

## ЕПИДЕМИОЛОГИЈА МИАСТЕНИЈЕ ГРАВИС

Татјана ПЕКМЕЗОВИЋ<sup>1</sup>, Драгана ЛАВРНИЋ<sup>2</sup>, Мирјана ЈАРЕБИНСКИ<sup>1</sup>,  
Слободан АПОСТОЛСКИ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт за епидемиологију, Медицински факултет, Универзитета у Београду, Београд;

<sup>2</sup>Институт за неурологију, Клинички центар Србије, Београд

### КРАТАК САДРЖАЈ

Миастенија гравис (MG) је специфични аутоимуни поремећај карактеристичан по слабости и склоности замору вољне мускулатуре, као и дејству аутоантитела на ацетилхолински рецептор постсинаптичке мембране мишића. Прегледом литературе може се закључити да постоје велике варијације у учесталости и дистрибуцији MG. Годишње стопе инциденције крећу се у интервалу 0,25-20 на 1.000.000 чланова популације. Преваленција MG у свету показује још веће варијације – између 50/1.000.000 у Хонгконгу и 200/1.000.000 у Вирџинији (САД). У београдској популацији просечна годишња стопа инциденције у периоду 1983-1992. године била је 7,1/1.000.000, а преваленција је 31. децембра 1992. године износила 121,5/1.000.000. Стопе морталитета од MG врло су ниске, са вредностима испод 1/1.000.000. Епидемиолошке студије MG указују на тренд пораста преваленције ове болести и релативну стабилност инциденције. Оваква ситуација рефлектује утицај ефективног лечења, побољшања дијагностичких метода и продуженог преживљавања. Захваљујући побољшању интензивне неге и примени имуномодулатора у лечењу MG стопа морталитета од ове болести значајно је опала. MG најчешће почиње између двадесете и четрдесете године живота, а око 60% оболелих у овој животној доби су жене. Када је пак реч о болести са касним почетком, дистрибуција по полу је подједнака. Стресна животна искуства, вирусне инфекције, трудноћа и порођај могу убрзати почетак MG. MG је у око 30% случајева удружена са другим аутоимуним болестима. Иако број оболелих од MG расте, та се болест још увек сматра ретким обољењем. Будућа епидемиолошка истраживања биће усмерена на установљавање популационих регистара, економску евалуацију лечења и процену квалитета живота оболелих.

**Кључне речи:** миастенија гравис; епидемиологија; инциденција; преваленција; прогноза

### УВОД

Миастенија гравис (MG) обухвата хетерогену групу болести које карактерише поремећај неуромишићне трансмисије, односно прекомерна склоност замору и слабост мишића. Стечена аутоимуна MG је најчешћи облик ове болести (око 90% свих MG). Дејство аутоантитела на ацетилхолински рецептор постсинаптичке мембране мишића, повезаност са одређеним HLA халотиповима и карактеристична измењеност тимуса, најупечатљивије су клиничке карактеристике ове болести [1, 2].

Клиничку слику MG први пут је још 1672. године описао Томас Вилис, а тек након 200 година она је дефинисана као посебан клинички ентитет [3]. Године 1960. појављују се први подаци који говоре у прилогу аутоимуне природе MG [4].

### ИНЦИДЕНЦИЈА, ПРЕВАЛЕНЦИЈА И МОРТАЛИТЕТ

Са епидемиолошког становишта, MG се убраја у групу изузетно ретких обољења. То јесте један од разлога због чега се епидемиолошке студије ове болести ретко изводе [5]. У свега педесетак центара у свету врши се систематско и континуирано прикупљање података везаних за дистрибуцију и учесталост MG. Резултати најрелевантнијих епидемиолошких истраживања MG у свету приказани су у табели 1.

Инциденција MG, број нових случајева болести у дефинисаној популацији током једне године, на глобалном нивоу се углавном креће од 0,25 до 15,0 на милион становника [21]. Према резултатима студија приказаним на табели 1, у већини земаља света инциденција MG је испод 10/1.000.000. Међутим, постоје подручја, као што су Кембриџ у Енглеској (11/1.000.000) [15], Кипар (15/1.000.000) [14], Ферара у Италији (21/1.000.000) [20], где инциденција MG премашује ове вредности. Трендови инциденције MG углавном су стабилни, без значајних флукуација током последњих 50 година.

Преваленција MG, број свих случајева болести у дефинисаној популацији у тренутку посматрања, знатно више варира, од око 50/1.000.000 (Хонгконг) [11] до 175/1.000.000 (Кипар) [14]. Прелиминарни подаци у САД за 2000. годину показују да у овој земљи има око 59.000 оболелих од MG, а да преваленција достиже ниво од 200/1.000.000 [22]. За разлику од инциденције, преваленција MG је у значајном порасту. Претпоставља се да је тај пораст за последњих 50 година био четворострук [23]. Овакав тренд преваленције MG може се у великој мери објаснити чешћим откривањем болести, што рефлектује побољшање дијагностичких метода и већу компетентност неуролога. Осим тога, последњих деценија је услед успешнијег лечења тешких облика MG значајно побољшана регистрација обољења и продужено преживљавање [23, 24].

У епидемиолошкој студији MG изведеној на целој територији бивше Југославије за период од 1983. до 1992. године [2, 13] добијени су резултати који су цитирани у најрелевантнијим епидемиолошким анализама MG на нивоу светске популације [16, 17, 22, 25]. При посматрању параметара учесталости и распрострањености MG у различитим подручјима Србије и Црне Горе уочавају се велике разлике (Табела 2). Највиша просечна стандардизована (према светској популаци-

ји) стопа инциденције (7,1/1.000.000) и највиша стандардизована (према светској популацији) преваленција (121,5/1.000.000) регистроване су на подручју Београда. Међутим, мало је вероватно да је реч о различитом ризику обољевања у односу на друга подручја неше земље. Једно од објашњења за овакве разлике могла би бити чињеница да преваленција *MG* прати степен развијености здравствене службе и друштвеноекономски развој у целини [7, 26, 27]. Највиша инциденција и преваленција *MG* у Београду сигурно је повезана са прецизнијом дијагностиком, ефикаснијим лечењем и квалитетнијом регистрацијом оболелих.

Морталитет од *MG* изузетно је низак и бележи вредности испод 1/1.000.000 [28]. У београдској популацији су код око 50% умрлих особа са дијагнозом *MG* узроци смрти били везани за основну болест, док је структура морталитета за остале умрле (око

50%) била идентична оној у општој популацији [2]. Морталитет од *MG* опао је за око 3 пута у последњих 50 година, што се објашњава успешнијим лечењем тешких облика болести, односно њеном повољнијом прогнозом [23].

## КАРАКТЕРИСТИКЕ ОБОЛЕЛИХ

Анализа узраста на почетку болести, спроведена у више студија, недвосмислено показује пораст броја нових случајева код старијих особа, то јест пораст инциденције *MG* касног почетка [29, 30]. У неким студијама ова категорија болесника је на годишњем нивоу заступљена у трећини новодијагностикованих случајева, а овакав тренд највероватније је последица повећане очекиване дужине живота [29].

**ТАБЕЛА 1.** Инциденција и преваленција миастеније гравис у свету (приказ студија којима су обухваћени 100 и више болесника).  
**TABLE 1.** Incidence and prevalence of Myasthenia gravis through the world (studies with more than 100 cases included).

Аутор Author	Година Year	Регион Region	Број болесника Number of patients	Инциденција на милион становника Incidence per million inhabitants	Преваленција на милион становника Prevalence per million inhabitants
Pirskanen [6]	1976	Финска Finland	264		56.0
Storm-Mathisen [7]	1981	Норвешка Norway	458	4.0	90.0
Phillips [8]	1984	Вирџинија, САД Virginia, USA	112	9.1	142
Giagheddu [9]	1986	Сардинија, Италија Sardinia, Italy	110	2.6	45.0
Somnier [10]	1987	Источна Данска Eastern Denmark	229	4.4	77.0
Yu [11]	1987	Хонгконг Hong Kong	262	4.0	53.5
Christensen [12]	1990	Западна Данска Western Denmark	290	5.0	78.0
Lavrić [13]	1994	Београд, Србија Belgrade, Serbia	142	7.4	121.5
Kyriallis [14]	1994	Кипар Cyprus	105	15.0	175.0
Robertson [15]	1997	Кембриџ, Велика Британија Cambridge, Great Britain	100	11.0	150.0
Poulas [16]	1997	Грчка Greece	740	7.4	70.6
Kalb [17]	2002	Стокхолм, Шведска Stockholm, Sweden	251		141.0
Wirtz [18]	2003	Јужна Холандија Southern Holland	202	6.5	106.1
Oopik [19]	2003	Естонија Estonia	208	4.0	99.0
Casetta [20]	2004	Ферара, Италија Ferrara, Italy	119	21.0	

**ТАБЕЛА 2.** Епидемиолошке карактеристике миастеније гравис у Србији и Црној Гори у периоду 1983-1992. године [2].  
**TABLE 2.** Epidemiological characteristics of Myasthenia gravis in Serbia and Montenegro during the period 1983-1992 [2].

Подручје Region	Инциденција на милион становника Incidence per million inhabitants	Преваленција на милион становника Prevalence per million inhabitants	Морталитет на милион становника Mortality per million inhabitants
Србија Serbia	3.7	77.0	0.2
Београд Belgrade	7.1	121.5	0.5
Црна Гора Montenegro	3.0	58.4	0.2

MG је болест која се може јавити у било ком узрасту, код оба пола и припадника било које расе, мада је опште прихваћено становиште да се она, као и друге аутоимуне болести, најчешће јавља код жена око 30 година старости, а ређе код особа старијих од 70 година [29]. Иако процентуална заступљеност полова варира у зависности од студије, запажа се да је два до три пута већа учесталост обољења код особа женског пола [29]. Дистрибуција MG по полу чврсто је повезана са њеном дистрибуцијом по узрасту. Жене обично имају бимодалну узрастну дистрибуцију MG са првим врхом у другој и трећој деценији живота, у којима разлика у заступљености полова у оболелој популацији може бити и у односу 7:1. Други врх бележи се у седмој и осмој деценији живота, у којима је заступљеност полова у оболелој популацији готово подједнака [28]. Међутим, постоје и одступања од овог правила [20]. Иако разлози за бимодалну узрастну дистрибуцију код жена нису сасвим јасни, могуће је да их треба тражити у патогенетској хетерогености, односно утицају различитих патогенетских фактора у различитим периодима живота [31]. Интересантно је напоменути да и друга аутоимунa обољења, као што су реуматоидни артритис и системски лупус, имају сличне кривуље узрастне дистрибуције [32]. У неким истраживањима (Грчка) [16] је запажено да је однос инциденције жена и мушкараца 1:1, док је однос по полу специфичне преваленције 1,74:1. Аутори овакав налаз објашњавају већом очекиваном дужином живота и дужим трајањем болести код жена оболелих од MG [16].

Удруженост MG са другим аутоимуним болестима је давно запажена. Претпоставља се да је она присутна код око 30% оболелих од ове болести. У тим случајевима је најчешће реч о истовременом присуству болести штитне жлезде, реуматоидног артритиса, системског лупуса и неких других [15].

Почетку MG врло често претходе стресна животна искуства, вирусне инфекције, трудноћа и порођај [33]. Међу нашим испитаницима 25% болесника је пре почетка MG било изложено јаком психолошком стресу, њих 13,4% је имало вирусне инфекције (најчешће респираторне), док су трудноћа и порођај били провокативни фактори за MG код 4,8% болесника [2].

Како је концепт ризика један од најважнијих у епидемиологији сваке болести, поставља се питање шта би могло бити образац ризика за појаву MG. Одговор делимично пружа HLA типизација, према којој у хришћанским популацијама код носилаца HLA B8 и DR3 локуса болест раније почиње, они чешће имају генерализовану серопозитивну форму MG, те обично припадају женском полу и имају хиперплазију тимуса. Код носилаца HLA A3, B7 и DR2 локуса болест касније почиње, подложнији су њеној очној форми, односно серонегативном MG. За Афроамериканце са MG најчешћи асоцирајући локуси укључују HLA A1, B8, DR5 [28, 31].

Прогностичке студије MG које за циљ имају дефинисање предиктивног модела за дату популацију оболелих изразито су малобројне. У једној таквој студији, изведеној у САД у периоду 1981-2001. године, посматрано је 756 болесника са MG. Њом су издвојени фактори који су били значајно повезани са ком-

плетном стабилном ремисијом: женски пол, старост испод 40 година на почетку болести, тимектомија и хистолошка дијагноза тимусне хиперплазије [34].

## ЗАКЉУЧАК

На основу досадашњег познавања епидемиологије MG може се закључити да ће будуће епидемиолошке студије ове болести бити оријентисане на формирање популационих регистара, економску евалуацију ефеката лечења и праћење квалитета живота оболелих [23]. Популациони регистри за MG омогућили би континуирано и систематско праћење учесталости болести у функцији времена и клиничких параметара. Употребна вредност података добијених на овај начин је вишеструка. Они омогућавају праћење фреквенције и дистрибуције MG, проучавање природног тока и прогностичких фактора, планирање клиничких студија и процену ефеката лечења, генетско-епидемиолошка истраживања, процену квалитета живота, као и планирање потреба у вези са лечењем, здравственом и социјалном заштитом оболелих од MG [28].

У сврху оптималног лечења уз коришћење исто тако оптималних материјалних и хуманих ресурса, економску евалуацију ефеката лечења MG требало би спроводити анализом делотворности трошкова [34].

Процена утицаја MG на живот болесника не може се донети искључиво на основу степена функционалности његових мишића. Многобројни социјални, финансијски, емоционални и други фактори отежавају или олакшавају његов живот. Сви они укључени су у концепт квалитета живота који последњих година постаје незаменљиви део евалуације најразличитијих активности везаних за оболеле од MG [35].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Apostolski S, Lavrić D, Đukić P. Myasthenia gravis. Beograd: Vizartis; 1998.
2. Lavrić D. Kliničko-epidemiološka studija miastenije gravis [doktorska disertacija]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 1995.
3. Guthrie IG. Myasthenia gravis in seventeenth century. Lancet 1903; 1:330-1.
4. Simpson JA. Myasthenia gravis: a new hypothesis. Scot Med J 1960; 5:419-36.
5. Pekmezović T. Neurološke bolesti. In: Radovanović Z, editor. Najčešće bolesti i povrede: epidemiologija, etiologija i prevencija. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2004. p.369-98.
6. Pirskanen R. Genetic aspects in myasthenia gravis: a family study of 264 Finnish patients. Acta Neurol Scand 1977; 56:365-88.
7. Storm-Mathisen A. Epidemiology of myasthenia gravis in Norway. Acta Neurol Scand 1984; 70:274-84.
8. Phillips LH, Torner JC, Anderson MS, et al. The epidemiology of myasthenia gravis in central and western Virginia. Neurology 1992; 42:1888-93.
9. Giagheddu M, Puggioni G, Sanna G, et al. Epidemiological study of myasthenia gravis in Sardinia, Italy (1958-1986). Acta Neurol Scand 1989; 79:326-33.
10. Somnier FE, Keiding N, Paulson OB. Epidemiology of myasthenia gravis in Denmark: a longitudinal and comprehensive population survey. Arch Neurol 1991; 48:733-9.
11. Yu YL, Hawkins BR, Ip MS, et al. Myasthenia gravis in Hong Kong

- Chinese. 1. Epidemiology and adult disease. *Acta Neurol Scand* 1992; 86:113-9.
12. Christensen PB, Jensen TS, Tsiropoulos I, et al. Incidence and prevalence of myasthenia gravis in western Denmark: 1975-1989. *Neurology* 1993; 43:1779-83.
  13. Lavrnjic D, Jarebinski M, Rakocevic-Stojanovic V. Epidemiological and clinical characteristics of myasthenia gravis in Belgrade, Yugoslavia (1983-1992). *Acta Neurol Scand* 1999; 100:168-74.
  14. Kyriallis K, Hristova A, Middleton L. What is the real epidemiology of myasthenia gravis? *Neurology* 1995; (Suppl 4):351.
  15. Robertson NP, Deans J, Compston DAS. Myasthenia gravis: a population based epidemiological study in Cambridgeshire, England. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1998; 65:492-6.
  16. Poulas K, Tsiibri E, Kokla A, et al. Epidemiology of seropositive myasthenia gravis in Greece. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2001; 71:352-6.
  17. Kalb B, Matell G, Pirskanen R, Lambe M. Epidemiology of myasthenia gravis: a population-based study in Stockholm, Sweden. *Neuroepidemiology* 2002; 21:221-5.
  18. Wirtz PW, Nijhuis MG, Sotodeh M, et al. The epidemiology of myasthenia gravis, Lambert-Eaton myasthenic syndrome and their associated tumors in the northern part of the province of South Holland. *J Neurol* 2003; 250:698-701.
  19. Oopik M, Kaasik AE, Jakobsen J. A population based epidemiological study on myasthenia gravis in Estonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2003; 74:1638-43.
  20. Casetta I, Fallica E, Govoni V, et al. Incidence of myasthenia gravis in the province of Ferrara. A community-based study. *Neuroepidemiology* 2004; 23:281-4.
  21. Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. *Lancet* 2001; 357:2122-8.
  22. Philips LH. The epidemiology of myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 2003; 998:407-12.
  23. Philips LH. The epidemiology of myasthenia gravis. *Semin Neurol* 2004; 24:17-20.
  24. Lavrnjic D. Evaluacija terapije u bolesnika sa mijastenijom gravis [magistarska teza]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 1986.
  25. Farrugia ME. A limited epidemiological study of seropositive myasthenia gravis in Tayside. *Scot Med J* 2002; 47:132-5.
  26. Oosthuis HJGH. The natural course of myasthenia gravis: a long-term follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1989; 52:1121-7.
  27. Tola MR, Granieri E, Paolino E, et al. Epidemiological study of myasthenia gravis in province of Ferrara, Italy. *J Neurol* 1989; 236:388-90.
  28. Treves TA. Myasthenia gravis. In: Hofman A, Mayeux R, editors. Investigating neurological disease. Epidemiology for clinical neurology. Cambridge, New York: Cambridge University Press; 2001. p.205-17.
  29. Aragones JM, Bolibar I, Bonfill X, et al. Myasthenia gravis: A higher than expected incidence in the elderly. *Neurology* 2003; 60:1024-6.
  30. Potagas C, Dellatolas G, Tavernarakis A, Molari H, Mourtzouhou P, Koutra H, Matikas N, Balakas N. Myasthenia gravis: changes observed in a 30-years retrospective clinical study of a hospital-based population. *J Neurol* 2004; 251:116-7.
  31. Tola MR, Caniatti LM, Casseta I, et al. Immunogenetic heterogeneity and associated autoimmune disorders in myasthenia gravis: a population-based survey in the province of Ferrara, northern Italy. *Acta Neurol Scand* 1994; 90:318-23.
  32. Cooper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2003; 2:119-25.
  33. Korn IL, Abramsky O. Myasthenia gravis following viral infection. *Eur Neurol* 1981; 20:435-9.
  34. Mantegazza R, Baggi F, Antozzi V, et al. Myasthenia gravis: epidemiological data and prognostic factors. *Ann NY Acad Sci* 2003; 998:413-23.
  35. Paul RH, Nash JM, Cohen RA, et al. Quality of life and well-being of patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2001; 24:512-6.

## EPIDEMIOLOGY OF MYASTHENIA GRAVIS

Tatjana PEKMEZOVIĆ<sup>1</sup>, Dragana LAVRNIĆ<sup>2</sup>, Mirjana JAREBINSKI<sup>1</sup>, Slobodan APOSTOLSKI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Epidemiology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade;

<sup>2</sup>Institute of Neurology, Clinical Center of Serbia, University of Belgrade, Belgrade

### ABSTRACT

Myasthenia gravis (MG) is an organ-specific autoimmune disorder characterized by weakness and fatigue of voluntary muscles, and presence of autoantibodies to acetylcholine receptor of postsynaptic muscle membrane. A review of the international literature suggests that there is large variety of MG frequency and distribution. An annual incidence rate of MG is thought to be between 0.25 and 20 per 1,000,000 population. The prevalence of MG in world shows even wider variation, i.e. ranging from 50/1,000,000 in Hong Kong to 200/1,000,000 in Virginia (USA). Among population of Belgrade, an average annual incidence rate during the period 1983-1992 was 7.1/1,000,000, and prevalence on December 31, 1992 was 121.5/1,000,000. The mortality rate of MG is very low with value under 1/1,000,000. Epidemiological studies of MG have indicated trend of increasing MG prevalence with relatively stable incidence. This reflects the impact of effective treatment, improved diagnostic methods and prolonged survival. Due to development of intensive care facilities and immunomodulating treatment, the mortality of MG has significantly decreased. The most common age of

MG onset is between 20 and 40 years. In this age group, about 60% of patients are women, while sex ratio at older age is 1:1. Stressful life events, viral infections, pregnancy and delivery may precipitate the development of MG. MG is associated with other autoimmune diseases in about 30% of cases. Although the number of patients with MG continues to rise, it is still a rare disease. Further epidemiological research with a view to establish population registries and to estimate economic impact of disease on population as well as quality of life of patients with MG is needed.

**Key words:** myasthenia gravis; epidemiology; incidence; prevalence; prognosis

Tatjana PEKMEZOVIĆ  
Institut za epidemiologiju  
Medicinski fakultet  
Višegradska 26A, 11000 Beograd  
Tel.: 011 361 5768  
E-mail: pekmezovic@sezampro.yu

\* Рукопис је достављен Уредништву 22. 7. 2005. године.