

УДК:616.74-009.17-036-07

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2019.01.08

Для листування:

м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010
E-пошта: sinitska@ukr.net

Стаття надійшла: 05.03.2019

Прийнята до друку: 12.04.2019

Опублікована онлайн: 26.06.2019

© Тетяна Негрич,
Наталія Боженко,
Софія Кирилюк, 2019

ORCID IDs

Tetyana Nehrych

<https://orcid.org/0000-0003-0170-511X>

Nataliya Bozhenko

<https://orcid.org/0000-0003-1411-0780>

Sofia Kyryliuk

<https://orcid.org/0000-0001-9547-314X>**Конфлікт інтересів:** Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Внесок авторів:

Ідея: Т. Негрич,

Дослідження: Н. Боженко, С. Кирилюк.

Написання статті: Н. Боженко, С. Кирилюк.

Редагування і затвердження остаточного
варіанту статті: Т. Негрич.**Міастенія – труднощі діагностики та лікування (розбір клінічного випадку)**

Тетяна Негрич, Наталія Боженко, Софія Кирилюк

*Львівський національний медичний університет імені
Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, Україна*

Міастенія – аутоімунне, швидко прогресуюче захворювання, що проявляється патологічною м'язовою стомлюваністю та слабкістю. У статті розглянуто наявність коморбідних станів у пацієнтів з міастенією, які перебували на лікуванні у неврологічному відділенні Львівської обласної клінічної лікарні у 2016-2018 роках; 58% госпіталізованих з міастенією, здебільшого особи старшого віку, мали коморбідні захворювання. Найчастіше спостерігали гіпертонічну хворобу (34%), ішемічну хворобу серця (20%), цукровий діабет II типу (12%), вузловий зоб з еутиреозом (8%), хворобу дрібних судин головного мозку (8%).

Мета роботи. вивчити особливості клінічного перебігу, діагностики та лікування пізно діагностованої генералізованої міастенії на фоні хвороби дрібних судин головного мозку та цукрового діабету.

Описати випадок пізно діагностованої генералізованої міастенії у 66-річної жінки з супутніми хворобою дрібних судин головного мозку та цукровим діабетом, що перебувала на лікуванні у неврологічному відділенні Львівської обласної клінічної лікарні у грудні 2018 року.

Матеріали та методи. Клінічний випадок генералізованої міастенії у 66-річної жінки з супутніми хворобою дрібних судин головного мозку та цукровим діабетом, діагностика та методи лікування. Пацієнтка перебувала на лікуванні у неврологічному відділенні Львівської обласної клінічної лікарні у грудні 2018 року.

Діагноз встановлено на підставі клінічних проявів, позитивної реакції на інгібітори ацетилхолінестерази, виявлення антитіл до ацетилхолінових рецепторів. Клінічні прояви міастенії, а також апраксія ходи, розлади сечовипускання та когнітивні порушення внаслідок судинних змін головного мозку посилювали інвалідизацію пацієнтки, створювали необхідність ретельного догляду та контролю за прийомом лікарських засобів сторонніми особами. Помічено позитивний вплив застосування антихолінестеразних препаратів і преднізолону при лікуванні міастенії з коморбідними захворюваннями. Терапію преднізолоном проводили за постійного контролю глюкози крові.

Ключові слова: аутоімунне захворювання, хвороба дрібних судин, цукровий діабет, коморбідні захворювання.

UDC:616.74-009.17-036-07

Myasthenia – difficulties in diagnostics and treatment (clinical case analysis)

Nehrych T., Bozhenko N., Kyryliuk S.

Danylo Halytski Lviv National Medical University, Pekarska St., 69, Lviv, Ukraine

Abstract. Myasthenia gravis is an autoimmune rapidly progressive disease characterized by a neuromuscular disorder due to the formation of autoantibodies to different epitopes of the peripheral neuromuscular device and is clinically manifested by pathological muscle fatigue and weakness. Diagnosis of myasthenia in the elderly is very problematic because doctors regard muscle weakness at this age as a symptom of other diseases. In addition, it may be combined with various pathological conditions.

The aim. to specify the peculiarities of clinical course, diagnostics and treatment in generalized MG with delayed diagnosis against the background of small vessel diseases and diabetes mellitus.

Hypertensive heart disease (34%), ischemic heart disease (20%), diabetes mellitus (12%,) and small brain vessels disease (8%) were frequently observed. A case of late diagnosed generalized myasthenia in a 66-year-old woman with concomitant small vessels disease of the brain and diabetes mellitus is described.

Materials and methods. Clinical case of MG in a 66-year-old woman with concomitant small vessel disease and diabetes mellitus; diagnostics and therapeutic methods. The patient was treated at the neurological department of the LRCH in December 2018.

Results. The patient was treated at the neurological department of Lviv regional clinical hospital in December 2018. For a long time, the patient had been treated of the small vessels disease, though main complaints were difficulties with speaking, swallowing, periodic double vision, ptosis, general weakness, weakness in the right leg, memory impairment, problems with walking and urination. The diagnosis of myasthenia was based on clinical manifestations, a positive reaction to acetylcholinesterase inhibitors, and detection of antibodies to acetylcholine receptors. Clinical manifestations of myasthenia, as well as apraxia of walking, disorders of urination and cognitive impairment due to vascular changes in the brain intensified the patient's disability and created the need for careful outside care and control of the drug intake. The positive influence of anticholinesterase drugs and prednisolone in the treatment of myasthenia was noted. The presence of diabetes mellitus is a relative contraindication to the administration of corticosteroids, but in the presence of comorbidity of generalized myasthenia and diabetes mellitus type II, prednisolone was used under constant monitoring of blood glucose by hypoglycemic agents.

Conclusions. Thus, late-onset, severe comorbid diseases (small vessel disease of the brain, diabetes mellitus) complicate and delay the diagnosis of myasthenia and prescription of appropriate therapy.

Key words: Autoimmune disease, small vessel disease, diabetes mellitus, comorbid diseases.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2019.01.08

For correspondence:
69, Pekarska St., Lviv, 79010
E-пошта: sinitska@ukr.net

Received: Mar 5, 2019

Accepted: Apr 12, 2019

Published online: Jun 7, 2019



© Nelya Oryshchyn,
Yuriy Ivaniv, 2019

ORCID IDs

Tetyana Nehrych

<https://orcid.org/0000-0003-0170-511X>

Nataliya Bozhenko

<https://orcid.org/0000-0003-1411-0780>

Sofia Kyryliuk

<https://orcid.org/0000-0001-9547-314X>

Disclosures. No conflict of interest, financial or other ones are declared by the authors.

Author Contributions:

Conceptualization: T. Nehrych.

Data curation and formal analysis: N.

Bozhenko, S. Kyryliuk.

Writing - original draft:

N. Bozhenko, S. Kyryliuk.

Writing - review & editing: T. Nehrych

Міастенія гравіс (МГ), або хвороба Ерба–Гольдфлама, – аутоімунне швидкопрогресуюче захворювання, що характеризується порушенням нервово-м'язової передачі внаслідок утворення аутоантитіл до різних аутоантигенних епітопів периферичного нейром'язового апарату та проявляється клінічно патологічною м'язовою стомлюваністю і слабкістю [6, 8, 12]. Якщо раніше МГ вважали рідкісним захворюванням з поширеністю у 60-ті роки ХХ ст. 0,5-5 випадків на 100 000 населення, то сьогодні – досить частим явищем з поширеністю 4,8-5,0 до 17,5-20,3 на 100 000 з щорічним збільшенням кількості хворих на 5-10% у всіх вікових групах [17].

У 2010 році S. Aislin і співавт. провели метааналіз 55 робіт з епідеміології міастенії, опублікованих з 1950 до 2007 року [1]. З'ясували, що середній рівень захворюваності становив 5,3 випадки (від 1,7 до 21,3) на 1 млн населення в рік. Найвищий (21,3) показник визначено у 2000 році в Барселоні (Іспанія), найнижчий (1,7) – у 1955 році у місті Лідс (Великобританія). За весь проаналізований період не виявлено відмінностей між країнами Європи, Північної і Південної Америки, Канади та Азії щодо рівня захворюваності. Згідно з S. Aislin і співавт., зростання захворюваності на міастенію пов'язане з поліпшенням її діагностики після відкриття в 1976 році антитіл до ацетилхолінових рецепторів. Підтвердженням цьому є рівні показників до і після 1976 року – 3,5 і 6,5 на 1 млн населення, відповідно. Середній показник поширеності міастенії становив 77,7 (від 15 до 179) на 1 млн населення. Показник поширеності 179,0 на 1 млн населення спостерігали в Данії в 2001 році, а 15,0 – у місті Фукуоці (Японія) у 1966 році.

Рівень смертності при міастенії зменшився від 50-80% п'ятдесят років тому до 2,2% сьогодні і є вищим при патологічному процесі з частими кризами (4,47%) [23].

При міастенії часто порушується працездатність, знижується якість життя і настає інвалідизація пацієнтів, що зумовлює високу медичну та соціально-економічну значимість проблеми. Середньорічні витрати на лікування пацієнтів з міастенією у США за період з 2008 до 2010 року становили 24 988 доларів на одного пацієнта [2].

В етіології захворювання значну роль відіграє патологія тимуса – у близько 70% осіб виявляється лімфофолікулярна гіперплазія або тимомма. Також розглядається значення HLA-асоційованих імунних механізмів (HLA-DR 3, HLA-B5, HLA-B8) [5, 6]. Серед чинників, які сприяють розвитку міастенії, виділяють такі: психотравмуючі ситуації, інтенсивні фізичні навантаження, перегрівання, перенесені інфекції, хірургічні втручання, вагітність і пологи. Відзначено роль генетичних чинників [11, 13, 14].

Розвиток міастенії може початися у новонароджених і у людей похилого віку. Сьогодні виділяють два основних вікових піки дебюту патологічного процесу: ранній (від 20 до 40 років) і пізній (після 60 років). Останніми роками помічено значне зростання розвитку міастенії у літніх людей [11, 13, 14]. Пік захворюваності у жінок спостерігається на третьому десятилітті життя, тоді як у чоловіків досягає максимуму на шостому або сьомому десятилітті. Середній вік появи міастенії у осіб жіночої статі становить 28 років і 42 роки у чоловічої статі [7]. Серед хворих на міастенію – жінок втричі більше, ніж чоловіків. Однак у пацієнтів вікової групи старших 50 років співвідношення жінок і чоловіків майже вирівнюється – 1:0,85 [7, 11, 13, 14].

Діагностика міастенії у літніх людей досить проблематична з огляду на те, що м'язову слабкість у цьому віці лікарі розцінюють як симптом інших захворювань: хвороби мотонейрону, інсульту, полінейропатії, хронічної обструктивної хвороби легень та ін. У деяких випадках міастенія може поєднуватися з іншими патологічними станами, тому існує ризик пізнього встановлення діагнозу [6, 13, 14, 16]. Зазвичай розвитку міастенії передують різні патологічні процеси, пов'язані з соматичними захворюваннями [17, 19]. До теперішнього часу опубліковані лише поодинокі роботи з вивчення епідеміології міастенії, асоційованої з іншими захворюваннями [10, 22]. За даними M. Kanazawa (2007), супутні коморбідні стани виявлені у 28 (19,7%) з 142 обстежених пацієнтів з міастенією.

Патогномонічними клініко-фізіологічними маркерами МГ є синдром м'язової слабкості та патологічної стомлюваності, вибіркоче ураження окремих м'язових груп, позитивна реакція на інгібітори ацетилхолінестерази, ремітуючий

Myasthenia gravis (MG) or Erb-Goldflam disease is a rapidly progressive, autoimmune, neuromuscular disorder mediated by the formation of autoantibodies to different epitopes of the peripheral neuromuscular synapse. It is clinically expressed as pathological muscle fatigue and weakness. [6, 8, 12]. The lifetime prevalence of MG has increased from 0.5-5.0/100,000 in the 1960s to a range of 4.8-5.0/100,00 today, although some estimates are even higher (17.5-20.3/ 100,000), suggesting an annual increase of 5-10% across all age groups [17].

A meta-analysis by Aislin et al. of 55 reports published during the period 1950-2007, calculated an average annual incidence rate of 5.3/1,000,000 [1], ranging from 1.7/1,000,00 (Leeds, UK, 1955) to 21.3/1,000,000 (Barcelona, Spain, 2000). The current incidence, however, is comparable across Europe, North and South America, Canada and Asia. The authors attributed the increased incidence to the discovery in 1976 of antibodies to acetylcholine receptors and their adoption for diagnostic testing. This is supported by the increase in annual incidence from 3.5/1,000,000 to 6.5/1,000,000 before and after 1976 respectively. The reported average prevalence of MG was 77.7/1,000,000 and ranged from 15/1,000,00 (1966, Fukuoka, Japan) to 179/1,000,000 (2001, Denmark) [1]. The mortality rate in MG has decreased from 50-80% fifty years ago to 2.2% today but is higher in patients with frequent myasthenic crises (4.47%) [23].

The disease imposes significant disability and decreased quality of life, resulting in high medical and socio-economic costs. During the period 2008-2010, the annual cost of treating MG in the USA was estimated at \$24,988 per patient [2].

Concomitant pathology of the thymus is common – thymic lymphofollicular hyperplasia or thymoma are found in approximately 70% of patients with MG. HLA-associated immune mechanisms (HLA-DR 3, HLA-B5, HLA-B8) [5, 6] are also implicated. Numerous other contributing factors have been identified, including

psychological trauma, intense physical activity, overheating, infections, surgical interventions, pregnancy and childbirth. The role of genetic factors has been noted [11, 13, 14].

While MG may develop in newborns as well as in elderly people, two periods of peak onset have been determined: early (age 20-40 years) and late (> 60 years). There has been a marked increase in the development of myasthenia among elderly people in recent years [11, 13, 14]. The peak in women's incidence is observed in the third decade of life, while men reach the maximum in the sixth or seventh decade. The mean age of MG onset in females is 28 years and in males – 42 years [7]. Among the patients with MG women are three times more numerous than men. However, in patients in the age group over 50 years, the ratio between women and men is near unity (0.85) [7, 11, 13, 14].

There are several reasons why making a diagnosis of MG in the elderly is challenging and often delayed. First, muscular weakness can occur secondary to other diseases whose prevalence increases with age. These may include motor neuron disease, stroke, polyneuropathy, chronic obstructive pulmonary disease, etc. Second, patients can actually have MG comorbid with other pathological conditions [6, 13, 14, 16]. Third, the development of MG may be preceded by pathological processes associated with other conditions [17, 19]. While there are relatively few reports on this subject [10, 22], one investigator (Kanazawa (2007), noted that n = 28/142 (19.7%) of patients had an identified comorbidity.

Common clinical and physiological markers of MG include a syndrome of muscular weakness and pathological fatiguability, selective involvement of individual muscular groups, positive reaction to cholinesterase inhibitors, a remitting course and a positive test on electromyography [1, 6, 8, 16]. The principal criteria for diagnosis of MG are serological tests; detection of antibodies to acetylcholine receptors is highly specific for this disease. Rarely, false-positive results with low titers may be observed in Lambert-Eaton myasthenic syndrome (5%), motor neuron

перебіг і позитивний результат декремент-тесту при електронейроміографії [1, 6, 8, 16]. Провідними критеріями діагностики МГ є серологічні тести, насамперед виявлення антитіл до ацетилхолінових рецепторів, що високоспецифічні для МГ. Досить рідко хибнопозитивні результати з низькими титрами можуть бути при синдромі Ламберта-Ітона (5%), хворобах мотонейрона (3–5%), поліміозиті (<1%) та ще рідше – при первинному біліарному цирозі, системному червоному вовчаку, тимомі без міастенії, у родичів хворого на МГ першої лінії. MuSK антитіла виявляються у 40–50% хворих на серонегативну МГ та лише у 11% пацієнтів з серопозитивною МГ, а при очній формі МГ вони майже не трапляються. Антитіла до титину та RyR визначаються при пізньому дебюті патологічного процесу і разом з серопозитивністю свідчать на користь тимоми, передбачають важчий перебіг та незадовільний результат після тимектомії [16]. Радіологічні методи діагностики (рентгенографію, комп'ютерну (КТ) та магнітно-резонансну томографію (МРТ) грудної клітки) застосовують для виключення гіперплазії або пухлини тимуса.

Найчастіше захворювання маніфестує у вигляді очної та генералізованої міастенії [6, 11]. У 50% випадків, розпочавшись як очна форма протягом кількох місяців, м'язова слабкість поширюється на лицьові, орофарингеальні м'язи та м'язи кінцівок. Для генералізованої міастенії типовими є ураження проксимальних м'язів плечового поясу та шиї, можливе порушення ковтання та слабкість жувальних м'язів з частим поперхуванням, невиразна мова, афонія, в подальшому розвиваються атрофії уражених м'язів. Очну форму міастенії диференціюють з еутиреоїдною офтальмопатією, окулофарингеальною м'язовою дистрофією, конгеніальною міопатією з структурними аномаліями, окулярним міозитом, мітохондріальними міопатіями. При МГ виключають метаболічну міопатію, синдром Ламберта-Ітона, конгеніальні міастенічні синдроми, поліміозит, токсично-індуковані міастенічні порушення (наприклад, Д-пеніциламіном) [16].

Лікування МГ складається з чотирьох базових напрямів [3, 8, 20, 21]: компенсуюче симптоматичне (антихолінестеразні препарати), хронічне імуномодулююче (кортикостероїди та інші імуносупресивні препарати), швидке імуномодулююче (плазмаферез, в/в імуногло-

булін) та хірургічне (тимектомія). У сучасній стратегії медикаментозної терапії МГ мають значення: етапність лікувальних заходів, поєднання компенсуючої та патогенетичної, а також урахування фази перебігу захворювання.

Хвороба дрібних судин головного мозку (small vessel disease) – це група патологічних процесів різної етіології, за яких уражаються дрібні артерії, артеріоли, венули та капіляри, що забезпечують кровопостачання глибоких структур головного мозку [4, 15, 18]. Причинами розвитку захворювання є похилий вік, атеросклероз судин, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, хвороби серця, куріння [15]. Клінічно хвороба дрібних судин проявляється когнітивними порушеннями, лакунарними інфарктами мозку, але також може бути безсимптомною. Для діагностики використовують МРТ головного мозку, за допомогою якого виявляють гіперінтенсивність білої речовини, субкортикальні лакунарні інфаркти, розширення периваскулярних просторів, мікрокрововиливи та атрофію речовини головного мозку [9, 15].

Отож, за наявності коморбідності з міастенією хвороба дрібних судин головного мозку може маскувати прояви аутоімунного захворювання, що створює ризик пізнього встановлення діагнозу.

У неврологічному відділенні Львівської обласної клінічної лікарні (ЛОКЛ) за період 2016–2018 роки на стаціонарному лікуванні перебувало 50 хворих на міастенію. У трьох пацієнтів погіршення стану спостерігали чотири рази, у трьох – двічі, у одного – тричі. Середня тривалість патологічного процесу у госпіталізованих становила $5,47 \pm 1,26$ років, середній вік – $48,96 \pm 10,4$ роки. У цьому випадку 40% осіб були віком до 44 років, а 60% – 45 років та старші. Переважали хворі жіночої статі – 66%, чоловіків було 34%, що узгоджується з даними літератури. Вперше встановили діагноз міастенії у трьох пацієнтів. Генералізована форма захворювання відзначалася у 86% госпіталізованих, очна – у 8%, кінцівкова – у 6%. Частка осіб з наявністю антитіл до ацетилхолінових рецепторів становила 80%. Найбільше хворих було з середнім ступенем тяжкості міастенії (68%), легкий ступінь спостерігали у 8% пацієнтів, а тяжкий – у 24%.

Досліджували наявність у госпіталізованих

disease (3-5%), polymyositis (<1%), and in very rare cases of primary biliary cirrhosis, systemic lupus erythematosus, thymoma without MG and among first-grade relatives of patients with MG. Anti- α muscle specific kinase (MuSK) antibodies are detected in 40-50% of patients with seronegative MG and only in 11% of patients with seropositive MG; they almost never occur in the ocular form of disorder. Anti-titin and Anti-RyR antibodies are detected in late onset of the disease and, together with seropositivity, indicate presence of thymoma, suggest a more severe course and an unsatisfactory post-thymectomy results [16]. Radiological diagnostic tests (chest X-ray, computer (CT) and magnetic resonance imaging [MRI]) are used to exclude thymic hyperplasia or tumor.

The most common presenting forms of MG are the ocular and the generalized [6, 11]. In 50% of cases, weakness is initially expressed in the muscles of the eye and then extends to the facial, oropharyngeal and limb muscles. Generalized MG presents with involvement of the proximal muscles of the shoulder girdle and neck. Swallowing and weakness of masticatory muscles and complaints of frequent choking are common. Speech is slurred with possible aphonia. Later, atrophy of the affected muscles develops. The ocular form of myasthenia should be differentiated from euthyroid ophthalmopathy, oculopharyngeal muscular dystrophy, structural congenital myopathy, ocular myositis and mitochondrial myopathy. In MG metabolic myopathy, Lambert-Eaton myasthenic syndrome, congenital myasthenic syndromes, polymyositis, drug-induced myasthenic disorders (eg, after administration of D-penicillamine) should be excluded as well [16].

Somatic treatment of MG is based on four approaches [3, 8, 20, 21]: compensatory-symptomatic (cholinesterase inhibitors), chronic immune-modulating (corticosteroids and other immunosuppressive drugs), rapid immune-modulating (plasma exchange and intravenous human immunoglobulin) and surgical (thymectomy). Modern strategy requires taking into consideration the phase of illness as well as the accompanying clinical and laboratory features. Symptomatic

treatments may be combined with those that target the underlying immune disorder and are potentially disease-altering.

Small vessel disease, which can result from several pathologic processes and etiologies, affects small arteries, arterioles, venules and capillaries supplying blood to the deep cerebral structures [4, 15, 18]. Causes include advanced age, vascular arteriosclerosis, arterial hypertension, diabetes mellitus, cardiac diseases, smoking [15]. Clinically, small vessel disease may be expressed as cognitive impairment or lacunar cerebral infarctions, but may be also non-symptomatic. Its presence can be detected on brain MRI where findings may include hyperintensities of white matter, subcortical lacunar infarcts, widening of perivascular spaces, microbleeds and atrophy [9, 15]. Small vessel disease constitutes one of the comorbid medical conditions that can contribute to a delayed diagnosis of MG.

During the period 2016-2018, $n = 50$ individuals with MG received inpatient treatment in the neurology section of the L'viv regional clinical hospital (LRCH). At the time of admission, the average duration of illness was 5.47 ± 1.26 years and the average age 48.96 ± 10.4 years (female 60%). Sixty percent of patients were older than 45 years of age. A de novo diagnosis of MG was made in three patients. The generalized form of disease was observed in 86% of patients, the ocular form in 8%, and prominent limb weakness in 6%. Nearly 80% of individuals had detectable antibodies to acetylcholine receptors. Illness of moderate severity was more common (68%) than either mild (8%) or severe illness (24%). A deteriorating course was observed in a minority of patients ($n = 3$, at four visits, $n = 3$ patients, at 2 visits, $n = 1$, at three visits).

In this sample, 58% of older patients (> 45 years), had at least one comorbid condition: hypertension (34%), coronary heart disease (20%), type 2 diabetes mellitus (12%), nodular euthyroid goiter (8%), small vessel disease (8%), chronic gastritis (8%) uncomplicated cataract (6%), lumbosacral radiculopathy due to intervertebral disc protrusion (6%). There were also cases

супутньої патології; 58% пацієнтів з міастенією, головно особи 45 років і більше, мали коморбідні захворювання. Найчастіше спостерігали гіпертонічну хворобу (34%), ішемічну хворобу серця (20%), цукровий діабет II типу (12%), вузловий зоб з еутиреозом (8%), хворобу дрібних судин головного мозку (8%), хронічний гастрит (8%) неускладнену катаракту (6%), попереково-крижову радикулопатію на ґрунті протрузії міжхребцевого диску (6%). Виявили поодинокі випадки міастенії поєднаної з хронічним гайморитом, міопічним атигматизмом, міопією (частки осіб становили по 4%), кіфосколіозом грудного відділу хребта, сечокам'яною хворобою, гепатитом С з цирозом печінки, післяінфарктним кардіосклерозом (по 2% хворих). З'ясували, що супутня патологія залежала від віку. У молодому віці (до 44 років) найчастіше спостерігали хронічний гастрит, гайморит, кіфосколіоз грудного відділу хребта, попереково-крижову радикулопатію, міопію, вузловий зоб. Для старшого віку характерними були гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет II типу, хвороба дрібних судин головного мозку, неускладнена катаракта, рак молочної залози, міопічний астигматизм, сечокам'яна хвороба, гепатит С з цирозом печінки.

Тому, метою роботи було вивчити особливості клінічного перебігу, діагностики та лікування пізно діагностованої генералізованої міастенії на фоні хвороби дрібних судин головного мозку та цукрового діабету.

Матеріали та методи. Клінічний випадок генералізованої міастенії у 66-річної жінки з супутніми хворобою дрібних судин головного мозку та цукровим діабетом, діагностика та методи лікування. Пацієнтка перебувала на лікуванні у неврологічному відділенні Львівської обласної клінічної лікарні у грудні 2018 року.

Опис клінічного випадку проведено відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997). У пацієнтки було отримано письмову інформовану згоду. Протокол №2 засідання комісії з питань етики Львівського національного медичного університету

імені Данила Галицького від 15 лютого 2016 р.

Результати та обговорення. Хвора Т., 66 років, госпіталізована до неврологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні (ЛОКЛ) у грудні 2018 року з попереднім діагнозом лакунарний інфаркт у басейні лівої середньомозкової артерії. Скарги при поступленні на виражене утруднення мови, ковтання, періодичне двоїння в очах, опущення повік, більше правої, загальну слабкість, слабкість у правій нозі, порушення ходи, сечовипускання. Зазначені розлади посилювалися після фізичного навантаження, були більш вираженими у другій половині дня. З анамнезу хвороби відомо, що у 2013 році лікувалася за місцем проживання в районній лікарні з діагнозом інфаркт мозку, що проявлявся вираженою загальною слабкістю, порушенням мови та ковтання на фоні артеріального тиску 180/100 мм.рт.ст. Виписана з поліпшенням загального стану. Протягом п'яти років у пацієнтки поступово розвинулося порушення ходи, сечовипускання, пам'яті, мислення, уваги, а також ознаки загальної слабкості та слабкості у правій нижній кінцівці. На проведеній МРТ головного мозку – множинні вогнища в обох півкулях судинного ґенезу. Періодично лікувалася за місцем проживання. Впродовж останніх двох місяців перед поступленням у неврологічне відділення ЛОКЛ у обстежуваної спостерігалися дисфонія, дисфагія, птоз повік, більше правої, значно посилилася загальна слабкість, погіршилася хода.

Анамнез життя: матеріально-побутові умови життя задовільні, мешканка села, одружена, двоє дітей, пенсіонерка. Хворіла гіпертонічною хворобою протягом 18 років, систематично не лікувалася. Родичі говорили про виявлення підвищеної глюкози крові протягом останніх двох років.

Об'єктивно: на момент надходження стан середньої важкості. Соматично: артеріальний тиск 155/90 мм.рт.ст., тони серця ритмічні, частота серцевих скорочень 62/хв, частота дихання 16/хв, дихання при аускультатії везикулярне, температура тіла 36,6 °С. Живіт при пальпації м'який, неболючий. *Неврологічний статус:* свідомість ясна. Контакт утруднений внаслідок дисфонії та дизартрії. Інструкції виконувала. Збережена орієнтація в часі, місці знаходження, власній особі. Довготривала та короткотривала пам'ять зниже-

of chronic sinusitis, myopic astigmatism, myopia (4%), kyphoscoliosis of thoracic spine, urolithiasis, hepatitis C with hepatic cirrhosis, post-MI cardiosclerosis (2%). Younger patients (< 45 years) were more often observed to have chronic gastritis, sinusitis, kyphoscoliosis of the thoracic spine, lumbosacral radiculopathy, myopia, or nodular goiter. In contrast, hypertension, coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus, small vessel disease, uncomplicated cataracts, breast cancer, myopic astigmatism, urolithiasis, hepatitis C with hepatic cirrhosis were more often observed in older patients.

Thus, the goal of the study is to describe the clinical course, delayed diagnosis and treatment of a case of generalized MG comorbid with small vessel disease and diabetes mellitus.

Materials and methods. This was a retrospective evaluation of a single case of MG in a 66-year-old woman treated in the neurology section of the LRCH in 2018. Data were extracted from the chart.

The study was conducted in accordance with the basic bioethical standards of the WHO Helsinki Declaration (2000, amended in 2008) and with the Universal Declaration on Bioethics and Human Rights (1997). Informed consent was obtained and approved by the Ethical Commission of the Danylo Halytskyi L'viv National Medical University.

Results and discussion. A 66-year-old woman was admitted to the neurology ward of the LRCH with a preliminary diagnosis of lacunar infarction involving the vascular field of the left middle cerebral artery. Presenting symptoms and signs included dysphonia, dysphagia, episodic diplopia and drooping of the eyelids (predominantly right-sided), general fatigue, weakness of the right leg, difficulties ambulating and urinating. These features were exacerbated by physical activity and were more pronounced later in day. Evaluation of past history revealed that she had been admitted to a local hospital 5 years earlier, for general fatigue, dysphonia, dysphagia and hypertension (BP 180/100). She had generally improved and been discharged with a diagnosis of cerebral

infarction. Over the following five years she continued to have impairments in ambulation, urination, memory, reasoning, attention, as well as general fatigue and weakness in the right lower limb. Brain MRI showed multiple bilateral hemispheric foci of vascular genesis. She received periodic treatment locally. In the two months immediately preceding admission to the LRCH, the patient had dysphonia, dysphagia, bilateral ptosis (more evident on the R), general fatigue and deteriorating ambulation.

Anamnesis vitae: The patient lived in a rural area, was married, had two children, and was retired. Hypertension had been diagnosed 18 years earlier but was not consistently treated. Her family reported that the patient had elevated blood glucose for at least two years.

General: At the time of admission: BP 155/90, rhythmic cardiac tones, heart rate - 62 BPM, respiration - 16/min, lung auscultation - vesicular respiration, temperature - 36.6°C, abdomen soft and non-tender on palpation.

Neurological: The interview proceeded with difficulty due to dysphonia and dysarthria. Consciousness was clear. Commands were followed. She was oriented for person, time and space. Long-term and short-term memories were impaired. Findings included: bilateral ptosis (R > L), symmetric pupils, preserved pupillary response to light, full range of ocular movements, symmetrical facial expression, impaired swallowing of liquids, quiet, soft and nasal voice, tongue positioned along the midline, dropped soft palate and inhibited pharyngeal reflex (R > L). Limb weakness, particularly in the right lower limb (4 points). Peripheral tetraparesis. Pathological reflexes: positive snout, naso-labial and palmar-pectoral. Symmetrical muscle tone, tendon reflexes symmetric but slightly decreased. Disturbed ambulation. She could walk independently up to 20 m. Sensation and coordination were within normal limits. Meningeal signs were not detected. She had periodic incontinence.

Laboratory indices at admission: glucose - 9,2 mmol/L, HDL - 3,3 mmol/L, atherogenic index - 3,8, other parameters

на. Птоз повік, більше правої. Зіниці D=S, реакція на світло збережена, рухи очних яблук в повному обсязі, обличчя симетричне, ковтання утруднене – більш ускладнене ковтання рідкої їжі, голос гугнявий, тихий, язик по середній лінії. Провисання м'якого піднебіння, глотковий рефлекс пригнічений, виразніше справа. Сила в кінцівках знижена, значніше у правій нижній кінцівці – 4 бали. Периферичний тетрапарез. Патологічні рефлексії: позитивні хоботковий, назо-лабіальний, долонно-підборідний. Тонус м'язів і сухожилковий рефлексії D=S, незначно знижені. Хода порушена, потребує двобічної допомоги, пересувається до 20 м. Чутливість та координація рухів не порушена. Менінгеальних знаків не виявлено. Розлади сечовипускання – часте з періодичним нетриманням.

Лабораторні методи дослідження при поступленні: біохімічний аналіз крові – глюкоза крові 9,2 ммоль/л, ліпопротеїди високої щільності 3,3 ммоль/л, індекс атерогенності 3,8, решта показників загального аналізу крові, сечі, біохімічного аналізу крові та коагулограми без патологічних змін.

При поступленні проведено МРТ головного мозку – лакунарна ішемія правої лобної частки розміром до 4 мм, множинні вогнища судинного генезу обох півкуль головного мозку (див. рис. 1).

Електрокардіограма – ритм синусовий, ознаки гіпертонічної хвороби. Під час проведення ультразвукового дослідження внутрішніх органів спостерігалось збільшення печінки на 1 см. Ультразвукове дослідження гілок дуги аорти виявило ознаки атеросклерозу. На ЕХО КГ – зміни серця, характерні для гіпертонічної хвороби. Рентгенографія легень – без патологічних змін.

Враховуючи не типовість клінічного перебігу хвороби дрібних судин, у перший день перебування у неврологічному відділенні запідозрено наявність генералізованої міастенії. Щоб уточнити діагноз провели тест льодового пакета (ice pack test), після якого зменшився птоз повік на декілька хвилин та пробу з неостигміну метилсульфатом – встановлено позитивну реакцію. На наступний день здано аналізи крові на антитіла до ацетилхолінових рецепторів та про-

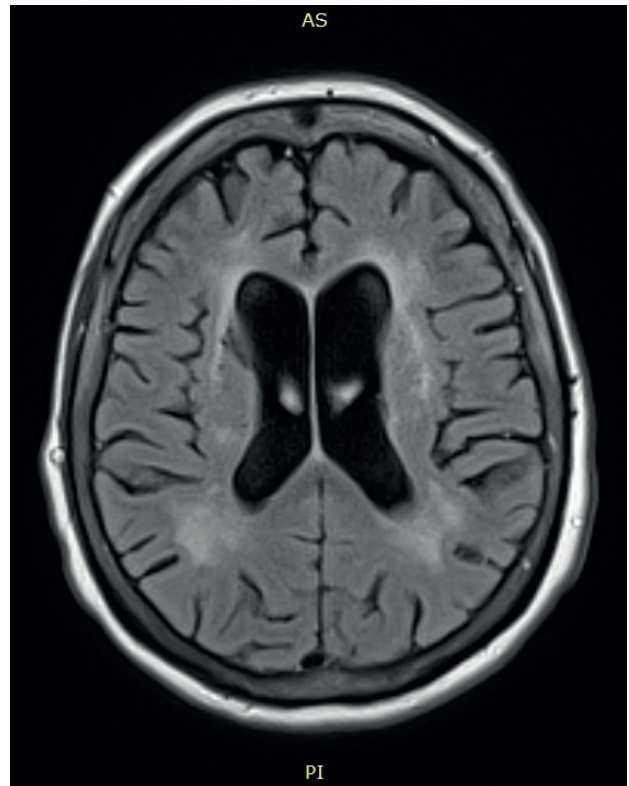
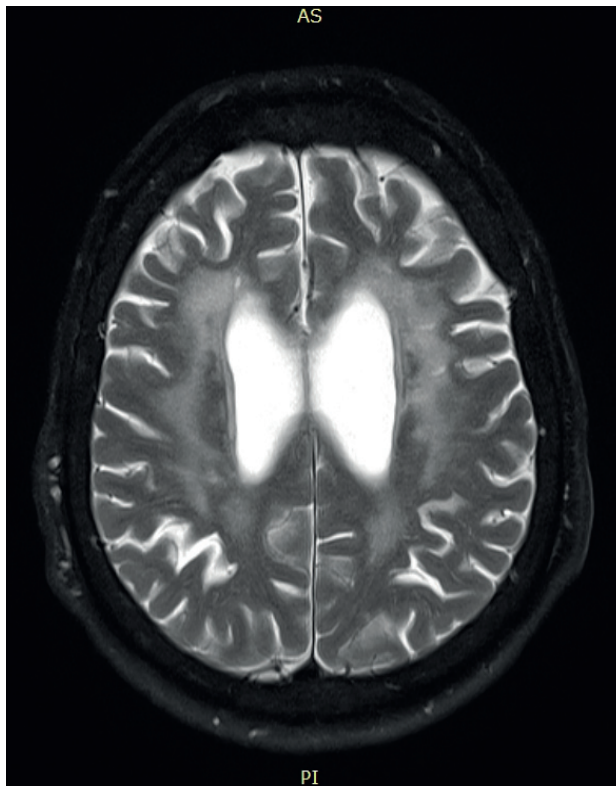


Рис. 1. МРТ головного мозку пацієнтки з генералізованою міастенією, хворобою дрібних судин головного мозку та цукровим діабетом

of CBC, urinalysis, blood biochemistry and coagulation were within normal limits.

Brain MRI at admission – 4 mm region of lacunar ischemia in the right frontal lobe sized up to 4 mm, multiple foci of vascular origin in both cerebral hemispheres (see fig.).

ECG – sinus rhythm, signs of hypertension. Abdominal ultrasound – enlargement of the liver up to 1 cm. Doppler ultrasonography of the cervical vessels – signs of atherosclerosis. Echocardiography – cardiac changes, typical for hypertension. Chest X-ray – no pathological changes.

Given that the course of illness was atypical for small vessel disease, a presumptive diagnosis of generalized MG was assigned on the day of admission and guided further investigations. An ice pack test attenuated ptosis for several minutes and a neostigmine test was positive. Antibodies to acetylcholine receptors were detected (42.5 nmol/L). A mediastinal CT scan showed cardiomegaly, atherosclerosis of

coronary vessels and thoracic aorta.

Other medical specialties were consulted and provided additional diagnoses: 1) cardiologist – Dx: hypertension, III stage, 1 degree of severity, risk stage 4 (very high). Ischemic heart disease: diffuse cardiosclerosis, cardiac failure, IIA. 2) endocrinologist – Dx: diabetes mellitus, type II, moderate severity. 3) ophthalmologist – Dx: atherosclerotic retinal angiopathy. 4) ENT – Dx: moderate paresis of the oropharyngeal muscles, more pronounced on the R. 5) psychologist – moderate degree of neurocognitive deficits with gnostic and amnesic disorders (17/30 on the Mini Mental Status Examination).

Treatment was initiated in accordance with international guidelines [20]: pyridostigmine bromide 60 mg 3 times/day, prednisone 60 mg in the morning after breakfast, pantoprazole 40 mg per day. Due to dysphagia, a nasogastric tube was placed for purposes of nutrition. Antihypertensive therapy, atorvastatin and speech therapy were also implemented. Initiation of prednisolone treatment was

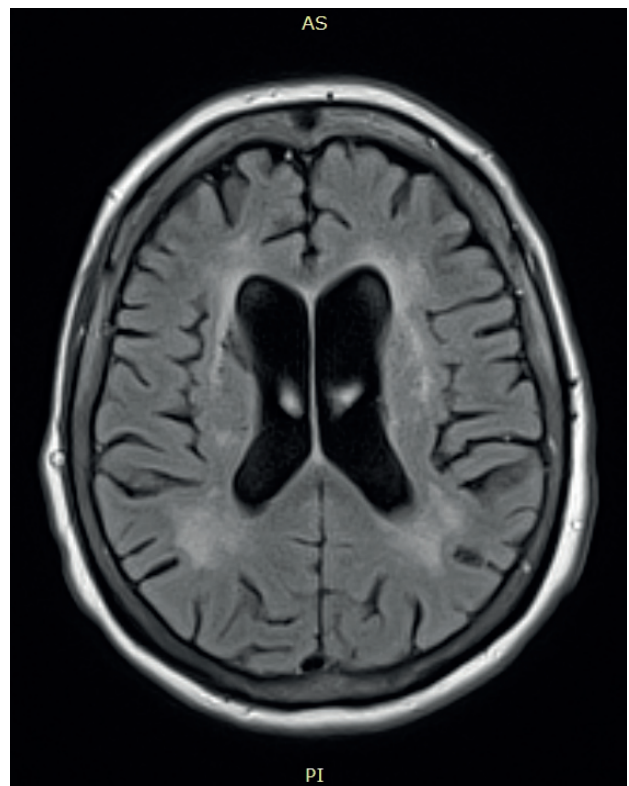
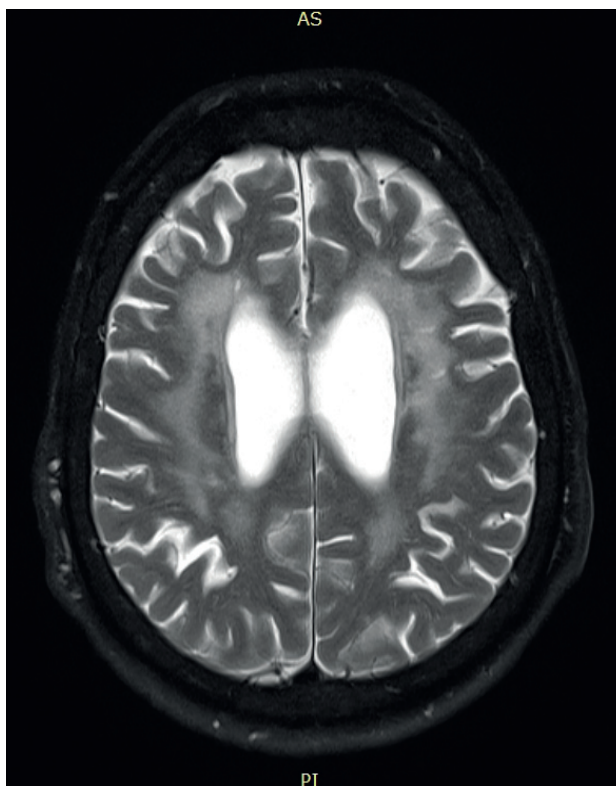


Figure 1. Brain MRI of the patient with generalized myasthenia, small vessel disease and diabetes mellitus.

ведено комп'ютерну томографію середостіння з контрастуванням. Рівень антитіл до ацетилхолінових рецепторів становив 42,5 нмоль/л. На комп'ютерній томограмі середостіння виявили кардіомегалію, атеросклеротичне ураження коронарних судин і грудного відділу аорти.

Пацієнтку консультував кардіолог, який діагностував – гіпертонічну хворобу III ст, ст. 1, ризик 4 (дуже високий). Ішемічну хворобу серця: дифузний кардіосклероз, СН II А ст. Ендокринолог встановив – цукровий діабет, тип II, середньої важкості. Окуліст виявив атеросклеротичну ангіопатію сітківки. Помірний парез м'язів ротоглотки, більш виражений справа спостерігався при огляді отоларингологом. Хвору консультував психолог, яка визначила наявність нейрокогнітивного дефіциту помірного ступеня з дисгностичними і мнестичними порушеннями (17 балів за тестом Mini Mental State Examination).

Лікування розпочали згідно з міжнародними рекомендаціями по лікуванню генералізованої міастенії [20], призначено піридостигміну бромід 60 мг тричі на день, преднізолон 60 мг зранку після сніданку, пантопразол 40 мг на день, у зв'язку з дисфагією встановлено назогастральний зонд для повноцінного харчування. Додатково рекомендовано застосування гіпотензивної терапії, аторвастатину та корегуючі заняття з логопедом. У пацієнтки на фоні застосування преднізолону відзначено зростання глюкози крові в обідні години до 11-15 мкмоль/л, а в вечірні – до 15-19 мкмоль/л (глюкоза крові о 22⁰⁰ – 10-11 мкмоль/л, о 8⁰⁰ – 7-8 мкмоль/л). З метою корекції глікемії призначено дієту № 9, гліклазид 60 мг зранку під час сніданку та метформіну гідрохлорид 1000 мг після вечері, а також інсулін короткої дії за наявності глюкози в крові більше 16 мкмоль/л.

На третій день перебування у неврологічному відділенні пацієнтка без узгодження з лікарем спожила 7 таблеток піридостигміну броміду (420 мг), внаслідок чого розвинувся холінергічний криз, який проявлявся брадикардією (частота серцевих скорочень 56), нудотою, блюванням, діареєю. Після стабілізації стану хворої за допомогою внутрішньом'язового введення атропіну сульфату, відновлено схему призначення каліміну.

На 14 день лікування у неврологічному відділенні стан хворої дещо поліпшився. Зменшилася загальна слабкість, не відзначалося птозу повік, голос став звучнішим, проте спостерігалася дисфагія. Щоб покращити стан, підвищено дозу преднізолону до 80 мг на добу під ретельним контролем глюкози крові. Протягом наступних двох тижнів стан жінки з покращенням, дисфагія зменшилася. Пацієнтка самостійно ковтала їжу пюреподібної консистенції, споживала рідину та була виписана на продовження лікування за місцем проживання під спостереженням невропатолога, ендокринолога та кардіолога.

На момент виписки: свідомість ясна. Мовному контакту доступна. Інструкції виконувала. Збережена орієнтація в часі, місці знаходження, власній особі. Довготривала та короткотривала пам'ять знижена. Зіниці, очні щілини D=S, реакція на світло збережена, рухи очних яблук в повному обсязі, обличчя симетричне, утруднене ковтання їжі великих розмірів, голос гугнявий, язик по середній лінії. Незначне провисання м'якого піднебіння, глотковий рефлекс незначно пригнічений. Сила в кінцівках загально знижена, периферичний тетрапарез. Патологічні рефлекси: позитивні хоботковий, назо-лабіальний, долонно-підборідний. Тонус м'язів і сухожилкові рефлекси D=S незначно знижені. Хо́да поліпшилася, з однією допомогою пересувається до 200 м. Чутливість і координація рухів не порушена. Менінгеальних знаків не виявлено. Розлади сечовипускання – часте з періодичним нетриманням.

Представлені клінічні випадки, дозволяють зробити висновки. У пацієнтів похилого віку генералізована міастенія може супроводжувати коморбідні стани/захворювання, а іноді помилково діагностуватися, що ускладнює та відтермінуєчасну діагностику цього захворювання, призначення відповідної терапії. Найчастіше у таких хворих гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця та цукровий діабет II типу. Клінічні прояви міастенії, а також апраксія ходи, розлади сечовипускання і когнітивні порушення внаслідок судинних змін головного мозку посилюють інвалідизацію таких пацієнтів і створюють необхідність ретельного догляду та контролю за прийомом лікарських засобів сторонніми особа-

followed by an elevation of blood glucose levels: after dinnertime (11-15 $\mu\text{mol/L}$); in the evening – 15-19 $\mu\text{mol/L}$ (at 10 PM – 10-11 $\mu\text{mol/L}$, at 8 AM – 8 $\mu\text{mol/L}$). For glycemic correction diet #9 was prescribed along with glyclazide (60 mg) in the morning during breakfast, metformin hydrochloride (1000 mg) after dinner and short-acting insulin PRN when blood glucose exceeded 16 $\mu\text{mol/L}$.

On the third day of inpatient stay, the patient unilaterally consumed 7 pills of pyridostigmine bromide (420 mg), precipitating a cholinergic crisis with bradycardia (HR 56), nausea, vomiting and diarrhea. After the patient's condition was stabilized by intramuscular administration of atropine sulfate, the regimen of pyridostigmine bromide intake was restarted.

By the 14th day of treatment the patient showed modest improvement. General fatigue had decreased, ptosis vanished, her voice was louder, but dysphagia persisted. The dose of prednisone was then increased to 80 mg/day while blood glucose closely monitored. Over the subsequent two weeks the patient's condition improved significantly. Her dysphagia decreased and she was able to swallow liquids and meals with a jelly-like consistency. She was discharged to outpatient follow up with her local providers.

Patient's status at discharge: available for verbal communication, consciousness was clear. Commands were followed. Full orientation for person, place and time. Long-term and short-term memories were compromised. Pupil size and ocular fissures symmetrical. Pupillary response to light was normal. Full range of ocular movements. Facial expression symmetrical. Dysphagia for large morsels of food. Nasal voice. Tongue midline. Insignificant soft palate's drop. Minimal inhibition of the pharyngeal

reflex. Reduced limb strength / peripheral tetraparesis. Pathological reflexes: positive snout, naso-labial, palmo-mental. Symmetric muscular tone and symmetrical but slightly lowered tendon reflexes. Ambulation improved - with one-sided assistance the patient could walk up to 200 m. Sensation and coordination were within normal limits. Meningeal signs were not detected. Increased frequency of urination with periodic incontinence.

We can concluded on the basis of presented clinical cases that in. In elderly patients, generalized myasthenia can easily be misdiagnosed, particularly in the presence of medical comorbidity. This can delay and complicate diagnosis and appropriate therapy. Hypertension, ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus are among the more common comorbid disorders. The various symptoms of myasthenia, as well as gait apraxia, disordered urination and cognitive impairment due to vascular cerebral changes, increase disability and require careful monitoring. Brain changes associated with small vessel disease can aggravate the patient's overall condition, impair cognitive function and degrade the quality of life. Diabetes mellitus is a relative contraindication for corticosteroid administration of corticosteroids, but when generalized myasthenia and type 2 diabetes mellitus coexist, prednisolone treatment may be instituted under close blood glucose monitoring and treatment. Consensus guidelines include treatment with corticosteroids along with cholinesterase inhibitors. A late onset and significant medical comorbidity (small vessel disease, diabetes mellitus, etc.) can complicate and delay the diagnosis and treatment of MG. Nonetheless, careful evaluation, a multidisciplinary approach and appropriate monitoring can yield a positive outcome.

ми. Морфоструктурні зміни мозку у пацієнтів з хворобою дрібних судин призводять до погіршення фізичного стану, зниження когнітивних функцій та якості життя. Наявність цукрового діабету є відносним протипоказом до призначення кортикостероїдів, проте за наявності коморбідності генералізованої міастенії і цукрового діабету II типу можна рекомендувати застосування преднізолону під постійним контролем глюкози крові гіпоглікемічними засобами. Доцільно використовувати комбінований підхід ліку-

вання генералізованої міастенії, застосовуючи глюкокортикостероїди та антихолінестеразні препарати. Пізній початок, важкі коморбідні захворювання (хвороба дрібних судин головного мозку, цукровий діабет та інші) роблять діагностику міастенії доволі складною. Тому прискіпливий розбір кожного клінічного випадку надзвичайно важливий для накопичення досвіду, удосконалення діагностики й уникнення помилок у майбутньому.

Література/References

1. Carr A.S., Cardwell C.R., McCarron P.O., McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurology*. 2010 Jun 18;10:46. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-10-46>
2. Alexeeva T.M., Kruchkova V.V., Stuchevskaya T.R., Halmursina A.N. Epidemiologicheskie issledovania miastenii: obsor literatury. [Epidemiological studies of myasthenia: a review of literature]. *Nervno-myshechnue bolesni*. 2018;8(3):12-18. Russia.
3. Dalakas M.C. Treating myasthenia on consensus guide: Helpful and challenging but still unfinished business. *Neurology*. 2016 Jul 26;87(4):350-1. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002796>.
4. Dey A.K., Stamenova V., Bacopulos A., Jeyakumar N., Turner G.R., Black S.E., et al. Cognitive heterogeneity among community-dwelling older adults with cerebral small vessel disease. *Neurobiol Aging*. 2019 May;77:183-193. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.12.011>.
5. Evoli A., Meacci E. An update on thymectomy in myasthenia gravis. *Expert Rev Neurother*. 2019 Apr;5:1-11. <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1600404>.
6. Gilhus N.E., Tzartos S., Evoli A., Palace J., Burns T.M., Verschuuren JJG.M. Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 May 2;5(1):30. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0079-y>.
7. Grob D., Brunner N., Namba T., Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2008;37(2):141-149.
8. Jordan A., Freimer M. Recent advances in understanding and managing myasthenia gravis. *F1000Res*. 2018 Oct 31;7. <https://doi.org/10.12688/f1000research.15973>.
9. Kalaria R.N., Hase Y. Neurovascular Ageing and Age-Related Diseases. *Subcell Biochem*. 2019;91:477-499. https://doi.org/10.1007/978-981-13-3681-2_17.
10. Kanazawa M., Shimohata T., Tanaka K., Nishizawa M. Clinical features of patients with myasthenia gravis associated with autoimmune diseases. *European J Neurology*. 2007;14(12):1403-1404.
11. Keeseey J.C. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2004;29:484-505.
12. Lapshyna O.V., Sedysheva D.V., Belakov K.M., Antypenko E.A., Gusev A.V. Osobennosti techenia miastenicheskogo kryza pry poznyem ddebutе zabolevaniya. [Features of the miasthenin crisis current in the late disability debt]. *Sovremennye problem nauki i obrazovaniya*. 2017;4. Russia. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26552>
13. McConville J., Farrugia M.E., Beeson D., Kishore U., Metcalfe R., Newsom-Davis J., et al. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. *Ann. Neurol*. 2004 Apr;55(4):580-4.
14. Meriggioli M.N., Sanders D.B. Myasthenia gravis: diagnosis. *Semin. Neurol*. 2004 Mar;24(1):31-9.
15. Mishchenko V.N., Sokolyk V.V. Bolezn melkih sosudov mozga (neuroradiologicheskie i biohemicheskie marker). [Brain small vessels disease (neuroimaging and biochemical markers)]. *Ykrainskuy visnyk psyhonevrologii*. 2014;4(81):41-45. Ukraine.
16. Orgeshkovskyy V.V. Suchasni pidhody do diagnostyky ta likuvannya miastenii gravis. [Modern approaches to the diagnosis and treatment of myasthenia gravis]. *Liku Ukrainu*. 2011;9(155):80-83. Ukraine.
17. Orgeshkovskyy V.V. Liko-indukovani porushenna nervovo-miazovoi peredachi. [physically-induced disorders of neuromuscular transmission]. *Liky Ukrainu*. 2010;4: 30-32. Ukraine.
18. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010;9:689-701.
19. Ponomariova E.N. Miastenia: Klinika, patogenez, differencialnaya diagnostika, taktika vedeniya. [Clinic, pathogenesis, differential diagnostics, tactics of conducting]. Minsk: OOO «MET»; 2002. 175 p. Russia.
20. Sanders D.B., Wolfe G.I., Benatar M., Evoli A., Gilhus N.E., Illa I., et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. *Neurology*. 2016 Jul 26;87(4):419-25. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002790>.

21. Sanders D.B., Wolfe G.I., Narayanaswami P. Developing treatment guidelines for myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci.* 2018;1412(1):95-101.
22. Sardu C., Cocco E., Mereu A., Massa R., Cuccu A., Marrosu M.G., et al. Population Based Study of 12 Autoimmune Diseases in Sardinia, Italy: Prevalence and Comorbidity. *PLoS One Journal.* 2012;7(3):e32487. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032487>.
23. Vanderpluym J., Vajsar J., Jacob F.D., Mah J.K., Grenier D., Kolski H. Clinical Characteristics of Pediatric Myasthenia: A Surveillance Study. *Pediatrics.* 2013;132(4):939-944.