associated with autoimmune thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:438-443.
 32. Tatsuji N, Bruner NG, Brown SB, Masahito 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.