

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ- СОФИЯ

КАТЕДРА НЕВРОЛОГИЯ

Ръководител катедра: Чл.-кор. Проф. Д-р Лъчезар Трайков д.м.н.

Д-р АСЯ ЙОРДАНОВА АСЕНОВА

**МИАСТЕНИЯ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ
– КЛИНИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ, ЕВОЛЮЦИЯ И ПРОГНОЗА**

Научна специалност

Неврология

ДИСЕРТАЦИЯ

За присъждане на научна и образователна степен

„Доктор по медицина“

Научен ръководител

Проф. Венета Божинова, д.м.

София, 2018

СЪДЪРЖАНИЕ:

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	3
ВЪВЕДЕНИЕ	5
Глава първа ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	6
1. Миастения гравис	6
1.1. Исторически данни	6
1.2. Патогенеза	7
1.3. Клинична картина	11
2. Миастения в детска възраст	15
2.1. Ювенилна миастения гравис	15
2.1.1. Епидемиологични данни	15
2.1.2. Клинична картина на ЮМГ	16
2.1.3. Диагностични методи	19
2.1.4. Диференциалната диагноза при миастения гравис	24
2.1.5. Лечение на ЮМГ	26
2.1.6. Еволюция и прогноза при пациентите с ЮМГ	29
2.2. Неонатална миастения гравис	32
2.3. Конгенитални миастенни синдроми	32
2.3.1. Кратка характеристика и класификация	32
2.3.2. Клинична картина	36
2.3.3. ЕМГ изследване	37
2.3.4. Морфологични изследвания	37
2.3.5. Генотип-фенотипни корелации	38
2.3.6. Диференциална диагноза на конгениталните миастенни синдроми	48
2.3.7. Лечение на КМС	49
Изводи от литературния обзор	52
Глава втора ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО	53
1. Цел	53
2. Задачи	53
Глава трета КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ	54
1. Клиничен контингент	54
2. Методи	54
Глава четвърта РЕЗУЛТАТИ	56

1. Ювенилна миастения гравис	56
1.1.Епидемиологични данни	56
1.2.Клинична характеристика	62
1.2.1. Очна форма на миастения гравис	62
1.2.2. Генерализирана форма на миастения гравис	63
1.3. ЕМГ изследване	70
1.4. КТ на медиастинум	76
1.5. Серологични тестове	78
1.6. Резултати от приложеното лечение	83
1.7. Еволюция и прогноза	95
2. Конгенитални миастенни синдроми	97
2.1.Епидемиологични данни	97
2.2. Клинична характеристика	97
2.3. Резултати от ЕМГ изследване	101
2.4. Резултати от генетичните изследвания	101
2.5. Резултати от лечение на пациентите с КМС	103
Глава пета ОБСЪЖДАНЕ	105
1. Ювенилна миастения гравис	105
2. Конгенитален миастенен синдром	116
ИЗВОДИ	120
ПРИНОСИ	122
ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ	
ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	124
ЛИТЕРАТУРА	126

СПИСЪК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ

АТ – Антитела
АХЕ – Анти –ацетилхолинестеразен медикамент
ГМГ – Генерализирана миастения гравис
ЕМГ - Електромиография
КМС – Конгенитален миастенен синдром
КС – Кортикостероиди
КТ – Компютърна томография
МГ- Миастения гравис
НМГ- Неонатална миастения гравис
ОМГ – Очна миастения гравис
ПФ - Плазмафереза
СМАП – Сумарен моторен акционен потенциал
СООМ – Скала за обективна оценка на миастенията
ТХ – Тимусна хиперплазия
ЮМГ – Ювенилна миастения гравис
АChR – Ацетилхолинови рецептори
AD-CMS – Автозомно-доминантен конгенитален миастенен синдром
AR-CMS – Автозомно-рецесивен конгенитален миастенен синдром
CDG – Вродени заболявания на гликолизата
CHAT-ген - Ген за холин ацетилтрансфераза
CHRNE- ген – Холинрецепторен ген
СК – Серумна креатининкиназа
COLQ- ген – Ген, кодиращ колагенната субединица на опашката на ацетилхолинестеразата
DOK7 – ген – ген, кодиращ протеин Dok-7
FADS – Синдром на фетална акинезия с деформации
GFPT1- Глутамин-фруктозо-6 фосфат трансминаза 1
IgG4 – Имуноглобулин 4
HSV – Херпес симплекс вирус
LRp4 – Ниско плътностен рецепторно зависим протеин 4
MuSK – Мускулно-скелетна тирозин киназа

MMF - Мусоphenolate mofetil

RAPSN – ген – рапсин ген

RNS - Репетитивнатанервна стимулация

SFEMG (Single fiber electromyography) - електромиография на единично мускулно
влякно

SCCMS – синдром на бавните канали

Titin-ab – Асоциирани с титин антитела

ВЪВЕДЕНИЕ

Миастенията е заболяване, при което е нарушено предаването в нервно-мускулния синапс и се характеризира с болестна уморяемост на напречно-набраздената мускулатура.

Взависимост от етиологията и патогенетичния механизъм на заболяването, в детска възраст се наблюдават конгенитален миастенен синдром, неонатална миастения и ювенилна миастения гравис.

В основата на патогенетичния механизъм при ЮМГ стои наличието на антитела срещу ацетилхолиновите рецептори в нервно-мускулния синапс на скелетните мускули.

КМС са генетично и фенотипно хетерогенна група от редки наследствени заболявания, засягащи нервно-мускулното предаване.

Някои проведени наблюдения върху деца с миастения показват, че в детска възраст преобладава придобитата миастения, следвана от конгениталните миастенни симптоми, докато преходната неонатална миастения е най-рядка.

Според началото на изява на първите симптоми при пациентите, ювенилната миастения гравис се подразделя на две форми - предпубертетна (първите симптоми се появяват преди 12 годишна възраст) и постпубертетна (с начало на първите симптоми след 12-та година на децата).

Според това кои мускулни групи се засягат, миастенията се подразделя на две форми – очна, при която се засягат само очевдигателните мускули и генерализирана миастения с въвличане на булбарната и проксималната мускулатура.

Диагнозата миастения гравис се поставя въз основа на наличие на определени клинични симптоми, електрофизиологични, серологични и невроизобразяващи находки.

Основна цел на настоящото изследване е да се проучи заболяването миастения в детска възраст и да се състави кратка епидемиологична и клинична характеристика на заболяването в тази възраст- разпределение по вид, възрастово начало, еволюция и прогноза. Това е обусловено от липсата на достатъчно проучвания за прогностичните фактори и еволюцията при миастения гравис в детска възраст.

Глава първа

ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Миастенията е заболяване, при което е нарушено предаването в нервно-мускулния синапс и се характеризира с болестна уморяемост на напречно-набраздената мускулатура.

1. Миастения гравис

1.1. Исторически данни

Заболяването миастения е описано от английският лекар S. Wilks, който през 1887 г. наблюдава млада пациентка с булбарна парализа с летален изход, но без патологоанатомични изменения (134, 344). Някои автори оспорват първенството на S. Wilks в описанието на миастенията, имайки предвид факта, че 200 години преди него през 1672 г. английският лекар T. Willis в латински тракт съобщава за клиничен случай, наподобяващ миастения (134). Немският лекар W. Erb (1879) и полският изследовател S. Goldflam (1893) в свои трудове съобщават за три случая на миастения, описвайки като съществен признак на заболяването патологична уморяемост на мускулите, като провеждат анализ на клиничните особености и прогнозата на болестта (316). H. Oppenheim (1887) отделил миастенията от групата на булбарните парализи, подчертавайки че това е атипичен вариант на булбарна парализа, при който няма анатомични изменения. Той считал, че при това заболяване се засяга само напречно-набраздената мускулатура, а мускулните атрофии и изменения в сетивността не са характерни за него. През 1895 г. F. Jolly описал при болни с миастения, симптоми на патологична уморяемост на мускулите при дразненето им с електрически ток и нарекъл това явление „миастенна реакция при електровъзбудимост“. Той предложил заболяването да се нарича „myasthenia gravis pseudoparalytica“ и изказал предположение, че патологичните изменения при това заболяване се намират в самите мускули (151, 316). В първите съобщения за миастения авторите не засягали въпросите за етиологията и патогенезата на заболяването. Опити да се обяснят причините и механизмите за развитие на болестта датират към края на 19-ти век. H. Oppenheim разглеждал миастенията като хронична невроза с летален изход.

1.2.Патогенеза

В първата половина на 20-ти век били изказани много хипотези за етиологията на болестта – инфекциозна, токсична, обменно-ендокринна, диенцефална, биохимична (245). През 1934 г. М. Walker предположала, че при съкращението на мускулите при болните с миастения, в кръвта им се отделя курареподобно вещество, което блокира нервно-мускулното предаване. Тя предложила да се купират симптомите на миастения с прилагането на физостигмин, по аналогия с отравянето с кураре. При прилагането на инхибитора на холинестеразата при болните настъпило отчетливо, макар и за кратко подобрене на състоянието. През 1901 г. С. Weigert открил при патологоанатомични изследвания на починали болни от миастения тумор на тимусната жлеза, а в мускулите натрупване на лимфоидни елементи без признаци на възпаление. Weigert предположил, че причина за развитието на заболяването са изработвани от тези натрупвания вещества, а самите лимфоидни натрупвания считал за метастази на тумор на тимусната жлеза (134). Други автори смятали, че патологичното вещество, което нарушава нервно-мускулното предаване не се образува в мускулите на болните от миастения, а се изработва от тимуса (251), а през 1973 г. бил получен експериментален модел на миастения при имунизация на зайци (179).

Съвременните представи за патогенетичните механизми, лежащи в основата на нарушеното нервно-мускулно предаване при миастения се формират от 60-те год. на 20-ти век, когато било изказано предположение за изработка на автоантитела в организма на болните с миастения към определени структури на постсинаптичната мембрана и мускулите (256). През 1961 г. J.F. Miller публикувал съобщение за имунологичната функция на тимусната жлеза. В следващите години били проведени редица изследвания, уточняващи механизма на автоимунния процес (276, 310, 326) и ролята на тимуса при миастенията (322).

Съвременните диагностични методи позволяват да се открият изменения на тимусната жлеза при 70-90 % от болните с миастения (311, 280). Съществената роля на измененията на тимусната жлеза в патогенезата на миастенията се потвърждава и от факта, че подобряването на състоянието на болните след тимектомия се постига при 60-80% от болните

За разбиране на патогенезата на МГ е необходимо познаване на анатомо-физиологията на нервно-мускулния синапс – специализирана структура, чрез която се предава възбуждането от един неврон към мускул или жлезиста тъкан. Всеки синапс съдържа в своята структура следните елементи - пресинаптична мембрана

(терминалните разклонения на моторния неврон; терминален бутон), постсинаптична мембрана (мембраната на мускулната клетка) и синаптична цепка (пространството между двете мембрани). В пресинаптичния терминал се съдържат везикули с ацетилхолин, който се синтезира от ацетил-коензим А и холин под въздействие на ензима ацетилхолинтрансфераза. Ацетилхолинът се освобождава чрез сливане на везикулите с пресинаптичната мембрана и екзоцитоза. Това се случва при навлизане на калциеви йони в пресинаптичния терминал в отговор на акционен потенциал. Отделените ацетилхолинови молекули в синаптичната цепка се свързват с ацетилхолиновите рецептори на повърхността на постсинаптичната мембрана. Ацетилхолиновите рецептори (AChR) са лиганд свързани йонни канали, които се отварят при свързването с ацетилхолин, при което се наблюдава навлизане на натриеви йони в сарколемата с последваща й деполяризация. Развива се потенциал на действие на моторната плочка с последващ мускулен акционен потенциал и мускулна контракция. Амплитудата на потенциала на действие зависи от броя на ацетилхолиновите рецептори, свързани с ацетилхолин. Времето за свързване им е от порядъка на милисекунди. Ацетилхолиновите рецептори са първине йонни канали, чиито гени са клонирани и секвенирани. Състоят се от 5 субединици ($2\alpha, \beta, \gamma$ и δ), разположени около централния йонен канал. Генът, кодиращ субединици α , γ и δ при хората е локализиран във втора хромозома (42, 73), а β -субединицата – в 17-хромозома (42, 301). Ацетилхолиновите молекули се хидролизират от ензима ацетилхолинестераза, като холинът се поема обратно от нервния терминал. При предозиране на ацетилхолинови аналози и инхибитори на ацетилхолинестеразата, в моторната плочка се натрупва ацетилхолин с развитие на деполяризионен блок в нервно-мускулния синапс. Ацетилхолинестеразата е гликопротеинов ензим, който се концентрира в постсинаптичната мембрана на нервно-мускулния синапс. Синтезира се в мускулната клетка, секретира се и се свързва с базалната ламина на синаптичната цепка. Тя съществува като различни молекулни форми, които се различават по броя на каталитичните субединици.

Имуногенният механизъм обяснява в значителна степен патофизиологията на миастения гравис. Възпроизвеждането на заболяването при животни може да бъде постигнато чрез инжектиране на IgG, получени от миастенно болни или чрез инжектиране на антитела към ацетилхолиновите рецептори(245).

При повечето болни с миастения антителата принадлежат към имуноглобулини клас IgG и нарушават нервно-мускулното предаване посредством три механизма: свързване с комплемент и лизис на постсинаптичната мембрана; антигенна модулация и функционален блок на ацетилхолиновите рецептори (75, 180, 325, 326). С най-голямо значение за диагнозата са свързващите антитела. В повечето случаи причина за развитието на МГ е наличие в серума на *антитела срещу никотиновия рецептор на ацетилхолина (AChR)*. Такива антитела се откриват при над 80% от възрастните, но се срещат по-рядко при пациенти в предпубертена възраст (199, 310, 311). Повечето автори не отбелязват наличие на корелация между титъра на антителата към AChR и тежестта на клинична картина на заболяването (180, 280). Титърът на антителата към AChR намалява на фона на имunosупресивна терапия, след тимектомия и плазмафереза (140).

Проведени са изследвания, които показват, че при миастения се установява нарушение, както на клетъчния, така и на хуморалния имунитет. В настоящия момент е ясен фактът, че при изработката на АТ при миастения се активират две различни субпопулации CD4+ (Th1 и Th2) посредством синтеза на различни цитокини и хемокини (211). Субпопулация Th1 продуцира противовъзпалителни цитокини (Ил-1, Ил-2, Ил-3, гама-интерферон) (149), които стимулират образуването на антитела в серума на болните, водещи до обостряне на симптоматиката (287). Субпопулация Th2 стимулира изработването на противовъзпалителни цитокини (Ил-4, Ил-5, Ил-6, Ил-10, Ил-13), потенциращи образуването на АТ, които не увреждат AChR и се асоциират с ремисия на заболяването (40).

Пациенти, при които липсват anti-AChR – антитела в серума, се определят според някои автори като пациенти със **серонегативна миастения гравис – SNMG** (325).

Установено е, че при една част от серонегативните болни, се изработват *антитела към мускулно-скелетната тирозинкиназа (MuSK)* – рецептора тироинкиназа се намира на постсинаптичната мембрана на нервно-мускулния синапс (128, 311, 324). MuSK ръководят процеса на фосфорилиране и осъществяват регулиращ контрол за функционирането на AChR на постсинаптичната мембрана (311, 324). MuSK се представя предимно върху нервно-мускулния синапс и е част от рецептора за агрин. Агрин е протеин, който се синтезира от мотоневроните и се секретира в синаптичната базална ламина (118). Сигналите, медирано от взаимодействието на агрин/MuSK водят до запазване на групирането на AChR, зависещо от rapsyn (118). Rapsyn е периферен мембранен протеин, разположен на

цитоплазмената повърхност на постсинаптичната мембрана и е необходим за групирането на AChR (118). По своята характеристика антителата към MuSK се отнасят към IgG4 и не се откриват при болни, позитивни на AChR-антитела (195). Честотата на наличие на MuSK антитела при серонегативните болни с миастения е около 40-60% (143, 175, 311, 325). Тези болни се отличават със следните клинични особености – по-ранна възраст на начало на заболяването, по-често засягане на женския пол, както и по-често въвличане на булбарната и лицевата мускулатура, по-голям процент на дихателни нарушения и миастенни кризи (253). Обичайно при тези болни не се установява тимусна патология, имат слаб терапевтичен отговор към АХЕ препарати, добро повлияване от прилагане на имunosупресивна терапия и плазмафереза, но слаб ефект от хирургично лечение (101, 128, 316).

При 20-40 % от болните с МГ се откриват *антитела срещу титин*, което е описано в литературата в началото на 90-те години (19). Той представлява протеин от цитоскелета на напречно-набраздената мускулатура, който определя еластичните свойства на миофибрилите (303). Според Romi et al. (276) антителата към титина представляват имуноглобулини от подкласове IG1 и IG4, които имат способност да активират белтъците от системата на комплемента. Антитела към титин се откриват в серума на 49-95 % от пациентите с тимом в по-късна възраст. (19, 72, 276, 316), но могат да се намерят в серума и на някои тежкопротичащи случаи на миастения с ранно начало и без тимом (311).

През 2011 год. са открити *антитела, насочени срещу рецептора, свързан с протеина от нископлътностния липопротеинов комплекс 4 (LRp4)* и се установяват при 30% до 60% от двойно-серонегативните (без AChR и без MuSK-антитела) пациенти (174, 258, 332). Тези антитела инхибират, свързването на LRP4 с неговия лиганд.

Към настоящия момент са намерени още няколко класа антитела, налични в серума на болни с миастения *гравис-АТ към рианодиновия рецептор* (223). *АТ към потенциал-зависимите калиеви канали -анти- Kv 1.4* (276, 311), *анти-волтаж зависими калциеви канали - анти- VGKC* са свързани с по-често засягане на булбарната мускулатура и развитие на миастенни кризи и се повлияват добре от терапия с инхибитори на калциневрина (циклоспорин и такролимус) (311).

1.3. Клинична картина

Основни клинични симптоми при миастенията са слабост и патологична уморемост на напречно-набраздената мускулатура. Характерното за тези симптоми е

тахното флукуиране в рамките на денонощието, като се засилват след натоварване на мускулите и намаляват след почивка (12, 18). Най-често (до 85%) първият симптом при миастенията се явява слабост и уморемост на очедвигателните мускули, изразяващи се в птоза, двойно виждане, офталмоплегия, страбизъм. Честотата на засягането на екстраокуларните мускули и *m. levator palpebrae* варира в литературата от 1.7 до 30 случая/1 милион годишно, с максимум до 77 случая / 1 милион население годишно. (57, 124). При очната форма на миастенията гравис, засягането на очедвигателната мускулатура често е асиметрично, като се засягат мускули, инервирани от различни очедвигателни нерви (5, 17). Прогресията към генерализирана форма при тези пациенти може да се развие при около 50 % от пациентите (124). Определението ОМГ включва болни с миастения, при които клиничната картина се ограничава само до очна симптоматика в продължение на 2 години от началото на заболяването, без да се засягат други мускулни групи (186), което означава, че диференциацията между очна или генерализирана миастения не е възможно в момента на възникване на първите симптоми. При липса на генерализация на симптомите в продължение на 2 години след дебюта на заболяването, се увеличава вероятността то да остане локализирано само в очните мускули и да има благоприятен ход, което се посочва и в един български анализ на очните симптоми при пациенти с МГ(2).

При генерализираните форми се добавят и симптоми на мускулна слабост и уморемост от страна на булбарната мускулатура и мускулите на туловището и крайниците.

Засягането на краниалните мускули се проявява със слабост и уморемост на мимическите мускули, като нерядко *m. orbicularis oculi* страда в по-голяма степен от мускулите в долната част на лицето. Билатералното засягане на лицевата мускулатура придава характерен масковиден вид на лицето, което заедно с птозата на клепачите определя картината на т. нар. миопатен фациес.

Слабост на дъвкателните мускули е характерно за болните от миастения, но тя е с различна по степен изразеност – от незначителна уморемост при дъвчане до пълна парализа с невъзможни дъвкателни движения с увисване на долната челюст и невъзможност пациентът да си затвори устата (249).

Важно място в клиничната картина на миастенията заема синдромът на булбарна парализа, при който се установяват гълтателни, говорни и дихателни нарушения. При 15-20% от болните с МГ се наблюдава изолирано засягане на булбарната мускулатура (124). Слабостта на междуребрена мускулатура и диафрагмата води до дихателна

недостатъчност с хиповентилация и хиперкапния, но рядко се проявява в първите две години от началото на заболяването(157).

Пациентите с генерализираната форма могат да имат лесна уморемост и слабост на мускулите на шията. По-често в по-голяма степен се засягат предните мускули на шията (флексорите), което води до увисване на главата при изправено положение на болните или трудно повдигане на главата в легнало положение.

В проксималните отдели на горните крайници преимуществено се засягат трапецовидните мускули, *m. deltoideus*, *m. triceps brachii*, а в дисталните отдели на ръката предимно засегнати са *m. extensor carpi* и *m. extensor pollicis*.

В долните крайници най-често страдат *m. flexor femoris* и мускулите, разгъващи бедро. В случай на засягане и на тазо-бедрената мускулатура, пациентите имат трудности при изкачване на стълби и при изправяне от клекнало положение, лесно се изморяват при ходене и при тичане. Понякога може да възникне и дистанна мускулна слабост (342).

Миопатен синдром при миастения гравис е установен от някои автори, а патогенезата му е комплексна. В изследване на Oosterhuis H. (242) върху 170 пациента с миастения гравис – 14 от тях били с локализирана мускулна атрофия, една биопсия показала само лимфоцитна инфилтрация, а една тип-2 мускулна атрофия. При проучване на Nicolis и сътр. върху 31 пациенти с MuSK-антитела и 28 пациенти с AChR - антитела, се установява лицева и/или атрофията на езика при 23% от пациентите с anti-MuSK антитела (227), а при пациентите с anti-AChR антитела се развива миопатия на лицевата мускулатура при дълготрайно лечение с кортикостероиди. В изследване върху 65 пациента на F. Sommer (306), миопатия се установява по-често при пациенти с миастения гравис с по-късно начало в сравнение с тези с по-ранно начало (37% спрямо 13%).

Мускулната уморемост може да се демонстрира или провокира с определени клинични тестове. Например след продължително гледане нагоре или встрани се засилват птозата на клепачите и диплопията, засилване на дисфонията се наблюдава при броене на глас, при изкачване по стълби или неколкократно клякания се засилва слабостта в краката, умора и слабост в ръцете се появяват при поддържане на поза с изпънати напред ръце в супинация.

Развитието на мускулната слабост може да бъде от очедвигателната към лицевата и булбарната, с въвличане след това на туловищната и проксимална мускулатура на крайниците.

Много фактори могат да влошат симптомите при миастения гравис като заболявания, протичащи с фебрилитет, стрес, травма, оперативна интервенция, прием на определени медикаменти или наркотични вещества, хипертиреозидизъм, хипотиреозидизъм, лъчетерапия, лактация, раждане, бременност, емоционален стрес (280). Фактори като изброените по-горе могат да засилят мускулната слабост, довеждайки до развитието на *миастенна криза*, която се дефинира като състояние на изява на дихателна недостатъчност с необходимост от прилагане на изкуствена белодробна вентилация (13). Тя се дължи се на неадекватно антихолинестеразно лечение, поради относителна резистентност на болния към тази терапия (14). Честотата на миастенната криза се движи между 10-30 %, като обикновено кризите се проявяват през първите три години от заболяването (241).

Сходството в клиничната картина на миастенната криза с тези на холинергичната и смесената, често затрудняват тяхното разграничаване.

Холинергичните кризи са резултат на предозиране на антихолинестеразните медикаменти с развитие на деполяризационен блок в мионевралния синапс. Миастенните прояви се влошават, особено булбарните и дихателните нарушения като се развиват и вегетативни нарушения от мускаринов тип- изпотяване, саливация, сълзотечение, гадене, повръщане, диария, често уриниране, бронхорея, бронхоспазъм, белодробен оток, миоза. По-късно се добавят и холинергични прояви от никотинов тип като мускулни потрепвания (11).

В зависимост от степента на мускулната слабост и мускулни групи, които са обхванати, пациентните се разпределят в класове според скалата на Osserman and Genkis от 1971 год. и нейната модификация по отношение на номерацията (244).

I клас – Очна форма- само очна симптоматика- възможно засягане на едното око; често птоза и диплопия; при липса на засягане на другите мускули до 2 год. не прогресира.

IIA/ II клас - Лека генерализирана: Бавна изява; често начало с очни симптоми; постепенна прогресия със засягане на булбарни и скелетни мускули, без засягане на дихателната мускулатура.

IIIB/ III клас- Умерена генерализирана: Постепенна изява; често начало с очни симптоми; прогресия до по-тежко генерализирано засягане, вкл. на булбарни и скелетни мускули; без засягане на дихателните мускули.

III /IV клас - Остра фулминантна: Бърза изява и прогресия за няколко месеца на тежка булбарна и скелетно-мускулна слабост; ранно засягане на респираторните мускули.

IV/ V клас – Тежка късна: тежка форма с вторична прогресия на симптомите след 2 год. от началото на заболяването.

Препоръчва се оценка на мускулната сила при болни с МГ да се използват стандартизирани тестове като скалата за обективна оценка на миастенията (СООМ), при която се отчитат 10 параметъра и се задават цифри, но е трудно изпълним при много малки деца.

Смесена криза може да настъпи, когато при един и същ болен едновременно се развиват миастенна недостатъчност в едни мускулни групи и холинергични в други.

Някои медикаменти трябва да се избягват при пациенти с миастения гравис като - D-пенициламин, аминогликозиди ципрофлоксацин, тетрациклин, еритромицин, клиндамицин, интерферон алфа-, β -блокери (пропранолол, атенолол и тимолол капки за очи), нервно-мускулни блокери (атракуриум, векурониум), антиаритмични лекарства (верапамил, хинидин, прокаинамид), магнезий, хлороквин, статини, фенитоин и литий, поради риск от развитие на миастенна криза при прилагането им при болни с миастения гравис. В българската литература е описан случай на рязка декомпенсация на състоянието при момиче след приложение на реланиум, чиито оплаквания били дълго недооценявани и лекувани като невротични (7).

Коморбидност: За миастенията е характерно съчетание с други аутоимунни заболявания като заболявания на щитовидната жлеза, колагенози, полиневропатии (152).

При децата миастения гравис се асоциира с други аутоимунни заболявания като аутоимунна тиреоидна болест, ювенилен дерматомиозит или ревматоиден артрит (70, 181, 317). В последно време има съобщения за асоциация на ювенилна миастения гравис с множествена склероза и оптичен невромиелит (176)

Постинфекционна миастения. Поради молекулярна мимикрия на AChR α -субединица и специфичен домен на Herpes simplex virus (HSV) - гликопротеин D е възможна кръстосана реактивност. Подобна кръстосана реактивност е възможна и с Varicella Zoster вируса (277). Постинфекционна миастения гравис при деца по време на/или последваща инфекция с варицела-зостер вирус е описана и от български автори (1).

Наличието на **коморбидност** с епилепсия при деца се съобщава в литературата от различни автори съответно -2% (4/149- отRodríguezMetal., (273), 3% от Linderer (181)и 7 % (Badurska(39).

При 4% от децата с ЮМГ са установени данни за фамиленост-членове от семейство са били с диагностицирана МГ (139).

2. Миастения в детска възраст :

В детска възраст се наблюдават следните форми на миастения в зависимост от етиологията, клиничните прояви, началото на тяхната изява и хода на заболяването.

- Конгенитален миастенен синдром(КМС)
- Миастения на новороденото
- ЮМГ (ювенилна миастения гравис) (105, 209; 248).

Някои проведени наблюдения върху деца с миастения показват, че в детска възраст преобладава придобитата миастения, следвана от конгениталните миастенни синдроми, докато преходната неонатална миастения е най- рядка (113, 216). Честотата на отделните форми на миастения в детската възраст в проучване на Gamio S.(113) при 87 деца с миастения е както следва - МГ (76%), КМС (17,2%), преходната неонатална миастения (6,8%). Подобни са и резултатите от изследването на Mullaneу P.(2016) – при изследвани 34 деца - с МГ са 73,5%, с КМС -17,2%, а с преходната неонатална миастения (3%).

2.1. Ювенилна миастения гравис

2.1.1. Епидемиологични данни

Болните с ЮМГ са пациенти на възраст от новородени деца до 19 години (100, 108).Съвременните данни показват, че честотата на болните с МГ сред населението в Европа е около 30/1, 000,000 / година, като честотата при деца и юноши е между 1.0 и 5.0 / 1.0 милион / за година (194), което представлява между 10% и 15% от всички случаи с миастения. Изследване, проведено в Хърватия за периода от 1976 до 1996 г. показва честота на заболяването миастения сред пациентите на възраст от 0 до 19 год. 4/ 1 млн. за година(333).Подобно изследване на честотата на заболяването за пациентите на възраст от 0 до 19 години в Танзания установява, че тя е 2.2 /на 1 млн. годишно (193)Ювенилната МГ се среща често в азиатските страни, наблюденията сочатприблизително еднаква заболеваемост при децата в Китай и Япония (199, 334).Откриват се някои различия в клиничната картина и възрастовия дебют на заболяването, свързани с етническия произход на болните, което се обуславя вероятно

от наличието на специфичен човешки левкоцитен антиген (HLA) - DRw9 и DRw13 при японците, Bw46DR9 при китайските пациенти, DQ8 и DR3 в засегнатите от бялата раса, DR5 при децата с афро-американски произход (66, 297).

2.1.2.Клинична картина

Ювенилната миастения гравис дебютира в детството и се характеризира със слабост на очната, лицевата, булбарната и проксималната мускулатура, флукутиращи в рамките на денонощието и засилващи се при умора.

Най-честа е флукутиращата очедвигателна симптоматика, която се установява при 90% (181) от случаите с ювенилна миастения с автоимунна патогенеза. Чистата ОМГ с птоза и офталмоплегия е честа при децата – редица проучвания описват различна честота на деца с ОМГ съответно 43 % при Килимови съавт.(7); 30% при Ashraf V. и съавт.(36), до 71% при Wong V.и съавт.(345). ОМГ се наблюдава по-често в препубертетна възраст, отколкото в постпубертетна (139). Средната възраст на началната изява на заболяването е различна, като може да бъде и много ранна – съобщава се за дете на 26-месечна възраст проучване, проведено върху 21 деца с ОМГ от Ortiz S и съавт. (243). Птозата на клепачите е най-често срещаният симптом, наблюдаван при 95% от децата с ОМГ (164,203). След птозата на второ място по честота е страбизъмът, установен при 76% до 88% от децата с очна форма (158, 243). Децата с ОМГ могат да се оплакват от двойно виждане, особено след умора при продължително четене или в края на деня; както и при слизване по стълби.

Около 50% от децата с очна симптоматика развиват генерализирана или булбарна мускула слабост на някакъв етап от заболяването си(31, 68, 98, 181, 273). Генерализираните форми съставляват до около 43% от общата популация на болните с миастения гравис в детска възраст, а около 20% от децата с ювенилна миастения достигат до дихателна недостатъчност с необходимост от реанимация (196).В проучване на J. Vander от 2013 г. в Канада птозата е най-често срещаният симптом, установен сред двете групи пациенти – с ГМ и с ОМГ съответно 82% и 100% (320). В групата на пациентите с ГМ, гълтателни/дъвкателни нарушения (65%) и генерализираната мускулна уморяемост (62%) са следващите по честота симптоми. Сред пациентите с ГМГ 18% са имали респираторен дистрес и 6% респираторна недостатъчност.В проследяваната група пациенти на Yang Zh. и съавт.през 2011 г. в Китай се съобщава, че 45.2 % от тях са имали само птоза; 40% са имали едновременно птоза и очедвигателни нарушения (329). Сред наблюдаваните 18 болни деца от Morita A.и съавт.(214) в Бразилия 94.4 % от тях са дебютирали заболяването си с птоза на

клепачите, като птозата е била билатерална при 88% и унилатерална при 12% от болните. Диплопия е била установена при 61% от пациентите, булбарна симптоматика при 50%, лицева слабост при 55%, а слабост на крайниците при 66.6% от болните. В ретроспективното проучване на Inaloo S. (146) за периода 1994-2002 г. върху педиатрична популация в Иран, най-често изявеният симптом в групата на пациентите с ЮМГ е птоза при 96% и генерализирана слабост при 76% от тях, а при 32% от тях е наблюдавано развитие на миастенни кризи. В изследване, проведено в Тайланд върху 119 деца болни от миастения, от които 84% са с ОМГ и 16% с ГМГ, птоза са имали 99% от децата, птоза съчетана с офталмоплегия 63%, а 19.3% са съобщавали за диплопия. Децата с ГМГ са имали следните клинични симптоми - слабост в крайниците при 13.4% от тях, слабост на дихателната мускулатура е било описано при 9% от болните, слабост на шийната мускулатура са имали 10.1%, дисфагия е отбелязано при 7.5% от болните, генерализирана слабост при 76% от болните, а 32% от децата са имали миастенни кризи (308). В анализа си Chambers M. и съавт. на болни деца с ЮМГ в Ямайка, съобщава, че 59% от болните се представят с очна симптоматика, а 47% развиват симптоми на генерализирано засягане (61).

В проучването на Mullaneу P. и съавт. (216) 56% от децата са с очедвигателна симптоматика в началото на заболяването, като при 20% от тях симптоматиката прогресира до генерализирана форма до 8 месеца от началото на заболяването. Прогресия на очната миастения към генерализирана форма при децата не е така честа, както при възрастните (34), при които над 50% от пациентите с очна миастения еволюират за около 2 г. до генерализирана форма (167). Случаите с очна миастения, при които заболяването прогресира до генерализирана форма варират в съобщенията, изнесени от различни автори - съответно от 14, 3% в проучванията на Oritz S и съавт. (243) и Ashraf V. и съавт., (36), 20% в проучването на Mullaneу P. и съавт. (216) и 75% в изследваната популация в Япония (297). Някои автори дефинират т. нар. латентна генерализирана форма, която клинично се изявява само с очна симптоматика, но при ЕМГ изследване се установява и засягане и на други мускулни групи. От друга страна рядко болните с генерализирана мускулна слабост, могат да са без изявена очедвигателна симптоматика.

Според началото на изява на първите симптоми при пациентите, ювенилната миастения гравис се подразделя на две форми - предпубертетна (първите симптоми се появяват преди 12 год. възраст) и постпубертетна (с начало на първите симптоми след 12-годишна възраст) (84). Ювенилната миастения гравис с препубертетно начало е рядка - с

честота от 4,3% до 14,3% според някои автори (51, 99). Няма единно мнение в какъв възрастов диапазон започва ювенилната форма на миастения гравис. Според редица изследователи ЮМГ започва между 1 год. и 20 год. възраст (244), а други определят възрастовият диапазон е между 1,5 и 15 години (36). Болшинството автори приемат възрастовите граници на ЮМГ между 1,5 и 18 год. възраст (98). При пручване върху 46 деца от 3 до 15 год., лекувани в за 20 годишен период от Килимов и съавт. (7) се установява следното възрастово разпределение- 4 % се разболяват до 3 годишна възраст, 24 % от 3 до 7 години, 29 % от 7 до 10 год. и 43 % от 10 до 15 годишна възраст. Според данни, получени от проучване на ZHи- Xiao Y. и съавт. върху 135 деца с ЮМГ, възрастовото начало на заболяването се движи между 4 мес. и 15 год., като се установява относително ранно начало на заболяването - 50% от пациентите са под 3 годишна възраст (336). Според друго изследване върху болни от азиатски произход, при повече от 50% от пациентите с миастения гравис дебютът на заболяването е с възрастов пик между 5 и 10 годишна възраст (69). Едно изследване в Иран върху 25 деца с МГ, показва дебют на заболяването между 1,2 до 12,5 год., със средна възраст 5.7+/- 4.2 год. (146). Установени са известни расови различия в разпределението на болестта по пол, като в Хонг Конг съотношението момичета: момчета е 1,1:1, а в Северна Америка достига 6:1 (345). В проведено проучване в Бразилия за 14 годишен период върху 18 деца с МГ, първоначалните симптоми се извяват от 1 до 12 год. възраст, като съотношението между момичета: момчета е 1.2:1 (214). Според някои наблюдения при препубертетната миастения гравис честотата на заболелите момичета/момчета е еднаква (28, 100), а при начало на заболяването в постпубертетната възраст по-честосе засягат момчетата – момичета:момчетата (2:1), както при някои други автоимунни заболявания. (28).

В едно изследване в Канада през 2010-2011 г. съобщаваната възраст на дебют на ЮМГ варира от „раждането“ до 17 год. възраст (средно 10 год.) за генерализираните форми, а за очната форма от 18 мес. до 11 год. (средно 3.5 год.). Съотношението момичета към момчета е съответно 1.1:1 при генерализираната форма и 2.6:1 при децата с очна форма на заболяването. Децата с ГМ са преобладаващо от бялата раса (59%) в сравнение с очната група, които са били предимно с азиатски произход (320). В изследване проведено в Тайланд на деца с МГ, средната възраст на дебют на заболяването е 4.1 г. и съотношение по пол е 1.8:1 съотв. момичета към момчета (308). В резултат на 12-годишно наблюдение на Chambers M. на деца болни с миастения

гравис, се установява средна възраст на начало на заболяването 7.5 години и съотношение момчета към момичета 1:1.3.(61).

2.1.3. Диагностични методи

Диагнозата миастения гравис се поставя въз основа на наличие на определени клинични симптоми, електрофизиологични, серологични и невроизобразяващи находки.

2.1.3.1. Фармакологичен тест: За диагностична цел се използва **теста с тензинолон**. Тензиноланът е бързо действащ антихолинестеразен препарат, който забавя хидролизата на ацетилхолина. Инжектира се интравенозно на деца в доза приблизително около 5 мг, като се следи за поява на холинергични прояви. Подобрене в мускулната сила се наблюдава около минута след въвеждането му и трае не повече от 4-5 минути. При някои деца не се отчита позитивен отговор. При тях би могло да се приложи дългодействащия антихолинестеразен медикамент. Неостигмин в доза 0,5-1,5 мг, като на 10-15-та минута се отчита подобрене на мускулната сила, което достига своя пик на 30-тата минута. Двата теста са позитивни при пациенти с генерализирана миастения, както и при такива с очна форма на заболяването с тенденция за прогресиране към генерализирана форма. Тензинолоновият тест е високосензитивен при диагностиката на МГ (251). При проучване на Afifi и съавт., тестът с тензинолон се позитивира при всички случаи с очна миастения, а неостигминовият тест само при 67 % от случаите (24). При някои пациенти тестът дава фалшиво-положителен резултат, като например при случаи на лекарствено индуцирана миастения, ботулизъм, синдром на Гилен-Баре (230).

Припротивопоказания за прилагане на тензинолоновия тест, може да се приложинефармакологичния тест на охлаждане на клепача (**Ice Pack Test**). Той се провежда като се охлажда клепача за около 2 минути, след което се следи за подобрене на птозата. Дължи се на потискане на активността на ацетилхолинестерзата и забавяне на разграждането на ацетилхолина и има 80% чувствителност(120, 294). Друг тест, който може да бъде лесно проведен е тестът на Симпсън (**Simpson test**), при който пациентът трябва да гледа нагоре продължително време, в резултат на което се индуцира птоза при пациентите с МГ. Този тест не е толкова чувствителен, колкото теста с охлаждане (165).

2.1.3.2. Невроизобразяващи изследвания: Тимусът е лимфоцитен орган, който по време на пубертета инволюира и се замества от мастна тъкан. Той заема важно място в имунопатогенезата на миастенията. Индукцията и последващият синтез на автоантитела се намира под влияние на регулаторните Т- лимфоцити, които преминават

последния етап на своето развитие в тимуса. Някои автори (322) предполагат, че ацетилхолиновите рецептори в тимуса се явяват първични антигени, индуциращи имунна реакция срещу АХР в скелетната мускулатура, което води до нарушение в нервно-мускулното предаване. В тимусната жлеза също се намират В – лимфоцити, активиращи продукцията на АТ, които се свързват с АХР в скелетната мускулатура. Патологията на тимусната жлеза се среща при 70 до 90% от болните с миастения (241), като по-често се среща тимусната хиперплазия при 37-70% от болните, а наличие на тимом се установява при 5 до 40% от болните (226, 241). В литературата е описан случай на 7-годишно дете с хистологично верифициран В3–тимом с клинична изява на слабост на поясна мускулатура и дисфагия, при което въз основа на наличие на положителен тензинолонов тест, на положителен декремент при репетитивна нервна стимулация и повишени нива на anti-AChR в серума (над 8.6 nmol/l), е поставена диагноза миастения гравис (265).

Резултатите от 20 годишно наблюдение върху клиничното протичане на миастения гравис при деца, проведено от Килимов Н. и съавт., показват наличие на патологични изменения на тимусната жлеза при 80% от пациентите - хиперплазия на тимуса и тимом. При изследване на деца с МГ от Morita A. и съавт. 78% от децата са имали нормални размери на тимуса, а 22% са били с тимусна патология (214). В проучването на Inaloo(146) от 25 деца с МГ - 62 % са показали тимусна хиперплазия. Тимусна хиперплазия се установява при 5.93%, а тимом при 1.48% в популацията с МГ, проследена за периода от 1993 до 2008 год. от Yang ZX и съавт. (329). При болните, проследявани от Zhou и сътр., тимусна хиперплазия се установява при 42 % от децата, а при 4 % от тях се открива тимом (337). Болните с ЮМГ, проследявани от Neckman и съавт., са имали при хистологичното изследване на тимуса - 67% тимусна хиперплазия, 2% тимом и 22% са били без патологични изменения (139)

2.1.3.3. Серологични тестове: Наличието на **антитела в серума на болните** срещу определени рецептори е най-често използваният диагностичен тест при болни с миастения гравис, въпреки че има и фалшиво-негативни резултати особено при деца само с очна симптоматика. Много рядко фалшиво положителен тест за антитела би могъл да се установи при болни с автоимунен хепатит, системен лупус еритематозес, възпалителни невропатии, ревматоиден артрит, пациенти лекувани с пенициламин и при пациенти с тимом, но без миастения гравис(279). Описани са случаи на пациенти с антитела (AChR-Ab) и булбарна мускулна слабост, при което впоследствие е диагностициран мозъчен тумор – глиом (84). От друга страна пациентите могат да се

окажат серонегативни, вследствие на имunosупресия, при провеждане на изследването твърде рано в началото на заболяването (161).

В своето проучване при деца с МГ, Snead и сътр.(309) установяват при 53 % от тях наличие на антитела срещу AChR-Ab, като този процент е значително по-нисък отколкото при възрастните, според други автори този процент е по-висок – над 60% (24, 163). Резултатите на Zhou Sz, и съавт.(337) показват наличие на AChR-Ab в серума при 35 % от децата, а при 11 % тимом асоцирани антитела (Titnab), без установяване на ясна корелация между титъра на антителата в серума и тежестта на клиничната картина. В своето наблюдение върху деца с МГ, Morita и съавт. посочват по-висок процент на пациентите с увеличен титър на AChRAb - при 63%, като също не се установява корелация между тежестта на заболяването и нивото на антителата. При изследването си върху деца с МГ, Anlag и сътр. (34) установява, че при 41 % от децата с очна форма и при 72 % от тези с генерализирана, се откриват антитела срещу ацетилхолиновите рецептори. От проведеня анализ се разбира, че 41% от пациентите, които първоначално са били без антитела в серума, преминават в серопозитивни в рамките на 2 години от първоначалното изследване, но не се влошават клинично. От анализа на Нескман и съавт.(139) става ясно, че 62% от децата с очна форма и 81% от децата с ГМГ са били серопозитивни за AChR. При пациентите, които претърпяват конверсия от серопозитивни към серонегативни, по-често се установява клинична ремисия (33).

В изследването на Andrews и съавт. серонегативни са по-често пациентите в препубертетна възраст - 44%, в сравнение с тезис дебют на болестта в постпубертетната възраст - 18% (29). Пациентите с очна форма на заболяването са по-често серонегативни, което се потвърждава от наблюдението на VanderJ. и съавт., които установяват наличие на anti-AChR-антитела при 67% от пациентите с ГМГ и при 44% от пациентите с ОМГ (320). Пациентите с доказни AChR-антитела в серума имат при морфологичните изследвания на тимуса по-висока честота на тимусна хиперплазия.

При някои пациенти, негативни за anti-AChR-антитела, се установява наличие на анти-MuSK антитела в серума, на фона на наличие на минимални тимусни хиперпластични промени (172). Анти-MuSK антителата са позитивират при около 40 % от пациентите, при които не се установява антитела срещу ацетилхолиновите рецептори, като тази честота при децата показва известна зависимост от географския регион и расата на пациентите. Децата с установени в серума anti-Musk - антитела имат клинична картина подобна на възрастните - имат чести респираторни кризи, по-често

засягане на булбарната и лицевата мускулатура и по-лош терапевтичен отговор от АХЕ препарати, в сравнение с AChRAb –позитивните пациенти (177, 249, 303).

Рядко при децата се откриват антитела срещу титин, защото тимомите (често асоциирани с антитела срещу титин) се срещат изключително рядко в детска възраст

Дискутабилен остава въпросът за съществуването на особен клиничко-имунологичен патерн на ЮМГ. Някои автори отбелязват такива особености на ЮМГ, като висок процент на изолирана очна форма, доброкачествено и стабилно протичане на болестта, ниски титри на антителата към AChR и голям процент серонегативни форми (84). Общо взето ЮМГ не се отличава клинически от същото заболяване при възрастните пациенти (98).

2.1.3.4.Електрофизиологични методи

Репетитивната нервна стимулация(RNS) е най-често прилаганият електрофизиологичен тест за заболявания на нервно-мускулното предаване. През 1895 г. Jolly отбелязва необичайно влошаване на съкратителната способност при директно стимулиране на мускулите на болни с миастения гравис. С времето това наблюдение е довело до идеята за прилагане на репетитивна стимулация за диагностициране на болни с миастения гравис. Днес този принцип се използва широко, но вместо мускула се стимулира нерва, затова репетитивната нервна стимулация е наречена тест на Jolly (8).

През 1941 г. за първи път Harvey и Masland прилагат репетитивна супрамаксимална стимулация на нерв и предизвикват активиране на мускулните влакна. При болни с миастения гравис те намират прогресивно намаление на сумарния моторен акционен потенциал (СМАП) при супрамаксимална стимулация от 3 до 50 Хц. Оттогава тестът е стандартен диагностичен метод при заболявания на нервно-мускулното предаване. Репетитивната нервна стимулация е един от най-чувствителните методи за диагностициране на болните с миастения гравис. Изследва се амплитудата, площта и продължителността на негативната фаза на СМАП при еднократна супрамаксимална стимулация. Измерва се декремент на амплитудата на СМАП при подаване на електрически стимули с честота 3 Хц и се изчислява в проценти отношението на петия отговор към първия (8). Всеки декремент над 10 % се счита за абнормен. Най-често се прилага стимулации в областта на китката на n.medianus и n.ulnaris. При съмнителните и леките случаи с миастения гравис, задължително трябва да се изследват няколко мускула, включвайки задължително и проксимален мускул. При пациенти с очна миастения е необходимо изследване на лицевите мускули, най-често се изследва

m.nasalis като се стимулира n.facialis. Costa J. и съавт.(77) установяват, че абнормният отговор при RNS зависи от формата на миастенията и от това кои мускули се изследват - при пояс-крайник миастения се препоръчва като най-чувствителни за изследване мускулите от раменния пояс (m.trapezius), а при булбарна локализация на симптомите е удачно изследване на m.nasalis.

След това се подава тетанична стимулация с честота на импулсите 50 Хц. След 5 до 10 секунди се подават отново стимули с честота 3 Хц и се следи за повишаване на амплитудите на предизвиканите потенциали или т. нар. посттетанична фацилитация. Около 3 до 4 минути след тетанизацията отново се подават импулси с честота 3 Хц с цел да се докаже наличие на посттетанична депресия на предизвиканите СМАП-ове (8). При рутинно изследване на болни с миастения гравис репетитивна нервна стимулация с високи честоти над 10 Хц не е подходящо да се прилага. Изследването е болезнено за пациентите, довежда до засилване на движенията на болните и изява на артефакти и фалшиво позитивиране на декрементен отговор.

При провеждане на изследването е важно мускулът да бъде топъл, тъй като нервно-мускулното предаване се влияе от температурата. Затоплянето на мускула води до намаляване на амплитудата на СМАП. При ниски температури амплитудата се увеличава и при по-леките форми на миастения може да не се получи декремент (8).

Приемът на инхибитори на ацетилхолинестеразата преди провеждане на репетитивна нервна стимулация, може да доведе до фалшиво негативиране на декремента, поради което тези медикаменти не трябва да се дават 24 часа преди ЕМГ изследването. Според някои автори тестът е позитивен при около 75% от болните с ГМГ и при 50% от пациентите с ОМГ (230, 2810).

При някои болни с миастения гравис, като при описаните по-горе с изразен миопатен синдром, при провеждане на иглена електромиография са установени миогенни промени (302). През 1958 г. Osserman, а по-късно Luda и Troni (1984) съобщават за ранно развитие на мускулни атрофии при болни с миастения гравис. Терминът „миастенна миопатия“ е въведен от Walton и Natrass през 1954 год.

Според наблюдения на някои автори върху пациенти с ОМГ, RNS е слабо информативна и абнормен отговор се наблюдава само при 33% от случаите (32,77), поради което е необходимо провеждане на SFEMG.

Електромиографията на единично мускулно влакно (Single fiber electromyography, SFEMG) или „Jitter“ е един от най-чувствителните методи за тестване на нервно-мускулното предаване, тъй като е позитивен при 100%(260, 261) от

пациенти с МГ, включително и при тези, при които репетитивната стимулация не показва декремент (307) и при родственици на болни с миастения гравис, но без изявена симптоматика. Джитър е изчислената разлика между латенциите на два потенциала, отведени от две съседни мускулни влакна на една и съща двигателна единица. Нормалната вариабилност на латенцията е 15-35 ms. При удължаване на джитъра над 55 ms, се говори за повишена вариабилност. За нарушение на нервно-мускулното предаване се приема, когато има наличие на две и повече вариабилности за всеки 20 джитъра, отведени от една и съща моторна единица.

При деца тестът на репетитивна нервна стимулация е позитивен при 80 % от случаите с миастения, но обикновено е негативен при очната форма на миастения гравис (323). При 10 годишното ретроспективно наблюдение на Zhou и съавт. 50 % от децата са имали електромиографски данни за нарушение на нервно-мускулното предаване (337). В повечето случаи при конгениталните миастенни синдроми при RNS се наблюдава декремент на амплитудата на 4-ия потенциал (250). Morita и съавт. съобщават за установена корелация между чувствителността на изследването и клиничната форма и тежестта на заболяването, като тя е по-ниска при очните форми, нараства при генерализираните форми и е най-висока при пациентите с по-висока степен на тежест на заболяването (214)

2.1.4. Диференциалната диагноза при миастения гравис:

Мускулната слабост може да бъде причинена от редица заболявания, засягащи мотоневроните, периферните нерви, нервно-мускулния синапс и мускулите: **При очната форма** диференциална диагноза трябва да се прави със следните заболявания, водещи до подобни оплаквания - надядрени увреждания при някои заболявания (прогресираща надядрена външна офталмоплегия, спиноцеребеларни и оливоцеребеларни атрофии, процеси в горните отдели на мозъчния ствол с различна етиология), очна форма на мускулна дистрофия, множествена склероза, синдром на Guillain-Barre (окулофарингеален и Miller-Fisher вариант). При тежко, предимно булбарно засягане е необходимо да се направи диференциална диагноза с процеси, които ангажират мозъчния ствол- туморни, съдови заболявания.

Мускулната слабост при ГМГ понякога може трудно да се разграничи от подобна симптоматика при миопатии, полимиозит, хипертиреоидизъм, синдром на Guillain-Barre, хипер- и хипокалиемична периодична парализа; прогресивна спинална мускулна атрофия. Прогресивната спинална мускулна атрофия е рядко заболяване, при което се уврежда мотоневроните в продълговатия мозък и в предните рога на гръбначния мозък,

в резултат на което възниква вяла пареза, с атрофия на крайниците, фасцикулации, отслабени до липсващи сухожилно-надкостни рефлексии. При ЕМГ изследване се установяват белези на денервация, а при максимална контаркция СМАП са полифазни, с голяма продължителност и амплитуда.

Острата възпалителна демиелинизираща полирадикулоневропатия се характеризира с вяла парализа, с възможна прогресия до булбарна слабост и дихателна недостатъчност. Характерно за заболяването са отслабените сухожилно-надкостни рефлексии, а диагнозата се поставя при наличие на определени електронеурографски белези.

Окуло-фарингеалната мускулна дистрофия е автозомно доминантно нервно-мускулно заболяване, с прогресивна проксимална мускулна слабост,птоза, гълтателни нарушения. При ЕМГ изследване се установява миогенна увреда, а в серума на болните може да има завишени стойности на креатининкиназата.

Метаболитната миопатия се дължи на нарушен мускулен метаболизъм, дефект в липидната обмяна или митохондриална цитопатия. Основното за диагнозата е откриване на повишен лактат в серума на болните, а ЕМГ изследването показва миогенна увреда.

Някои токсични увреждания на нервно-мускулния синапс или периферните нерви могат да наподобяват миастения – като интоксикация с дифтериен токсин, ботулинов токсин, инсектициди, ухапвания от змии и паяци; отравяния с фосфороорганични вещества.

При ботулизъм ботулиновият токсин рарушава пресинаптичната мембрана и нарушава отделянето на ацетилхолин. Проявите на ботулинова интоксикация може да са отложени от един до няколко дни. Симптомите включват десцендираща вяла парализа с обхващане на очедвигателната мускулатура, значителни зенични промени, гълтателни нарушения, дизартрия и симетрична вяла парализа на крайниците. Възможно е и засягане на дихателната мускулатура.

Фосфороорганичните вещества инхибират необратимо ацетилхолинестеразата., като абсорбират се през белия дроб, кожата и гастро-интестиналния тракт, те предизвикват изразени мускаринови и никотинови ефекти.. При тежки отравяния настъпва депресия на дихателния център в продълговатия мозък. След острия токсичен шок в следващите 24-96 часа се наблюдава прогресивна мускулна слабост, а по-късно се развива дистална аксонална полиневропатия.

2.1.5. Лечение на ЮМГ.

В терапията на миастения гравис имат място три подхода- симптоматично, имуномодулиращо и хирургично лечение(30). Първа стъпка за успешна терапия е достигане на ремисия на заболяването. При случаи на ювенилна миастения само с очна симптоматика или с лека по степен генерализирана мускулна слабост, лечението е само симптоматично и се провежда с антихолинестеразни медикаменти. Най-често се прилага Pyridostigmine(Kalymin-60 mgtabl). Препоръчвана доза за деца е от 0,5 до 1 мг/кг т.т. на ден, разпределено в 3 или 4-кратен прием. Действието на препарата започва 10-20 минути след приема му, най-изразено е след 1-2 часа и се прекратява след 3-4 часа. При недостатъчен ефект дозата се увеличава и се съкращават интервалите на приложение на медикамента на 4 или 3 часа. Възможни странични ефекти са гадене, диария, хиперсаливация, миоза, хипотония, брадикардия. В своето проучване Morita и съавт. посочват, че от всички пациенти лекувани с пиридостигмин, 12.5% са имали пълна ремисия в продължение на 1 до 3 месеца от стартиране на лечението, 18.7% са се подобрили, 12.5% са останали в изходно състояние и 56.2% от децата са се влошили (214).

Имуномодулираща терапия:

Кортикостероиди се прилагат като първо средство на избор при пациенти, при които ефектът от самостоятелното приложение на антихолинестеразни средства или комбинацията им с тимектомия е незадоволителен (150). Mann и сътр. (188) препоръчват курс с орален кортикостероиден препарат(prednisone), започващ с висока доза (1мг/кг т.т.) и намаляване на дозата при настъпило подобрене или когато страничните ефекти от медикамента налагат това. Sarnat и сътр. препоръчват начална доза 2 мг/кг т.т., приемана алтернативно всеки втори ден (282). Съществува риск от първоначално влошаване на симптоматиката през първите седмици от започването на стероидната терапията, включително със слабост на дихателната и булбарната мускулатура (205). Това изисква наблюдение на пациентите в болнична обстановка с възможност за прилагане на дихателна реанимация. При наличие на значително изразени странични ефекти от кортикостероидното лечение като забавяне на растежа, хипертония, катаракта, хиперинсулинемия, обезитас, последното трябва да се провежда за по-кратко време. Пациентите, проследявани от Morita и съавт., които са лекувани с Преднизон в доза 1 мг/кг/ ден са показали следните резултати - 44.4% са имали клинично подобрене, 11.1% са били без промяна в състоянието и 44.4 % са се влошили. (214). В своето наблюдение Neckman et all. обобщава, че средният период от

дебюта на заболяването до започване на лечение с КС е 0.3 год., като ремисия е постигната при 50% от децата с ОМГ(139).

Хирургично лечение - тимектомия. Поради предполагаемата роля на тимуса в патогенезата на МГ, тимектомия се прилага като хирургичен метод на лечение при някои пациенти. Основно на оперативно лечение подлежат болните от МГ с генерализирана форма на заболяването с изявена булбарна симптоматика. Прегледът на литературата показва, че тимектомията увеличава вероятността за подобряване на симптомите при AChR серопозитивни пациенти (124). Настоящите данни показват, че тимектомия не се препоръчва при MuSK-позитивни пациенти, тъй като не са налице сигурни доказателства за ползата от интервенцията (175).

Приложението на тимектомията при деца с чиста очна форма на МГ остава спорна, тъй като все пак тази форма не води до животозастрашаващи състояния. Все още няма доказателства, че тимектомията намалява риска от прогресия на очната форма до генерализирана и не е индицирано да се прилага при чистата очна форма, освен при някои рефректерни случаи (155).

Тимектомията може да се извърши чрез надлъжната тотална стернотомия, метод широко използван в миналото и чрез други достъпи като трансцервикален (по Kocher), с частична надлъжна или напречна стернотомия; видеоасистирана торакотомия(9). Данните сочат, че крайният резултат от интервенцията не зависи от хирургическия подход (183, 198).

В съобщението на Morita и съавт. 50% от тимектомираните деца са имали подобрене след интервенцията, 25 % са имали влошаване, но по-леко в сравнение с периода преди тимектомията (214).

Нестероидни имunosупресивни средства: При неповлияване на симптомите от лечение с кортикостероиди или тимектомия, или при противопоказания за такова лечение, се прилагат имunosупресивни медикаменти. Азатиопиринът е най-често използваният цитостатик при лечението на миастения гравис (182) Той представлява пуринов аналог, който супресира пролиферацията на В и Т- клетките. Той може да бъде ефективен прилаган самостоятелно, а също така и в комбинация с кортикостероид(200). Необходими са няколко месеца(от 3 до 12 месеца), за да се отчете ефект от лечението (119), като това може да позволи намаляване на дозата на кортикостероида, т.нар. кортикостероид-спестяващ ефект. (254).

Някои изследвания показват, че прилагането на азатиоприн или кортикостероиди намалява риска за прогресия на очната форма на миастения гравис към генерализирана форма (305, 168).

Препоръчваната начална доза на Азатиопирин е 0.5 до 1 мг / ден, като се повишава с 0.5 мг/кг/ ден на всеки 4 седмици до 2.5 мг/кг/ден, разделен на два приема. Страничните ефекти в началото на лечението са от страна гастроинтестиналната система, вкл. панкреатити, а по-късните са левкопения, анемия, тромбоцитопения, панцитопения или хепатит с покачване на нивото на трансaminaзите в серума. Поради това по време на лечението с Азатиоприн е необходимо стриктно проследяване на трансaminaзите и пълната кръвна картина.

Пациенти, които нямат отговор от лечението с Азатиоприн или имат изразени странични ефекти при неговото приложение, са показани за лечение с други имunosупресивни медикаменти като например Циклоспорин А(314.) или Циклофосфамид (106).

Mycophenolate mofetil (MMF) блокира пуриновата синтеза чрез селективно инхибиране на пролиферацията на активираните Т и В лимфоцити (25). В едно от последните ретроспективни проучвания върху серопозитивни AChR -пациенти, с включени деца, се отчита известно подобрене от прилагането на MMF като монотерапия или като комбинирана терапия с Преднизолон. Максимални ефекти могат да се очакват не по-рано от една година от лечението (142).

Такролимус подтиска интерлевкин 2. Изследвания за ефикасност от лечението са били провеждани при възрастни и деца в постпубертетна възраст, като са показали ранно и стабилно подобрене на симптомите при лечение с такролимус, позволяващо редукция на дозата на преднизолон и много от случаите неговото напълно спиране. Тези стероид-спестяващи ефекти са били наблюдавани в рамките на 6 месеца (111,262). В литературата е докладван случай на успешно използване на такролимус като допълнителна терапия при рефрактерна чиста очна форма на миастения при 3 годишно момиче (148).

Rituximab е химерно IgG моноклонално антитяло, което води до изчерпване на В – клетките и се използва при лечение на рефрактерна ювенилна миастения гравис. (346).

Плазмаферезата представлява метод, при който от кръвта на болния се отделя плазмата чрез мембранна филтрация или центрофугурине, а червените кръвни клетки и чужда плазма или хуман албумин се вливат обратно. При ПФ плазмата се очиства от

циркулиращите антитела и ефектът от лечението настъпва в рамките на дни (една седмица). Продължителността на ефекта е няколко седмици (максимално 1-3 месеца), поради което се налага едновременно започване на лечение с имunosупресивни средства (12, 14, 18). Индикациите за приложение на ПФ са миастенна криза и мускулна слабост при пациенти с предстояща тимектомия. Възможни усложнения при този метод са хипотензия, пневмоторакс, нежелани ефекти от антикоагулантите, инфекции.

Имуноглобулини. Възможни обяснения за начина на действие на високите дози IvIg са блокиране и неутрализиране на патогенните антитела, подтискане на антитяло-медираните имунни отговори, супресия на патогенните цитокини и инхибиране на мембранни комплекси с включвания от ацетилхолиновия рецептор (12). Препоръчваната доза за деца е 2 г/ кг, приложена за период от 5 последователни дни, максималната доза е 150 г. Показания за лечение с високи дози IvIg са: миастенна криза или друго временно влошаване на състоянието; пациенти с противопоказания за провеждане на плазмафереза или друга имunosупресивна терапия; предстояща тимектомия. Усложненията при приложението на IvIg включват лек световъртеж, главоболие, екзема, хипо – и хипертонична реакция. По-сериозни, но много редки усложнения са анафилактична реакция (при дефицит на IgA), тежко главоболие поради развитие на асептичен менингит и нефротоксичност при болни с подлежащо бъбречно заболяване (11, 103, 291).

Лечение на миастенна криза: Терапевтичното поведение по отношение на дихателната функция при МК включва следните елементи: оротрахеална интубация; ИБВ; мониториране на дихателната функция; при нужда – провеждане на трахеотомия; физиотерапия; регулярна аспирация на трехеобронхиалните секрети; смяна на положението на тялото на всеки 2 часа, което променя съотношението вентилация/ перфузия и води до по-добро евакуиране на бронхиалните секрети; ранна мобилизация на болните, която профилактира развитието на дихателни и тромбемболични усложнения (13).

2.1.6. Еволюция и прогноза при пациентите с ЮМГ:

Почти 50% от пациентите с МГ получават ремисия, обикновено през първите години на болестта. При други случаи симптомите прогресират до определено ниво и след това се стационарират. Спонтанна ремисия настъпва при 8 % от очните форми и 27 % от генерализираните (34, 100) и са по-чести при пациентите в препубертетна възраст

(28). За 7-годишен период на проследяване 20% от пациентите на Lindner A.и съавт.са достигнали до необходимостта от прилагане на дихателна реанимация (181).

Според някои автори 60 % от пациентите достигат ремисия за повече от 3 месеца, а 18.5% имат пълна ремисия без лечение с медикаменти (61, 308). В проучване описно от J. Vander и съавт., всички пациенти са лекувани с Пиридоистигмин и подобрене е отчетено при 100% от пациентите с ГМГ и 88% от пациентите с ОМГ (320).

При провеждане на наблюдение върху деца с МГ за 15-годишен период, Mohamed Essa и сътр. съобщават за наблюдаване на пълна ремисия при 43.4% от децата, клинично подобрене при 46.6% от тях, а при 10.5 % от пациентите се наблюдава персистиране на симптоматиката и след провеждане на тимектомията, като се отбелязва наличието на ектопичен тимус за лош прогностичен фактор (215).Данните на Mayo Clinic показват постигане на спонтанна ремисия за над 3 годишен период при 86% от пациентите, провеждали медикаментозна терапия, сравнено с постигане на ремисия при 38% от пациентите след тимектомия (273).Heskman at all.съобщават за наличие на ремисия при 55% от тимектомираните пациенти (139). Наблюденията на Inaloo O.показват достигане на пълна ремисия при 12.5 % от тимектомираните деца, без необходимост от медикаментозно лечение за периода на проследяването, а при 37% от децата е било отбелязано незначително клинично подобрене (146).

Ortiz S и сътр. за 6,5 годишен период на проследяване установяват, че 14 % от очните форми прогресират до генерализирани(243). Според някои автори късната възраст на дебют на заболяването, високият титър на AChR в серума и наличието на тимом, увеличават риска за вторична генерализация, докато ранното лечение с имуномодулатори като кортикостероиди и/или азатиопирин, е възможно да намалява риска от генерализация (167, 341).

Пациентите с частична или пълна офталмоплегия развиват генерализирана форма на МГ в 23% от случаите, съобщени от Heskman и съавт.(139).В едно изследване на Yun J. и сътр.14 % от пациентите с ОМГ в препубертетна възраст и 53% от тези в постпубертетна възраст са преминали към ГМГ в рамките на проследяването (331). Средният период на преход на пациентитеот ОМГ към ГМГ е 10 години при препубертетната форма и 8 месеца при постпубертетната форма. Според тези автори също ранното започване на лечение с КС играе роля на протективен фактор, докато наличието на патология при ЕМГ изследването е лош прогностичен фактор за прехода от ОМГ към ГМГ.

В изнесените данни от проследяването на деца с МГ от Neckmann и сътр. (139), за постигане на ремисия е било съобщено при 45% от генерализираните форми и при 50% от пациентите с ОМГ, от които мнозинството са получавали имunosупресивни медикаменти, основно Преднизон. Тимектомия е била проведена при 43% при пациентите с ГМГ до 1 година от диагностициране на заболяването и е отчетена ремисия при 55% от тях. Резултатите от наблюдението на Avaria M. A. и съавт.(38) върху деца с очна симптоматика, показва последваща генерализация при 78% от тях. Те съобщават за по-лоша прогноза при децата с ГМГ, които при диагностицирането си са били с булбарна симптоматика – 37.7 % развиват миастенни кризи, а 7.7% са с летален изход. Според същите автори ремисия е била постигната при 25.8% от тимектомираните, а при пациентите без проведено оперативно лечение пълна ремисия е постигната при 36 % от децата.

Според съобщените данни от друг автор при наблюдение върху деца с ОМГ и ГМГ за 20-годишен период, при средна възраст на провеждане на тимектомия – 12 год., 25.2% постигат стабилна клинична ремисия, 20.7 % достигат ремисия с прием на медикаменти, 45.2% се подобряват клинично, 3.7% остават стабилни и 5.2% се влошават. Резултатите показват, че при възраст на дебют на заболяването повече от 6 години и възраст по време на операцията повече от 12 години, се постига стабилна клинична ремисия. Постоперативното лечение с кортикостероиди при пациентите с ОМГ и преоперативна продължителност на болестта повече от 12 месеца, водят до лоша прогноза за постигане на стабилна клинична ремисия(65).

При 4 от тимектомираните болни на DhallG. и съавт.едно от децата е останало асимптомно без медикаменти, 59 месеца след тимектомията. Другите пациенти са се влошили за период от 56 месеца след тимектомията и се е наложило да се лекуват с повишаващи се дози Преднизон и Пиридостигмин, след което са се подобрили. Периодите на влошаване са били по-често след 2-та година от тимектомията. Един от пациентите се влошавал, въпреки повишаването на дозата на КС, след което е започнато лечение с азатиопирин с подобрене за 2 години, но поради изявана тежка левкопения, медикаментът е спрял. Започнато е лечение с интравенозен имуноглобулин в доза 400 mg/kg на ден за 5 последователни дни, след това на всеки 6 седмици и е бил асимптомна след това (85). Rodriguez M и съавт. описват висока честота на постоперативна ремисия при рано осъществена операция, наличие на булбарна симптоматика, начало на симптомите между 12 и 16 год. възраст, наличие на други имунни болести (273).

2.2. Неонатална миастения гравис

НМГ е автоимунно-медирано, преходно заболяване, което се установява след раждането при новородени пациенти от майки с автоимунна МГ. Механизмът на това заболяване представлява трансфер на майчини антитела в плода чрез плацентата, които могат да персиситират дълго време, дължащо се на преходен синтез на антитела (245). Много от новородените деца на майки с миастения получават антитела трансплацентарно, но само от 5% до 30% от тях развиват НМГ. Това вероятно се дължи на протективния ефект на алфа-фетопротеина, който инхибира свързването на ацетилхолина с anti-AChR антитела (173, 224, 313). Установено е, че високото серумно ниво на ACh-R антитела на майката увеличава риска за развитие на неонатална миастения при новороденото (156). Характерни клинични симптоми на НМГ са гълтателни нарушения, хипотония, респираторен дистрес, слаб плач, слабост на лицевата мускулатура, изразяваща се в бедна мимика и птоза, при засягане и на екстраокуларните мускули. Възможностите за лечение при НМГ включват прилагането на пиридостигмин и плазмафереза. Когато организмът се изчисти от антителата, клиничната симптоматика отшумява, за разлика от КМС. Според Andrews и съвт. (29) бързият терапевтичен отговор след плазмафереза при деца с неонатална миастения може да се използва за разграничаването им от конгениталните миастенни синдроми.

2.3. Конгенитални миастенни синдроми

2.3.1. Кратка характеристика и класификация

Конгениталните миастенни синдроми (КМС) са клинично и генетично хетерогенна група от неавтоимунни заболявания, засягащи невромускулното предаване с честота по-малко от 1/500 000 (4, 16). В световен мащаб до момента са документирани над 600 случая, сопределена мутация (10, 95). При тези заболявания се променя структурата на ацетилхолиновия рецептор, моторната плочка или намалява ацетилхолиновата синтеза и освобождаването му.

КМС се класифицират на базата на клинични, генетични и неврофизиологични критерии:

В зависимост от **типа на унаследяването** се подразделят в следните групи.

Тип I автозомно-рецесивни

Ia – фамилна инфантилна миастения

Ib – пояс-крайнк миастения

Ic – ацетилхолинестеразен дефицит

Id – ацетилхолин рецепторен дефицит

Тип II автозомно-доминантни

IIa – синдром на бавните канали

Тип III Спорадични случаи без фамилиалност с изключена миастения гравис.

При автозомно-рецесивните форми CMS (AR-CMS), родителите на засегнатото дете са хетерозиготи и носят по един променен алел, като клинично са асимптомни. Всеки от сиблингите на засегнатото лице има 25% шанс да се разболее, 50% шанс да бъде безсимптомен носител и 25% шанс да бъде незасегнат.

При автозомно-доминантните форми CMS(AD-CMS), някои от болните имат засегнат родител, а другите могат да имат *de novo* възникнала мутация. Всяко дете на болен с AD-CMS има 50% шанс да наследи мутацията.

В зависимост от локализацията на дефектния протеин в невромускулния синапс, Harper и Engel различават няколко форми на конгенитални миастенни синдроми - пресинаптични, синаптични, асоциирани с базалната ламина и постсинаптични форми (135).

Пресинаптичните форми включват две автозомно-рецесивно унаследяващи се състояния - дефект в ресинтезата на ацетилхолина и в мобилизацията му (26, 212).

Постсинаптичните дефекти са представени от няколко форми, асоциирани с дефекти в гени, кодиращи колагено-подобна обвивка на ацетилхолинестеразата (233) и още над 60 мутации в един от петте гена, кодиращи субединиците на ацетилхолиновия рецептор.

Синдромът на бавните канали(SCCMS) е най-честият конгенитален миастенен синдром от групата на кинетичните абнормности на ацетилхолиновия рецептор. Това е автозомно - доминантно заболяване и представлява кинетична абнормност, обуславяща удължаване на времето, за което е отворен ацетилхолиновия йонен канал (123, 135). Дължи се на наличие на патогенни варианти в гените, кодиращи субединиците на AChR -CHRNA1, CHRNB1, CHRND или CHRNE (94).

По-малко са различните мутации, които определят синдрома на бързите канали. При тези мутации постсинаптичният отговор към ацетилхолина е значително намален, въпреки, че броят на ацетилхолиновите рецептори в моторната плочка е в норма (52).

Дешифрирането на молекулярната основа на различни видове КМС се развива бързо през последните години (90). Първоначално мутациите са идентифицирани в субединиците на никотиновите ацетилхолинови рецептори (CHRNE: ϵ AChR субединицата; CHRNA1: α AChR субединицата; CHRNB1: β AChR субединицата;

CHRND: δ AChR субединицата), но впоследствие са установени мутации в различни гени, кодиращи пре-, пост- или синаптични протеини, които могат да причинят КМС (43, 132) - гена, кодиращ колагенна субединица на опашката на ацетилхолинестеразата (COLQ); гена за холин ацетилтрансфераза (CHAT), както и рапсиновия ген (RAPSN).

Установяването на точния молекулярен дефект е от изключително значение не само за генетичното консултиране, но и за определяне на правилното лечение на тези пациенти. На представената таблица 1 са описани основните характеристики на най-честите конгенитални миастенни синдроми.

Таблица.1. Генотоп-фенотипни корелации различните субтипове КМС (9, 107).

Ген(и), асоциирани със заболяването	КМС- субтип	Клинични белези	Отговор на лечение с AchR-инхибитори ²
<i>CHAT</i>	КМС/епизодична апнея	<ul style="list-style-type: none"> • Хипотония, дихат. недостатъчност при раждане • Епизодична апнея • Подобрене с порастването 	Подобрение
	Ацетилхолин рецепторен дефицит	<ul style="list-style-type: none"> • Ранно начало • Различни форми от леки до тежки • Птоза, ЕОП; булбарна слабост, слабост на крайниците 	Подобрение
AChR subunit genes:			
<ul style="list-style-type: none"> • <i>CHRNE</i> 		<ul style="list-style-type: none"> • Различна по тежест слабост на шията, екстензора на китката и на пръстите 	
CHRNA1			
<ul style="list-style-type: none"> • <i>CHRNA1</i> • <i>CHRND</i> 	Синдром на бавните канали	<ul style="list-style-type: none"> • Начало в детството и в по-късна възраст • От леки до тежки форми • Прогресивна дихателна недостатъчност; може да стигне до апаратна вентилация 	Често влошаване
	Синдром на бързите канали	От леки до тежки форми	Подобрения

Ген(и), асоциирани със заболяването	КМС- субтип	Клинични белези	Отговор на лечение с AchR-инхибитори ²
		<ul style="list-style-type: none"> • По-често тежки • В някои случаи с w/C-missense мутации: късна изява, леко клинично протичане 	
<i>COLQ</i>	AChR- дефицит в моторната плочка	<ul style="list-style-type: none"> • ЕОП • Генерал. Мускулна слабост / тежко засягане на аксиалните мускули • Забавена занична реакция на светлина 	Влошаване или липсващ отговор
<i>DOK7</i>	DOK7- асоциирана пояс-крайник миастения	<p>Пояс-крайник слабост с доминирана проксимална мускулна слабост, нарушение на походката, и птоза, но без ЕОП</p> <p>Ранно начало</p> <ul style="list-style-type: none"> • Хипотония, дих. недост. При раждане at birth • Епизодична апнея • Артрогрипоза (АМС) на новороденото • От леки до тежки форми 	Влошаване или липсващ отговор
<i>RAPSN</i>	Дефицит на рапсин в мот. плочка	<p>Късно начало</p> <ul style="list-style-type: none"> • Слабост на поясната муск. в юношеска или зряла възраст, наподобяваща серонегативна миастения 	Подобрение
<i>GFPT1, DPAGT1, ALG2, ALG14, GMPPB, PREPL</i>	Пояс-крайник миастения с дефицит на гликолизацията	<p>“Пояс-крайник” белези на доминираща прокс. Слабост, но обикновено без птоза или ЕОО;</p> <p>Подобрение понякога тубуларни агрегати при мускулна биопсия</p>	

Патогенетичните вариации в гена, кодиращ субединицата на ацетилхолиновия рецептор –AChR(CHRNA1, CHRNB1, CHRND, CHRNE) могат да бъдат унаследени автозомно-доминантно и автозомно-рецесивно(91, 132, 237).

Някои клинични особености насочват към наличие на специфични генетични дефекти (22, 97, 107). Например вродената артрогрипоза (АМС) се установява най-често при новородени с патогенни вариации в RAPSN -гена(43, 52, 54). Стридор в кърмаческа възраст може се дължи най-често на различни дефектни варианти на DOK7-гена(160).

Генотип-фенотипните корелации са трудни за определяне за редките субтипове на КМС, при които патогенните генни варианти са идентифицирани само при няколко пациента в целия свят.

2.3.2.Клинична картина:

При конгениталните миастенни синдроми (КМС), първите симптоми се изявяват, обикновено скоро след раждането, най-често в първите 2 години от живота. По-рядконачалото на заболяването е във втората или третата декада от живота (49, 54, 80, 81, 127, 206, 222). Клиничната картина при конгениталните миастенни синдроми е доста хетерогенна (105, 271, 295).Първоначалните симптоми при КМС не са така тежки, както при неонаталната миастения, което би могло да създаде диагностични затруднения.

Офталмоплегията с птоза на клепачите е най-ранна и честа проява при всички пациенти, докато булбарната и генерализираната мускулна слабост могат да се проявят в различна степен на по-късен етап при различните пациенти (216).

Клинични белези при КМС през периода на новороденото:В повечето случаи са намалени движенията на плода преди раждането, новородените имат гълтателни нарушения, птоза, ограничени движения на очните ябълки и плачат с отслабен глас. Новородени с КМС могат да имат множество ставни контрактури, в резултат от липсата на движение на плода в утробата. Дихателна недостатъчност с внезапна апнея и цианоза са чести находки при новородени с КМС. Изявата на стридор в ранна детска възраст може да бъде важна индикация за КМС (160).

Клинични белези на КМС през детска възраст – при децата с дебют на заболяването в детска възраст се проявяват симптоми като повишена мускулна уморяемост, с трудности при ходене, тичане и изкачване на стълби., гълтателни нарушения с дисфония и очедвигателни нарушения. Засегнатите индивиди обикновеноимат флукутираща птоза на клепачите и постоянна или променлива

офталмоплегия в хоризонтална или вертикална посока, дължаща се на слабост на очевдигателните мускули. Птозата може да бъде едностранна или на двете очи. В допълнение при пациентите с дебют на КМС в детска възраст може да има лицева слабост. Децата с КМС често боледуват от респираторни инфекции. При някои деца може да се установи забавяне на двигателното развитие.

Клиничната форма пояс-крайник се описва при някои пациенти с КМС при наличие на слабост на тазобедрената мускулатура с миопатна походка, с птоза и / или офталмопареза („пояс крайник“ миастения).

Дисморфични белези – при някои болни с КМС се установяват някои лицеви абнормности като издължено лице, по-тясна долна челюст, високо дъговидно небце (53).

По-голяма част от пациентите с КМС имат нормално нервно-психическо развитие. Докладвани са случаи на пациенти с DPAGT1-асоцииран КМС и интелектуални нарушения (288). Тежко интелектуално изоставане е характерна особеност за свързания с SNAP25 КМС (296).

2.3.3. ЕМГ изследване: При стимулиране с ниска честота (2-3 Хц), се установява наличие на декрементен отговор на моторния потенциал на мускула (СМАР). При някои случаи, при стимулиране с честота 2-3 Хц не се получава декрементен отговор, но се получава значителен декремент след 5 до 10 минути при стимулация с 10 Хц. Ако амплитудата на СМАР е нормална при два дистални и два проксимални мускула, трябва да се изследват лицевите мускули.

Като допълнение при пациенти с КМС може да се приложи електромиографията на единично мускулно влакно за доказване на дефект на нервно-мускулното предаване.

2.3.4. Морфологични изследвания. Конвенционалната мускулна биопсия и рутинните хистохимични изследвания при лица с КМС като цяло не показват съществени отклонения освен преобладаване на тип I фибри и понякога незначителни миопатни промени. Тубуларни агрегати са описани при GFPT1-мутация, свързана с пояс-крайник КМС (293), а дистрофични изменения могат да бъдат установени при пациенти с GMPPB – генен дефект (48).

Прогноза: Обикновено тежестта и протичането на заболяването са с висока променливост, започващи от минимални нарушения до прогресивна мускулна слабост, често рефрактерни на лечение. Някои пациенти с КМС имат спонтанна ремисия. Малките и незначителни симптоми при пациентите с КМС могат да бъдат изострени до внезапна поява на тежка слабост или дихателна недостатъчност в резултат на

фебрилитет, инфекции особено при лица с КС с епизодична апнея (CMS-EA) или с дефицит на rapsyn гена (56, 234, 235).

Диагностичните критерии сеосновават на следните данни:

-Анамнестични данни за мускулна слабост на очни мускули, булбарната мускулатура и мускулите на крайниците по време на/ или скоро след раждането или в ранна детска възраст. Начало на заболяването по-късно след детска възраст се наблюдава, но е рядкост (22, 43, 221).

- Липса на анти-ацетилхолин рецепторни и анти-мускулни антитела в серума на болните. Важно е да се отбележи, че отсъствието на анти-ACHR антитела в серума може да помогне да се отдиференцират КМС от миастения гравис, но не се изключва и възможността за наличие на серонегативни видове МГ (143). В литературата се съобщава за един случай на МГ, развила се при пациент с КМС(83).

- Липса на подобрене на клиничните симптоми след прилагане на имunosупресивна терапия.

- Липса на промени в скелетната мускулатура, установени след биопсия, въпреки наличие на значителната мускулна слабост

- Фамилна анамнеза за заболяване с автозомно-рецесивно или автозомно-доминантно унаследяване.

- Серумната креатин киназа (СК) може да е нормална или леко повишена (обикновено не повече от десет пъти от нормата).

2.3.5.Генотип-фенотипни корелации

Поставянето на диагнозата се основава на комбинацията от по-горе изброените особености и идентифицирането на хетерозиготни или биалелни вариантни на някои отследните гени - CHAT, CHRNE, COLQ, DOK7, GFPT1, RAPSN и гените, показани в таблица2., кодиращи различни протеини, експресирани на нервно-мускулния синапс (97, 133, 274).

Таблица. 2 Молекулярно-генетични находки при КМС – по-рядко срещани генетични синдроми(97)

Ген	% на КМС, дължащ се на патогенен вариант в този ген	Коментар
<i>AGRN</i>	<1%	Съобщен при 7 фамилии [Huzé et al 2009 , Maselli et al 2012 , Nicole et al 2014]
<i>ALG2</i>	<1%	Cossins et al [2013] , Monies et al [2014]
<i>ALG14</i>	<1%	Cossins et al [2013]
<i>CHRNA1</i>	<1%	Съобщени няколко пациенти с АД или AP варианти [Croxen et al 1997 , Rodríguez Cruz et al 2014]
<i>CHRNBI</i>	<1%	Quiram et al [1999]
<i>CHRND</i>	<1%	Müller et al [2006]
<i>COL13A1</i>	<1%	Logan et al [2015]
<i>DPAGT1</i>	<1%	Съобщени няколко пациенти [Belaya et al 2012a , Belaya et al 2012b , Basiri et al 2013 , Selcen et al 2014]
<i>GMPPB</i>	<1%	Belaya et al [2015]
<i>LAMB2</i>	<1%	Съобщено при 1 пациент с бъбречна недостатъчност [Maselli et al 2009]
<i>LRP4</i>	<1%	2 случая докладвани [Ohkawara et al 2014 , Selcen et al 2015]
<i>MUSK</i>	<1%	Докладвано при 8 пациента от 3 фамилии [Chevessier et al 2004 , Mihaylova et al 2009 , Maselli et al 2010]
<i>MYO9A</i>	<1%	Лично наблюдения
<i>PLEC</i>	<1%	Forrest et al [2010] , Selcen et al [2011] ,
<i>PREPL</i>	<1%	Régal et al [2014]
<i>SCN4A</i>	<1%	Съобщено при 2 несвързани лица [Tsuji no et al 2003 , Habbout et al 2016]
<i>SLC25A1</i>	<1%	AP вариант докладван при 2 засегнати сибси (64)

Ген	% на КМС, дължащ се на патогенен вариант в този ген	Коментар
<i>SLC5A7</i>	<1%	Авторско наблюдение <i>De novo</i> АД вариант при 1 пациент с/безмиастения и множествени контрактури при раждането, кортикална хипервъзбудимост, церебеларна атаксия и тежки интелектуални нарушения (296)
<i>SNAP25</i>	<1%	АД вариант при 2 семейства от различни поколения с деформации на стъпалото, слабост на очната мускулатура и на тазобедрената мускулатура, добър отговор при лечение с антихолинестеразни инхибитори (343)
<i>SYT2</i>	<1%	АД вариант при 2 семейства от различни поколения с деформации на стъпалото, слабост на очната мускулатура и на тазобедрената мускулатура, добър отговор при лечение с антихолинестеразни инхибитори (343)

До момента няма други известни локуси, свързани с КМС, но са описани семейства с КМС, които не са свързани с някои от известните гени, което показва, че могат да се разкрият нови локуси или кандидат гени (91).

Честотата на КМС се определя на 1/10 от тази на миастения гравис. Най-малко 1000 независими родственици с идентифицирани генни дефекти са документирани в целия свят. (63). Популацията на ромите в Югоизточна Европа носи по-висок риск за КМС(4%) с мутация на гена *CHRNE* 1267delG на гена за ϵ AChR субединица, която се унаследява по автозомно-рецесивен път (213). Жителите на Африка (особено Алжир и Тунис) са изложени на по-висок риска за КМС, защото са носители на друг патогенен вариант на *CHRNE*-1353dupG (43)

2.3.5.1. СНАТ мутации

Пресинаптични КМС – дължат се на наличие на патогенетични варианти в СНАТ- генът, кодиращ холин О-ацетилтрансфераза (237) и съдържащ 18 екзона. СНАТ катализира обратния синтез на ацетилхолин от ацетил-коензим А и холин.

Клиничните симптоми на СНАТ-мутациите са дебютиране от раждането с епизодични кризи с булбарна парализа и дихателна недостатъчност (фетална апнея), предизвикани от повишена температура, възбуда, тежки натоварвания. Наблюдават се слабо изразена, флукутираща птоза, без постоянна офталмопареза и леки симптоми в интервалите между кризите. СНАТ мутациите се унаследяват автозомно-рецесивно и

най-често са „missense“ мутации. I336T „missense“ мутация е била открит в три независими фамилии от турски произход (10, 203).

Наблюденията на Masseli R. и съавт.(191) върху 5 пациента от три несвързани фамилии с клиника на КМС, показва при четирима от пациентите парадоксално влошаване на симптомите при ниски температури. Всеки пациент е имал две хетерозиготни СНАТ мутации, включващи L210P и P211A (семейство 1), V194L и V506L (семейство 2), R548stop и S694C (семейство 3).

2.3.5.2. Синаптични - COLQ мутации

Синаптичният подтип на КМС е свързан с патогенни вариации в COLQ-генът, който кодира колагенната опашка ColQ на ацетилхолинния рецептор и съдържа 17 екзона. При всички пациенти с дефицит на ацетилхолина в синаптичната цепка се описват патогенни варианти в COLQ(62).

Клинични симптоми при пациентите с COLQ-мутации се проявяват във възрастта на новороденото или ранното детство и се изразяват в проксимална мускулна слабост, птоза, офталмопареза, лицева слабост, аксиална мускулна слабост/сколиоза, клатушкаща се походка по миопатен тип, атрофии на мускулатурата, мудна зенична реакция на светлина, често прогресивна дихателна недостатъчност. Дебютът на заболяването обикновено е при раждането или в ранна детска възраст, като при пациентите засегнати по-късно, болестта протича сравнително по-леко. В едно свое изследване на Михайлова В. и съавт. са описали клиничните и молекулярно-генетични особености на 22 пациента, носители на COLQ – мутация – тежка прогресираща слабост, с начало от раждането или в ранна детска възраст с изява на мускулна хипотония, птоза, офталмопареза, слаб плач, гълтателни нарушения и дихателна недостатъчност. Те не са показали добър ефект от терапията с антихолинестеразни инхибитори(203, 232)

2.3.5.3. Постсинаптични мутации

Голяма група от постсинаптичните субтипове КМС се дължи на мутации в гените -CHRNA1, CHRNB1, CHRND, и CHRNE, кодиращи съответно 5 хомоложни субединици на AChR: две α субединици и една от β , δ , и ϵ . Мутациите в тези гени повишават или понижават отговора към ацетилхолина. След свързване с ацетилхолина, AChR претърпява конформационни промени, което засяга всички субединици и води до отваряне на ионно-свързаните канали. Една от хомоложните субединици има дълъг N-терминал на екстрацелуларния домен, четири трансмембранни сегмента (M1-M4) с

M2доменпокриващ катион –селективна пора. Всеки AChR има два ацетилхолин-свързващи джоба, един на α/ϵ повърхността и един на α/δ повърхността.

Рецесивните мутации причиняват тежък дефицит на AChR и са най-честата причина за КМС. Те са концентрирани най-вече в субединицата- ϵ , кодирана от CHRNE (71, 233).

Конгениталният миастенен синдром тип -1Аили фамилна инфантилна миастения (по Класификацията на конгениталните миастенни синдроми на Европейския невромускулен център, 1998) е автозомно-рецесивно заболяване, описано за първи път от Greer и Shcotland (3, 15). Дължи се на мутации в гена за ϵ -субединицата в 17p13 хромозома, който е основен фокус за мутации, водещи до изява на автозомно-рецесивни пресинаптични и постсинаптични КМС. Описани са над 30 различни мутации в ϵ - субединицата. Две такива мутации, засягащи дългата интрацитоплазматична бримка, са идентифицирани при турски фамилии (IVS10 +2T→G) и при една италианска фамилия(at411P). Други мутации при КМС са: ϵ 723DLC в M1 в екстрацелуларния домен, открита при фамилия от Йордан, ϵ 760ins8 в M2 трансмембранния протеин и T51P в екстрацелуларния домен, установени при турски фамилии (15).

Middleton L. и сътр. откриват мутацията ϵ 1267delG при 4 ромски фамилии от Гърция и Турция (209). Стохен и сътр. идентифицират същата мутация при 5 несвързани пациенти от различни географски райони като Пакистан, Индия, Египет и Гърция (82). Тази мутация засяга район в ϵ -субединицата, представлява делеция, граничеща с интрон 11 и екзон 12 и води до нарушение на рамката на четене след 422 кодон, последвано от стоп-кодон. По този начин ϵ 1267delG разрушава цитоплазматичната верига и четвъртия трансмембранен домен (M4) на ϵ -субединицата. Възможно е също да води и до дефектен сплайсинг. Функционалните последствия от мутацията са: непълно организиране на рецепторните субединици, редуцирана експресия на рецепторите, съдържащи мутантните ϵ -субединици или разпадане на нестабилните рецептори (20). Мутацията в 1267delG в екзон 12 в ϵ -субединицата на ацетилхолиновия рецептор е най-често установената като причина за конгенитален миастенен синдром у фамилни и спорадични случаи от ромския етнос в Юго-Източна Европа (154, 213). Проведеният хаплотипен анализ показва, че мутацията има общ прародител и е възникнала преди около 900-1000 години (32-40 поколения) по време на формирането на прото-циганската популация (4, 213). Друга популация с по-висока

болестност от ВМС е арабската и по-специално в Алжир и Тунис, където се открива друга мутация с ефект на прародителя - с.1353dupG отново в CHRNE гена (43).

Abicht A. и сътр. (20) също идентифицират ϵ -1267delG при 13 пациенти с КМС от 11 несвързани ромски фамилии от различни югоизточно-европейски държави. Авторите установяват тази мутация при 31% от фамилиите с КМС тип Ia.

В България Търнев и съавт. (1997) първи откриват ромска фамилия с КМС в гр. Ракитово (15). Описаните от тях 71 български роми от 37 несвързани фамилии са носители на същата генна мутация и не показват отличие в клиничното протичане в сравнение със съобщените преди това случаи. Заболяването започва непосредствено след раждането, с птоза и външна офталмоплегия, патологична булбарна и проксимална мускулна уморяемост с денонощна динамика и засилваща се при физически усилия. Миастенната симптоматика е най-тежко проявена в първите години след раждането. Постепенно настъпва стабилизиране в състоянието на болните. В по-късна възраст някои от симптомите като булбарна и проксимална мускулна уморяемост намаляват и изчезват. Външната офталмоплегия е най-постоянния симптом при това заболяване. Репетитивната стимулация при ЕМГ показва декрементен отговор на ниски честоти. Симптоматиката частично се повлиява от антихолинестеразна терапия. В тези случаи не се прилагат тимектомия и кортикостероидно лечение, тъй като са неефективни.

При изследването си върху 108 пациенти с КМС тип Ia от 56 несвързани фамилии, Гергелчева и съавт. съобщават, че птозата и офталмоплегията са най-постоянни симптоми на заболяването, наблюдаващи се при почти всички пациенти, последвани от булбарна и проксимална мускулна слабост, установяващи се при повече от 75% от пациентите (3). При пациентите с по-тежко проявена миастенна симптоматика, проксималната мускулна слабост е била съчетана и с мускулна атрофия, най-вероятно вторична. При нито един пациент не е наблюдавана прогресия на симптоматикта, като булбарните симптоми и проксималната мускулна слабост са били с тенденция да намаляват, а при някои пациенти да изчезват в по-късна възраст. При всички пациенти е било установено добро терапевтично повлияване от антихолинестеразни медикаменти, като е било по-отчетливо при пациентите в по-ранна детска възраст (3).

В своето проучване Кастрева съставя регистър на пациентите с невромускулни заболявания в България и включва 91 пациента с КМС, като всички пациенти от регистъра са от ромски произход и са хомозиготни носители на една и съща мутация -

1267delG в гена, кодиращ ϵ -субединицата на ацетилхолиновия рецептор. Данните от проучването сочат значима фенотипна хетерогенност с формиране на лека, умерена и тежка степен на клинична изява при наличие на генотипна хомогенност. Очната симптоматика е постоянен белег на заболяването и е налице при всички пациенти в регистъра. Булбарната, аксиалната и проксималната мускулна слабост са значително по-изявени при пациентите с умерена и тежка степен на заболяването. Респираторните функции са запазени и в трите групи, като е отчетена слабост на диафрагмата, която е налице при пациенти и от трите групи (6)

В проучване на Richard и съавт. върху 23 фамилии с КМС с ранно начало, с произход от Тунис, Алжир, Мароко и Либия, при 14 фамилии се идентифицира мутация ϵ 1293insG в CHRNE-ген за епсилон-субединицата на ацетилхолиновия рецептор. Експресията на КМС в засегнатите членове на тези фамилии е относително хомогенна, без изява на животозастрашаващи състояния, със средно изразена мускулна хипотония и очедвигателни нарушения, със сравнително стабилен курс на протичане, при добър отговор на лечение с холинестеразни инхибитор(269).

RAPSYN мутации

RAPSN-генът кодира постсинаптичния протеин rapsyn, който е рецепторно-свързан протеин на синапса и включва осем екзона. Този постсинаптичен протеин играе важна роля в групирането на AChR в моторната плочка. Наличието на патогенна мутация води до намаляване на самостоятелното агрегиране на AChR, както и до нарушаване на групирането на рапсина с AChR(79).

Идентифицирани са над 200 патогентични варианта в RAPSN -гена (missense, промяна в рамката на четене, стоп, промяна в мястото на снаждане – „splice site“ варианти) и в промотирация регион (238).

Missense – мутацията c.264C>A (p.Asn88Lys) е идентифицирана в някои пациенти, които имат патогенни варианти на кодиращия регион в 11 хромозома. Съществуват доказателства за наличие на древен индо-европейски родоначалник, носител на мутацията, въпреки че не всички засегнати индивиди с мутация c.264C>A имат същия хаплотип (116, 218, 238, 268).

Клинични симптоми при носителите на тези мутации са следните - лека, флукутираща птоза без постоянна офталмопареза, но с епизодична диплопия, слабо изразена генерализирана мускулна слабост. При RAPSYN -форма с късно начало клиниката наподобява и може да се сбърка със серонегативна МГ(54). Възможна е изява на животозастрашаващи апнеи в ранна детска възраст и само леки симптоми в

интервала между кризите (Rapsyn-форма с ранно начало). Тези деца могат да имат при раждането множество флексионни контрактури на горните и долните крайници - вродена артрогрипоза(147, 235) и/или дисморфични черти на лицето, като деформирани ниско поставени уши и удължено лице, високо небце (117, 217).

DOK7 мутации

DOK7-генът кодира постсинаптичния протеин Dok-7, състоящ се от седем екзона и представлява цитоплазматичен протеин, който активира MuSK и има важна роля за подържане на синаптичната структура и агрегацията на AChR. Мутацията в Dok-7-ген води до редукция на фосфорилирането и групирането на AChR (240). Известно е, че има три основни функционални домена - домен на хомоложност, отговорен за свързването с мембраната (PH), фосфотирозин-свързващ домейн (PTB), включващ се в Dok-7 индуцирана активация на MuSK; дълъг C-терминален домен, съдържащ множество тирозинови молекули (240, 292). Мускулно-специфичния рецептор тирозин-киназа (MuSK) може да си взаимодейства с цитоплазмения протеин DOK7. Мутациите в Dok-7-гена довеждат до намалено квантово освобождаване на ацетилхолин и намален отговор към ацетилхолина, което резултира до намалена амплитуда на моторния потенциал. Съобщени са автозомно-рецесивни патогенни варианти при над 150 родственика, като повечето засегнати индивиди имат C-терминален изместване на рамката с.1124_1127dupTGCC на поне един от алелите (27, 62).

Клиничните симптоми се проявяват обикновено в първите години от живота на пациентите, но е възможна и късна проява. Налице е мускулна слабост по тип „пояс-крайник“ и птоза, а офталмоплегия липсва в повечето от случаите (43, 44, 222, 255). Наблюдават се дихателни кризи, често с необходимост от провеждане на асистирана вентилация. Флукуацията на симптомите може да не е в рамките на деня, а в по-продължителни периоди - по тип на редуване на добра седмица/лоша седмица. При биопсия от мускул се установяват неспецифични промени, а при ЕМГизследване на пациентите се показва изразен декремент при репетитивна стимулация. Заболяването протича с прогресия, често със загуба на способността за ходене в зряла възраст.

При проследяване от J. Palase на 27 пациенти от 24 родствени фамилии са идентифицирани DOK7 мутации, като най-често срещаната е 1124_1127dupTGCC, представена при 20 от 24 родственика. При всички пациенти се открива поне един алел с дефект на рамката на четене с мутация в екзон 7. Клинично заболяването е дебютирало с трудности при ходене на фона на нормално ранно двигателно развитие,

като проксималните мускули са били засегнати в по-голяма степен от дисталните, с ранна проява на птозата на клепачите (255).

MUSK – мутации

MuSK се кодира от MUSK-ген, локализиран в 9 хромозома в q31.3q32. Този протеин има дълъг външен домейн, съдържащ IgG-подобен участък, трансмембранен регион и цитоплазмен домейн, който определя функцията на тирозин киназата, локализиран при хората между кодони Q569 и V859. Мутации в MuSK –гена са докладвани в осем лица от три семейства (67, 189, 204), като клиничните симптоми се представят с очедвигателни нарушения и респираторен дистрес, често с начало в неонаталния период, с денонощни флукуации и добро повлияване от антихолинестеразни медикаменти (159).

В проучване на Millone и съавт. при почти всички пациенти с p.N88K – мутация на MuSK-гена, заболяването е дебютирало през първите две години от живота, като при някои от тях клиничните симптоми се изясняват като епизодична офталмопареза, а един от пациентите има само „пояс-крайник“ мускулна слабост. При дългосрочното проследяване на пациентите след започване на лечение с АХЕ медикаменти, повечето пациенти се подобряват и стабилизират, трима се влошават прогресивно и един умира в неонаталния период. (208).

2.3.5.4. Синдром на бавните канали

Синдромът на бавните канали(SCCMS)представлява най-общо КМС, дължащ се на кинетична абнормност на AChR.При SCCMS се удължават епизодите на отваряне на йонния канал на ацетилхолиновия рецептори на увеличен афинитет на рецептора към ацетилхолина.Дължи се най-често на автозомно-доминантно унаследявана мутация CHRNE L269F (81). Удълженото време на отваряне на канала и забавеното разграждане на ацетилхолина довежда до развитието на деполяризационен блок, което клинично се проявява със слабост при натоварване. Повечето мутации са локализирани в M2-трансмембранен сегмент на всяка субединица, въпреки че мутации засягат също M1-сегмент на α - и β - субединиците, както и на екстрацелуларния домен на α -субединицата.

Клиничното протичане е доста вариабилно и зависи от степента на генна експресия. Тежките случаи се манифестират във възрастта на новороденото или ранното детство, а леките случаи могат да се проявят в по-късна възраст. Характерно за синдрома на бавните канали е засягането на мускулите на шията и дисталните мускули на горните крайници, като екстензорите на пръстите, които понякога отслабват и стават

атрофични. Изява на птоза, офталмоплегия, дисфагия, проксимална мускулна слабост и дихателна недостатъчност, се срещат при някои пациенти. Клиничното протичането е прогресивно, като може да се изяви респираторен дистрес синдром с ранна необходимост от асистирана белодробна вентилация.

2.3.5.5. Пояс-крайник КМС. Клиничната картина се представя от пояс–крайник мускулна слабост без наличие на офталмопареза. При генетично изследване не се установява DOK7 мутация. Пациентите показват добър ефект от лечение с антихолинестеразни инхибитори (304).

Nicole S. и съавт. съобщават за пет пациенти от три несвързани фамилии със заболяване, комбиниращо КМС с дистална мускулна слабост и атрофия, както при дистална миопатия. МРТ и електрофизиологичните изследвания показват мускулна атрофия в дисталните мускули, но при РНС при 3 Хц се установява положителен декрементен отговор. Проведените генетични изследвания показват наличие на нови рецесивно унаследващи се мутации в гена, кодиращ агрин, синаптичен протеогликан с важна функция в нервно-мускулното предаване (225).

Пояс-крайник КМС с тубуларни агрегати – дължи се на GFPT1 мутация

Глутамин-фруктозо-6 фосфат трансминаза 1 (GFPT1) е ключов ензим в биосинтетичния път на хексозамина, осигурявайки градивини елементи за гликолизацията на протеините и липидите. При мускулна биопсия на пациенти с GFPT1-мутация се установява намаляване на ацетилхолиновите рецептори в синапса.

В литературата са описани семейства с автозомно-рецесивно установена мутация, някои от тях родени от родители с кръвно-родствена връзка, с произход от Иран, Германия, Испания и др.. Характерна за този подтип КМС е поява на симптомите в първите десет години, с изява на мускулна слабост по типа на „пояс-крайник“, с установяване на значим декремент при репетитивна стимулация и добър терапевтичен отговор от антихолинестеразни инхибитори. При провеждане на мускулна биопсия при тези пациенти, се установяват тубуларни агрегати (127, 293). Гергелчева и съавт. в свое наблюдение представя клинични и патологични характеристики върху 24 пациента от 14 фамилии с изразена уморяемост и слабост на тазобедрената мускулатура, слабо проявена птоза и флукутация на симптомите в рамките на по-дълги интервали (седмици, месеци), при които самостоятелната походка се запазва дълго време. При ЕМГ изследване на пациентите се установява наличие на декрементен отговор, предимно при стимулиране на проксималните мускули. Повечето пациенти са имали

добър терапевтичен отговор при лечение с Пиридостигмин, при някои от тях в комбинация с 3-4-диаминопиридин (127, 293).

2.3.5.6. Вродените заболявания на гликолизацията (CDG) са генетично хетерогенна група при индивиди с комплексни неврогенетични малформации и дисморфични особености. Патогенните варианти в DPAGT1 и ALG2 се унаследяват автосомно-рецесивно. Фенотипно някои пациенти с DPAGT1-CDG показват клинично припокриване с по-тежките, възникващи пренатално КМС (114). Finlayson и съвт. докладват за 5 пациента с КМС с установена DPAGT1 -мутация. Пациентите имат изразена пояс-крайник мускулна слабост и леко изявиени слабост на лицевата и булбарната мускулатура. При тези пациенти се установява типичен декрементен отговор при РНС и добър терапевтичен отговор от Пиридостигмин и 3-4 диаминопиридин. (107).

Синдромът на фетална акинезия с деформации (Fetal akinesia deformation sequence (FADS)) е КМС с с изявява в пренаталния период, с множествена етиология и може да бъде с летален изход. Феталният интраутеринен хипомобилитет води до изява на тежки ставни контрактури, подкожен оток, задръжка на растежа, хипоплазия на белия дроб и други малформации. При наличие на множествени птеригииуми, фенотипно заболяването се означава като Ескобар синдром, а генотипно се идентифицират биалелни патогенни варианти в гама субединицата на AChR (CHRNG) (266). Фенотипно изявен FADS-синдром е докладван и при патогенни варианти в RAPSN, DOK7, CHRNA1, CHRNB1, CHRND, MUSK, DPAGT1) (114, 266, 312, 327). J. Colomer представя дългосрочно проследяване на две момичетана 18 и 14 години, засегнати от Escobar-синдром в резултат на хомозиготна мутация в CHRNG, съответно с.687_688delCT p.P229PfsX46 и R217C мутации. И двете деца са имали сравнително благоприятен изход, без прогресия на заболяването, въпреки тежките вродени деформации (74).

2.3.6. Диференциална диагноза на конгениталните миастенни синдроми:

Клиничната картина на вродените миастенни синдроми е подобна на тази при миастения гравис, при която е налице анамнеза за повишена уморемост на очната, булбарна мускулатура и мускулите на крайниците. Обикновено клиничните белези при КМС се изявяват по време или скоро след раждането, а не в зряла възраст, както е обичайно за МГ. Възможността за наличие на серонегативни форми на автоимунна МГ при деца под две годишна възраст винги трябва да се обсъжда при диференциалната диагноза на МГ с КМС. Приложението на имunosупресивна терапия не води до

подобряване на клиничната симптоматика при КМС, заразлика от повлияването им при болните с МГ.

Други заболявания, които трябва да се имат предвид при диференциалната диагноза на КМС са следните: Спинална мускулна атрофия; Вродена мускулна дистрофия; Вродени миопатии; Инфантилна миотонична дистрофия тип 1; Митохондриални миопатии; Синдром на Mobius; Ботулизъм.

Заболявания, които могат да наподобяват частично КМС в зряла възраст са следните: болести, засягащи двигателния неврон - спинална и булбарна мускулна атрофия; пояс крайник мускулна дистрофия; Фациоскапулохумерална мускулна дистрофия; Митохондриална миопатия и хронична прогресивна външна офталмоплегия; Автозомно-доминантно прогресивна външна офталмоплегия.

2.3.7. Лечение на КМС:

Медикаментозно лечение: Различните генетични дефекти при отделните субтипове КМС обуславят различна патофизиология. Ето защо изборът на най-подходящото медикаментозно лечение зависи от установения молекулярен дефект (107, 284). Обикновено при КМС се провежда монотерапия, но понякога се налага комбиниране на медикаменти за подобряване на терапевтичния ефект и намаляване на страничните ефекти.

Лечение с антихолинестеразни инхибитори (Пиридостигмин): Въпреки, че повечето пациенти с КМС се подобряват от лечението с антихолинестеразни инхибитори (пиридостигмин), някои миастенни симптоми могат да останат неповлияни при болни, които по принцип отговарят добре на лечението. КМС, при които има намален синаптичен отговор към ацетилхолин се лекуват с лекарства, които увеличават холинергичната стимулация, а именно ацетилхолинестеразни инхибитори. Пациенти с КМС с установени дефекти в *CHRNE* и *RAPSN* гени, показват отчетливо подобрение след прилагане на ацетилхолинестеразен инхибитор. За разлика от тях, пациенти с КМС поради мутации в *DOK 7* или бавно канален КМС, слабо или въобще не се повлияват от такова лечение (107, 284), а пациенти с КМС с мутации в *COLQ* могат да се влошат от ацетилхолинестеразните инхибитори (89, 160, 255, 284).

Пациенти с КМС поради наличие на мутация в *CHAT* гена се повлияват от лечение с антихолинестеразни средства, които трябва да се назначават дори и при асимптоматични пациенти в периодите между влошаванията, тъй като може да предотвратят или да намалят респираторните усложнения. Родителите на такива болни трябва да разполагат и да бъдат инструктирани за използването на Амбу, което да

използват до транспортирането на детето до близката болница по време на респираторна криза.

3,4-Диаминопиридин (3,4-DAP)(блокатор на калиевите канали) се използва като помощно средство при недостатъчен терапевтичен ефект от ацетилхолинестеразните инхибитори или поради странични ефекти при високи дози на последните (43, 89, 255, 284). Това лекарство увеличава освобождаването на ACh и удължава пресинаптичния потенциал на действие. Лекарството се понася добре от пациентите и е с леки странични ефекти. Те се изразяват в приферна и периорална парестезия, адренергични (палпитация, камерни екстрасистоли) и холинергични странични ефекти (засилена бронхиална секреция, кашлица и диария).

Лечението с ефедрин показва положителен терапевтичен ефект при някои субтипове на КМС (107, 284, 328) и може да бъде алтернативна опция за лечението на пациенти с мутации в COLQ- и DOK7, които са рефрактерни на лечение с антихолинестеразни инхибитори. Ефедрин се прилага при деца в доза 3 mg/kg/24 h, разделен в 3 приема, като се стартира с 1 mg/kg/24 h (171, 283, 285). Той се понася добре от повечето пациенти, като подобряването на мускулната сила може да трае продължително време.

Албутерол е алтернативен вариант на ефедрин и може да се прилага при лечение на COLQ- и DOK7-свързани КМС (55, 178, 185).

Някои пациенти с генетично доказан синдром на бавните каналине отговарят на лечение с естеразни инхибитори, но значително се подобряват от флуоксетин (Prozac - антидепресант от класа на селективните инхибитори на обратния захват на серотонина)(74), но медикаментът може да индуцира суицидни мисли, поради което се препоръчва да се използва много предпазливо в детска възраст (62, 63, 89, 136). Също така при пациентите със синдром на бавните канали, може да бъде успешно прилагано лечение с хинидин, който блокира продължително време отворения канал на ацетилхолиновия рецептор(135).

Немедикаментозно лечение: В допълнение към медикаментозната терапия, прилагането на мултидисциплинарен подход при лечението на пациентите с КМС, може да доведе до значително подобрене на качеството на живот и да повлияе върху продължителността на живота. Лечението трябва да бъде съобразено с конкретния пациент, специфичния подтип на КМС и степента на прогресия.

Взависимост от конкретния клиничен случай, терапевтичният подход може да включва следните елементи: физикална терапия; ортезни средства или инвалидна

количка; назо-гастрална сонда; осигуряване на необходимата белодробна вентилация(95).

Заклучение и изводи: Миастения гравис в детска възраст е рядко аутоимунно заболяване, което се характеризира със слабост на очната, булбарната и проксималната мускулатура с денонощна ритмика и се дължи на наличието на антитела срещу определени структури на нервно-мускулния синапс. Чистата ОМГ с птоза и външна офталмоплегия е честа при децата (7, 36, 345) и особено в препубертетна възраст(139). Около 50% от децата с очна симптоматика развиват генерализирана или булбарна мускула слабост (98, 181, 273), а генерализираните форми представляват около 43% от общата популация на болните с миастения гравис в детска възраст. Прогресия на очната миастения към генерализирана форма при децата не е така честа, както при възрастните (34). Установяването на антитела в серума на болните срещу определени рецептори е най-често използваният диагностичен маркер при болни с миастения гравис. Серонегативни са по-често пациентите в препубертетна възраст, както и тези с очна форма на заболяването (29). Повечето автори не отбелязват наличие на правилна корелация между титъра на антителата към AChR и тежестта на клиничната картина на заболяването (180, 280).

КМС са генетично и фенотипно хетерогенна група от редки наследствени заболявания, засягащи нервно-мускулното предаване. Първите симптоми на заболяването се извяват обикновено скоро след раждането, най-често в първите 2 години от живота, като офталмоплегията с птоза на клепачите е най-ранна и честа проява при всички пациенти, докато булбарната и генерализираната мускулна слабост могат да се проявят в различна степен при отделните пациенти (216). Ресесивните мутации причиняват тежък дефицит на AChR и са най-честата причина за КМС. Мутацията в 1267delG в екзон 12 в ϵ -субединицата на ацетилхолиновия рецептор е най-често установената като причина за конгенитален миастенен синдром у фамилни и спорадични случаи от ромския етнос в Юго-Източна Европа и в България.

Изводи от литературния обзор.

От анализа на литературния обзор се оформят следните изводи:

1. В българската литература съществуват оскъдни литературни данни за разпределение на миастенията в детската възраст по вид, възрастово начало, провокиращи фактори, еволюция.
2. Недостатъчно изследвани са данните за корелацията между тежестта на клиничната картина при формите на ювенила миастения гравис и титъра на антителата срещу ацетилхолиновия рецептори, както и тяхното проследяване във времето.
3. Не са дефинирани добре факторите, определящи прогнозата на заболяването.
4. Проучванията на генотипа при вродената миастения в България са главно при роми, при българи няма достатъчно проучвания.

Глава втора

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

1. ЦЕЛ: Да се изследва заболяването миастения в детска възраст и да се състави кратка епидемиологична и клинична характеристика на заболяването - разпределение по вид, възрастово начало, еволюция, прогноза.

2. За постигането на тази цел са формулирани следните задачи:

- Да се разпределят в подгрупи децата с миастения гравис в зависимост от формата на заболяването, възрастово начало и тежестта на клиничната картина.
- Да се установи корелация между наличието на анти AchR антитела при диагностициране на миастения гравис в детска възраст, техния титър от една страна и формата (очна, генерализирана) и тежестта на заболяването от друга страна.
- На всички пациенти да се проведе ЕМГ изследване с цел установяване на декремент при нискочестотна стимулация на определени мускулни групи и да се потърси връзка между формата, тежестта а заболяването и наличието на ЕМГ промени.
- Да се проведе изобразящо изследване на гръден кош при болните за установяване на тимусна патология; да се открие корелация между наличието на тимусната патология и тежестта на заболяването.
- Да се потърси връзка между необходимостта от лечение с кортикостероиди КС и формата, както и тежестта на заболяването.
- Да се определи корелацията между титъра на anti-AChR и необходимостта от провеждане на тимектомия.
- Да се определят болните, които са преминали от ОМГ в ГМГ. Да се потърси корелация между възрастовото начало на заболяването, наличие на антитела, както и на тимусна хиперплазия, при пациентите с преход от ОМГ в ГМГ.
- Да се определи генотипа при пациентите с конгенитална миастения с цел доказване на точния генен дефект.
- При децата с КМС да се разделят в подгрупи в зависимост от дебюта на болестта от раждането и клиничните симптоми. Да се определи ефекта от лечение с Пиридостигмин върху различните симптоми.

Глава трета

КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ

1. Клиничен контингент

Проведеното изследване се извърши върху пациенти, диагностицирани и лекувани в Детска неврологична клиника на МБАЛНП “Св. Наум” за периода 1998-2014 г. Изследвани са общо 71 пациента с миастения, разделени в две групи според вида на миастенията – ЮМГ и КМС.

Пациентите с ЮМГ (n= 43) са разделени според засегнатите мускулни групи на очна миастения гравис и генерализирана миастения гравис. Изследваните пациенти в групата на ЮМГ са на възраст от 3 до 18 години, като средната възраст за пациентите от женски пол е 11,9(SD±3,8), а за тези от мъжки пол 12,7±3,5).

В групата на пациентите с КМС са включени 28 деца, от които едно е само с очедвигателни нарушения, а останалите 27 са със слабост на булбарната мускулатура и генерализирана мускулна слабост.

2. Методи

2.1. Документален метод

Изследването е структурирано като ретроспективно-проспективно проучване. Ретроспективно са анализирани и обобщени данните за пациентите, лекувани в периода 1998-2006 год. Използвани документи като основен източник на информация са история на заболяването и епикризата на пациента.

За пациентите лекувани след 2006 год. са използвани следните методи

2.2. Клинични методи

- **Анамнеза** - събирането на пълна и точна анамнеза лежи в основата на поставянето на точната диагноза и избора на подходящо лечение. Обръща се внимание на възрастовото начало на заболяването; уточняване на кои мускулни групи са засегнати от повишена уморемост и слабост; наличие на денонощни флукуации на симптомите; има ли заболяването провокиращи фактори, коморбидност и данни за фамилозит (от особена важност за КМС); ефект от АХЕ медикаменти, прилагане на КС и тимектомия, както и резултати след нея.
- **Неврологичен статус** - с оценка на тежестта на заболяването по класификацията на Ossermann.

➤ **Невроофталмологично изследване** – за оценка на очедвигателните нарушения.

2.3.Лабораторен минимум (ПКК, чернодробни ензими, креатинин).

2.4.Електромиографско изследване

ЕМГ изследването е провеждано с апарат Tesa Synergy в отделение по Неврофизиология в Диагностично-консултативен блок на УМБАЛНП “Св. Наум”. ЕМГ е стандартен диагностичен метод при заболявания на нервно-мускулното предаване. При репетитивната нервна стимулация се измерва декремент на амплитудата на СМАП при подаване на електрични импулси с честота 2, 3, 4, и 5Хц се изчислява в проценти съотношението на петия отговор към първия. Всеки декремент над 10% се счита за абнормен. Провеждани са стимулации в областта на китката, на *n.medianus*, *n.ulnaris*, изследвани са и *n. accessories*, *m. trapezius* и лицевите мускули – *m.nasalis* или *m. orbicularis oculi* като се стимулиран *facialis*. Изследването се извършва в затоплено помещение, като е желателно е да са минали няколко часа след последния прием на антихолинестеразния медикамент (Пиридостигмин).

2.5.Невроизобразяващо изследване – компютърна томография на гръден кош. Провеждано е КТ на медиастинум в Отделението по Образна диагностика към УМБАЛНП “Св. Наум”. При някои от болните е провеждане и КТ на главен мозък с оглед изключване на други заболявания.

2.6.Серологични тестове - изследване за наличие на антитела срещу AChR в серума на болните.

При 34 от децата с ювенилна миастения гравис това изследване се осъществи в Имунологичната лаборатория при СБАЛЕНГ- гр. София, за първи път в България, в рамките на научно-изследователски проект „Млад изследовател“ към МУ-гр. София на тема „ Антителата срещу ацетилхолиновия рецептор при деца с миастения гравис като маркер за оценка тежестта на заболяването и ефекта от неговото лечение“. При някои от децата изследването беше контролно, с цел проследяване на титъра на антитела срещу ацетилхолиновите рецептори след тимектомия. Титърът на антителата се определя по радиоирецепторен метод. При този метод ацетилхолиновите рецептори се използват като антиген, който се маркира с ^{125}I - *alpha*-bungarotoxin. Автоантителата, намиращи се в серума на пациента се свързват с маркираните рецептори като получените имунни комплекси преципитират с анти-човешки Ig-G. Числото на излъчената радиоактивност на седимента е пропорционално на концентрацията на антителата срещу ацетилхолиновите рецептори.

2.7. Генетични изследвания

При пациентите, при което е налице съмнение за конгенитална миастения, са проведени генетични изследвания в Национална генетична лаборатория, МУ- София; в Клиника по молекулярна биология, Фридрих –Бауер Институт, Мюнхен, Германия.

2.8. Катамнестично проследяване на пациентите с оглед еволюция и прогноза на според формата на МГ, възрастово начало, наличие на анти-AchR антитела, проведеното лечение.

2.9. Статистически методи

➤ Дескриптивна статистика.

- Вариационен анализ (количествени променливи) – средна стойност, стандартно отклонение, медиана, минимум, максимум;

- Честотен анализ (номинални и рангови променливи) - *абсолютни честоти* – броят на единиците в отделно взета група; *относителни честоти* – броят на единиците в отделно взета група отнесен към общия брой единици в съвкупността.

➤ Методи за проверка на хипотези.

- Тест на Колмогоров-Смирнов (Kolmogorov-Smirnov) и тест на Шапиро-Уайлк (Shapiro-Wilk) – проверка за нормалност на разпределението на количествена променлива;

- Т-тест при две независими извадки (Independent samples t-test) – сравняване на средните на две независими групи, когато разпределението е нормално;

Хи-квадрат тест (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) – търсене на връзка между две категорийни променливи;

Тест на Ман-Уитни (Mann-Witney test) – сравняване на две независими групи, когато разпределението не е нормално;

Рангов корелационен коефициент на Спирмън (Spearman's rho) – при рангови данни или в случаите когато формата на честотните разпределения на изследваните променливи е различна от формата на нормалното разпределение.

Използваното критично ниво на значимост е $\alpha=0,05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато Р стойността (P-value) е по-малка от α . За обработка на даните от проучването е използван специализирания статистически пакет SPSS версия 13.0.

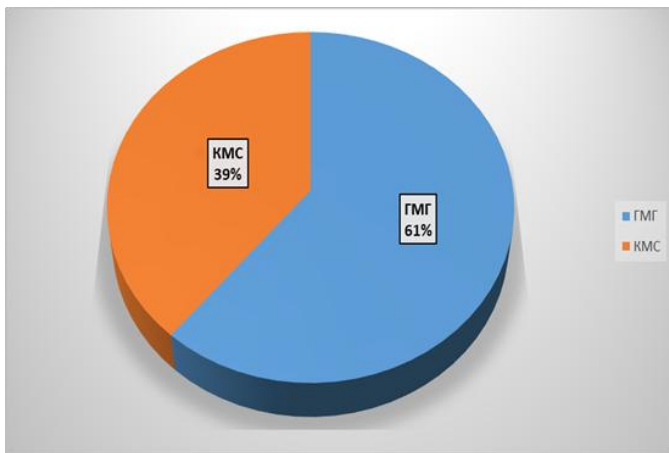
Глава четвърта

РЕЗУЛТАТИ

1. Ювенилна миастения гравис

Изследвани са 71 пациента с миастения, от които 43 (60%) са с ювенилна миастения гравис (ЮМГ) и 28 (40%) с конгенитален миастенен синдром(КМС), на възраст от 0 до 18 години (Фиг.1.)

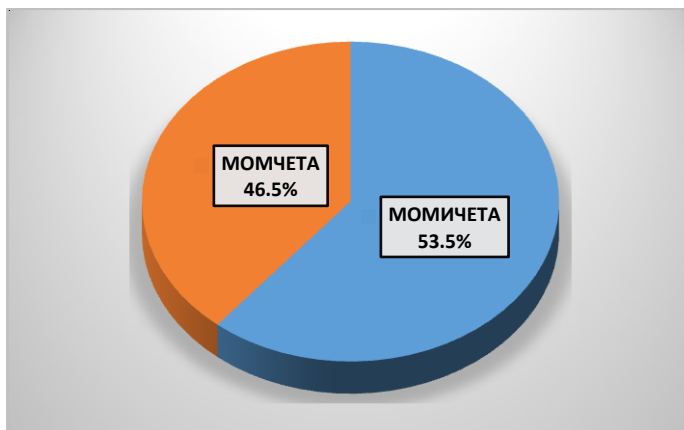
Фигура 1. Разпределение на пациентите според вида миастения



1.1. Епидемиологични данни

От пациентите с МГ(n=43) – 23 (53.5%) са от женски пол, а 20 (46.5%) са от мъжки. (Фиг.2.)

Фигура 2. Разпределение на болните с МГ според пола



На табл. 3 е представено разпределението на пациентите с МГ по пол и по възраст.

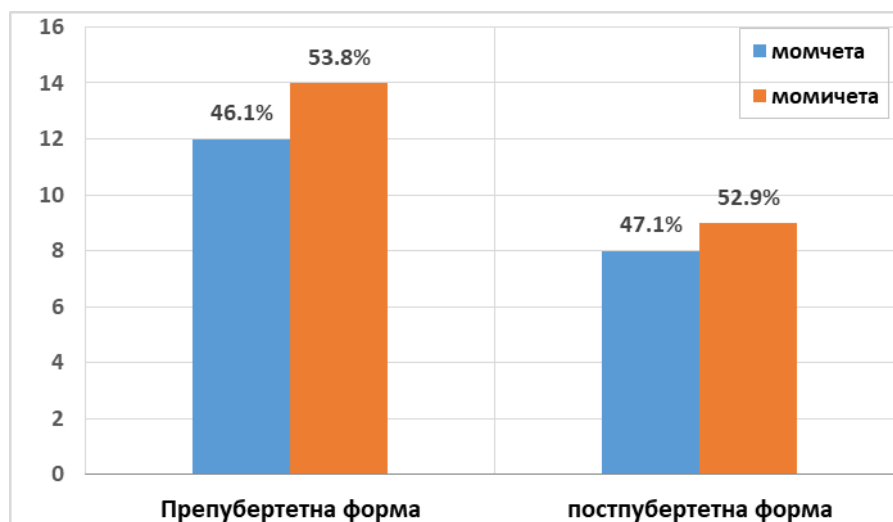
Таблица 3: Възрастово-полово разпределение на болните с МГ

Пол	N	%	Възраст			
			Mean	SD	Min	Max
Мъже	20	46,5	12,7	3,5	5,3	17,3
Жени	23	53,5	11,9	3,8	5,3	17,6
Общо	43	100,0	12,3	3,6	5,3	17,6

Според възрастта на изява на симптомите МГ се разделя на 2 форми – препубертетна (с дебют на заболяването преди 12 год. възраст) и постпубертетна (с дебют на заболяването след 12 год. възраст).

Деца с препубертетна форма са 26 (60.4%), а тези с постпубертетна 17(39.5%). От пациентите с препубертетна форма 14 (53.8%) са от женски пол и 12 (46.1%) от мъжки, а при децата с постпубертете дебют на заболяването 9 (52.9%) са момчетата и 8 (47.1%) момчетата (Фиг.3.).

Фигура 3: Разпределение на болните с МГ по пол в зависимост от възрастта на изява на симптомите



Според това кои мускулни групи са засегнати МГ се подразделя на очна и генерализирана форма.

От изследваните болни с МГ, тези с очна форма са 16 (37.2 %), а с генерализирана миастения (ГМ) са 27 (62.8%) (Фиг.4., Табл.4).

Фигура 4: Разпределение на болните в зависимост от формата на МГ(според засегнатите мускулни групи).

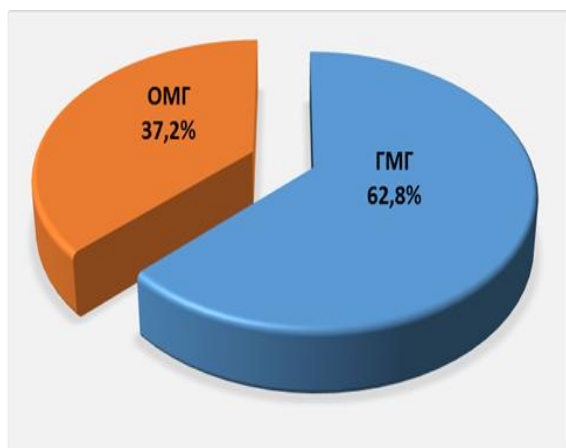
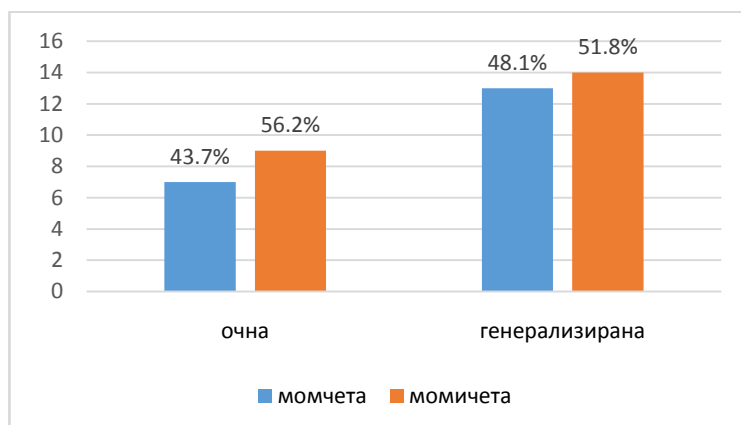


Таблица 4. Разпределение на болните с МГ по форма и възраст

Форма на МГ	N	%	Възраст			
			Mean	SD	Min	Max
ГМГ	27	62,8	13,5	3,3	6,8	17,6
ОМГ	16	37,2	10,2	3,3	5,3	15,0

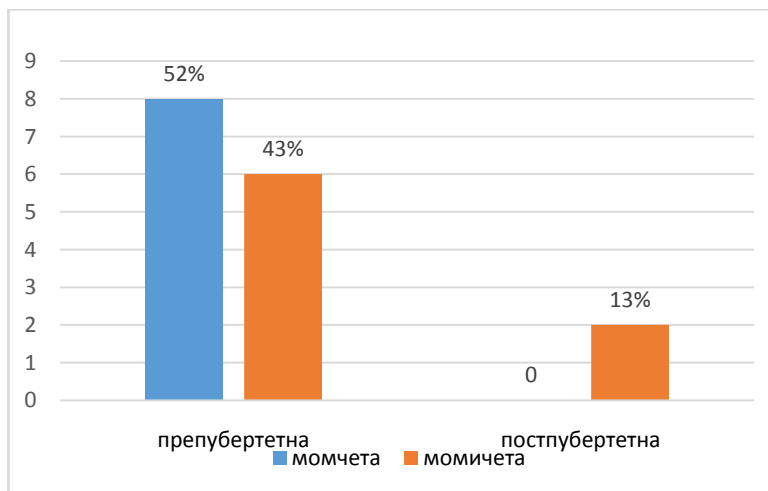
От децата с очна форма 9 (56.2%) са момичета, а 7(43.7%) са момчета, а от децата с ГМГ 13 (48.1%) са от мъжки пол и 14 (51.8%) са от женски пол (Фиг.5).

Фигура 5: Разпределение на болните по пол и в зависимост от засегнатите мускулни групи



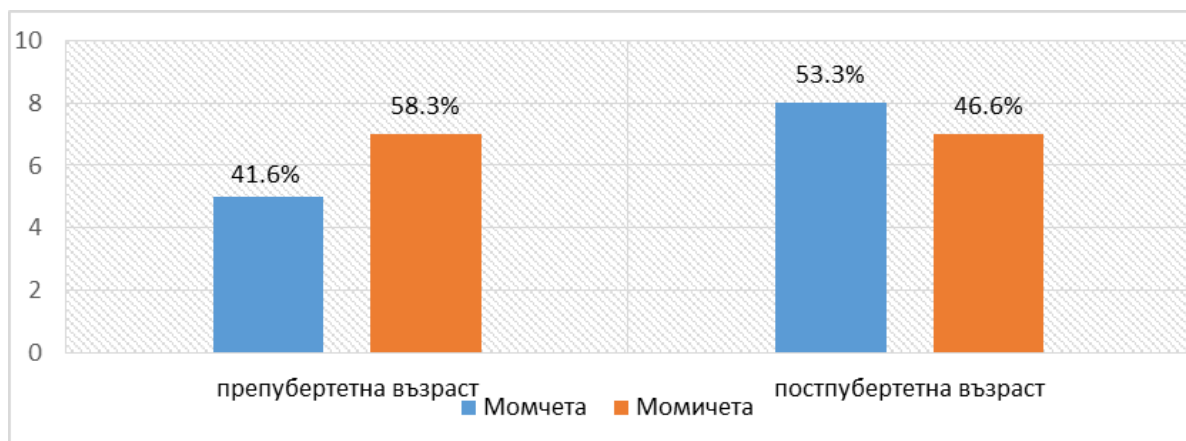
От пациентите с ОМГ 14 (87.5%) са проявили първите си симптоми в препубертетна възраст, като от тях 6 (43%) са момичета, а 8 (52%) са момчета. Децата с дебют на болестта в постпубертетна възраст са 2 (13%), като и двете са от женски пол (Фиг.6).

Фигура 6: Разпределение на болните с ОМГ в зависимост от пола и възрастта



От децата с генерализирана форма на МГ 12 (44.4%) са с препубертетна форма на заболяването. От тях 7 (58.3%) са от женски пол, а 5 (41.6%) от мъжки пол. Пациентите, при които първите симптоми на ГМГ са се изявили клинично в постпубертетна възраст са 15 (55.5%). Сред тях момичетата са 7 (46.6%), а момчетата 8 (53.3%) (Фиг.7).

Фигура 7: Разпределение на болните с ГМГ според възрастта и пола



От направения анализ не установяваме статистическа зависимост между пола на пациентите и формата на МГ ($p=0,780$) (Табл.5).+

Таблица 5: Приложение на Chi-square test за търсене на зависимост между пола и формата на МГ

Пол	Статистика	ГМГ	ОМГ	Общо	Chi-square	df	p
Мъже	N	13	7	20	0,078	1	0,780
	%	48,1%	43,8%	46,5%			
Жени	N	14	9	23			
	%	51,9%	56,2%	53,5%			
Общо	N	27	16	43			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Посредством **Chi-square** –тест се установява статистически значима зависимост между първоначалната възраст на изява на заболяването и развитието на конкретната форма на миастения гравис ($p=0.005$) (Табл.6).

Таблица 6: Приложение на Chi-square test за търсене на корелация между възрастта на началната изява и формата на МГ

препуберт/постпуберт	Статистика	ГМГ	ОМГ	Общо	Chi-square	df	p
Препубертет	N	12	14	26	7,791	1	0,005
	%	44,4%	87,5%	60,5%			
Постпубертет	N	15	2	17			
	%	55,6%	12,5%	39,5%			
Общо	N	27	16	43			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

При пациентите с ОМГ преобладават тези с дебют на заболяването в препубертетна възраст (87.5%), спрямо тези с дебют в постпубертетна възраст (12.5%). Средната възраст на пациентите с ОМГ е 10,2 години, а на тези с ГМГ е 13.5 години. Чрез Independent samples t-test се установява статистически значима разлика в средната възраст на болните с ОМГ и болните с ГМГ ($p=0.002$). Чрез този тест се потвърждава наличието на статистически значимата разлика по отношение на възрастовия дебют на заболяването в групата на болните с ОМГ и в групата на болните

с ГМГ($p=0.004$). Не се установява статистически достоверна разлика в продължителността на заболяването при болните с ОМГ и ГМГ($p= 0.642$) (Табл.7).

Таблица 7: Приложение на Independent samples t-test за установяване на разлика между възраст, начало и продължителност на заболяването при болните с ОМГ и ГМГ

Показател	Форма на МГ	N	Mean	Median	SD	Min	Max	t	df	p
Възраст	ГМГ	27	13,51	14,10	3,25	6,80	17,60	3,242	41	0,002
	ОМГ	16	10,17	9,70	3,30	5,30	15,00			
Начало на заболяването	ГМГ	27	11,44	13,00	4,44	0,10	16,80	3,080	41	0,004
	ОМГ	16	7,63	6,50	2,80	4,90	14,20			
Продължителност на забол.	ГМГ	27	2,03	0,80	2,51	0,10	10,00	0,469	41	0,642
	ОМГ	16	2,40	1,35	2,57	0,30	8,00			

1.2. Клинична характеристика:

1.2.1. Очна форма на миастения гравис

Разпределението на клиничните симптоми при болните с ОМГ е представено на Фиг.8. При снемане на анамнеза и неврологичен статус при децата с **очна форма** на МГ при всички (16 деца) се установява **птоза** на клепачите с денонощно колебание, поради слабост на *m.levator palpebraesuperior*. При добре компенсирана с лечение симптоматика, птозата се съобщава само по анамнестични данни. При някои от пациентите тя се провокира и/или засилва след натоварване на *m. levator palpebrae* на клепачите (проба с неколккратно затваряне и отваряне на очите). Най-често се установява **двустранна птоза** на клепачите, но при 7(44%) от пациентите птозата е **едностранна**. При 2 (12%) от децата клиничната картина се представя **само от птоза** на клепачите, без други отклонения от неврологичния статус.

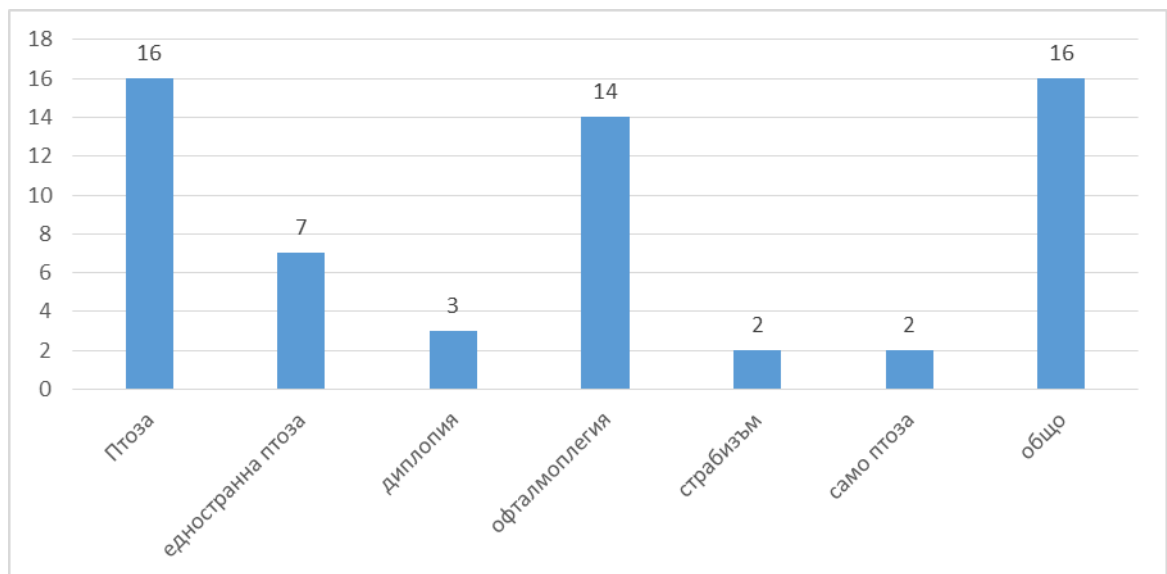
За **диплопия** съобщават 3 от децата, но тук следва да се има предвид трудното и непълно отчитане на някои симптоми от децата, поради спецификата на възрастта.

При 14 (88%) от децата се установява **външна офталмоплегия** –ограничена подвижност на очните ябълки във вертикална или хоризонтална посока(съответно нагоре и надолу; назално и латерално), като при някои от пациентите ограничението на

подвижността е в по-голяма степен в определена посока, обусловено от различното по степен засягане на съответните очедвигателни мускули. При 3 от децата са били съобщени анамнестични данни за наличие на принудителна поза на главата настрани при фиксиране на обекти, с цел компенсирание на офталмоплегията.

При 2 (13%) от децата родителите съобщават, че са били с поставена диагноза **страбизъм** от очен лекар преди диагностицирането на ОМГ.

Фигура 8: Разпределение на болните с ОМГ според клиничните симптоми



При едно от децата са налице анамнестични данни за **фамилност** – майка с миастения, тимектомирана.

1.2.2. Генерализирана форма на миастения гравис

При тези пациенти е налице слабост на очедвигателната, булбарната и/или проксималната мускулатура, като слабостта на отделните мускулни групи може да бъде изразена в различна степен. Разпределение на болните с ГМГ според клиничните симптоми е представено на Фиг.9.

От изследваните 27 болни с генерализирана форма на миастения гравис 21(77.7%) имат **очедвигателни нарушения** - птоза, диплопия, външна офталмоплегия. При 7 (25.9%) от децата с ГМ болестта е дебютирала със засягане на очедвигателните мускули, а булбарната и проксимална мускулна слабост са се проявили на по-късен етап. В самото начало на заболяването на тези деца е била поставена диагноза ОМГ, т.е. пациентите с ОМГ са били първоначално 23, но 7 (30.4%) от тях са развили

генерализирана форма на на МГ. Симптомите от страна на булбарната и проксималната мускулатура се изявяват от няколко месеца до 1 година от началото на заболяването.

При пациентите с ГМГ 19/26 (73%) от децата са имали булбарна симптоматка, като при 5 (19%) от тях с тази симптоматика започва заболяването. При 11(40.7%) от децата са били налице гълтателни нарушения - затруднения при преглъщане на твърда и/или течна храна, някои от тях са имали регургитация на течности през носа.

Слабост на дъвкателните мускули са имали 2 от децата (8%), с трудно затваряне на долната челюст, а при едното от тях до степен на увисване.

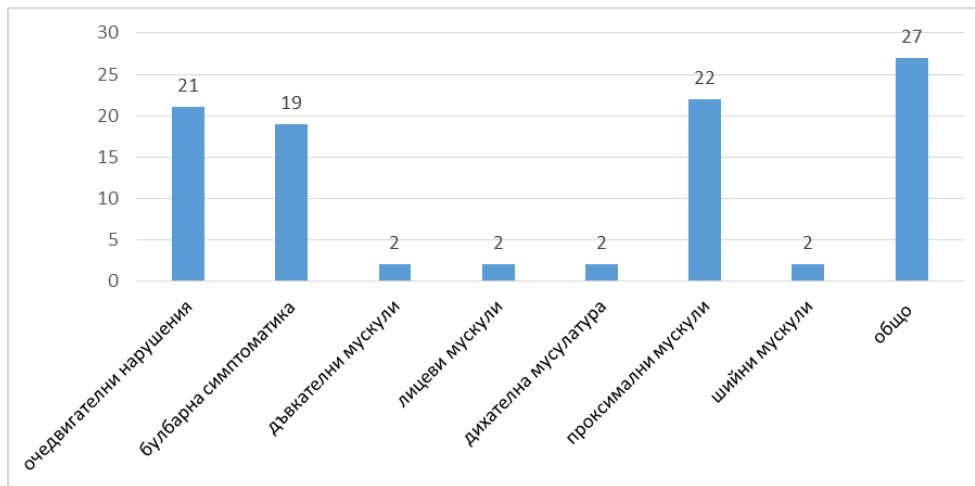
С дисфония, описвана от родителите като носов, “размазан“, “фъфлещ“ говор са били 10 (38%) от децата, като тези симптоми са се засилвали в рамките на денонощието или са проличавали по-ясно след натоварване.

При 4 (15%) от децата са установени данни за слабост на лицевата мускулатура, обуславяща т.нар. миопатен фациес. Тези пациенти са съобщавали за „трудности при усмихване“.

Респираторни проблеми, дължащи се на слабост на дихателната мускулатура са имали 2 (7%) от децата с развитие на дихателна недостатъчност (8%).

При 22 (85%) от децата се установява слабост на проксималната мускулатура на тялото и крайниците с денонощна ритмика – бърза уморяемост при ходене, тичане, качване и слизане по стълби, трудно изпъряне от легнало положение. При 3 (11%) от децата заболяването дебютира с тези симптоми. При някои от децата тези оплаквания се проявяват след прилагане на проби за натоварване на определени мускулни групи – неколкократно клякане, броене на глас, гледане нагоре продължително време. Някои от децата – 7/26 (27%) съобщават за трудности при сресване, къпане, преобличане, поради слабост на мускулите на горните крайници. При 2(4%) от децата е установена слабост на шийната мскулатура, изразваща се в трудно повдигане на главата от легнало положение

Фигура 9: разпределение на болните с ГМГ според клиничните симптоми



Изследвали сме връзката между формата на МГ и определени категорийни променливи.

От анализа на данните не се установява статистически значима разлика между двете групи болни по отношение на наличието на едностранна птоза, страбизъм и офталмоплегия във вертикална посока, но се установява достоверна разлика при болните с ОМГ и тези с ГМГ по отношение на изявата на офталмоплегия в хоризонтална посока ($p=0.001$) и диплопия ($p=0.002$). (Табл.8,9,10,11).

Таблица 8: Приложение на Chi-square тест за търсене на разлика между пациентите с ОМГ и ГМГ по отношение на наличието на едностранна птоза

едностранна птоза	Статистика	ГМГ	ОМГ	Общо	Chi-square	df	p
Не	N	17	9	26	0,189	1	0,663
	%	63,0%	56,3%	60,5%			
Да	N	10	7	17			
	%	37,0%	43,8%	39,5%			
Общо	N	27	16	43			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Таблица 9: Приложение на Chi-square тест за търсене на разлика между пациентите с ОМГ и ГМГ по отношение на наличието на офталмоплегия в хоризонтална посока

Офталмоплегия в хоризонтална посока	Статистика	ГМГ	ОМГ	Общо	Chi-square	df	p
Не	N	17	2	19	10,374	1	0,001
	%	63,0%	12,5%	44,2%			
Да	N	10	14	24			
	%	37,0%	87,5%	55,8%			
Общо	N	27	16	43			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Таблица 10: Приложение на Chi-square тест за търсене на разлика между пациентите с ОМГ и ГМГ по отношение на наличието на офталмоплегия във вертикална посока

Офталмоплегия във вертикална посока	Статистика	ГМГ	ОМГ	Общо	Chi-square	df	p
Не	N	17	9	26	0,189	1	0,663
	%	63,0%	56,3%	60,5%			
Да	N	10	7	17			
	%	37,0%	43,8%	39,5%			
Общо	N	27	16	43			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Таблица 11: Приложение на Chi-square тест за търсене на разлика между пациентите с ОМГ и ГМГ по отношение на наличието на страбизъм

Страбизъм	Статистика	ГМГ	ОМГ	Общо	p
Не	N	24	14	38	0,628
	%	92,3%	87,5%	90,5%	
Да	N	2	2	4	
	%	7,7%	12,5%	9,5%	
Общо	N	26	16	42	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Таблица 12: Приложение на Chi-square тест за търсене на разлика между пациентите с ОМГ и ГМГ по отношение на наличието на диплопия

диплопия	Статистика	ГМГ	ОМГ	Общо	Chi-square	df	p
Не	N	9	13	22	9,232	1	0,002
	%	33,3%	81,3%	51,2%			
Да	N	18	3	21			
	%	66,7%	18,8%	48,8%			
Общо	N	27	16	43			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Според тежестта на клиничната картина болните с ГМГ се разпределят в групи по модифицираната скала на Osserman по следния начин – 6 (22.2%) са с **2-ра степен** (леки генерализирани симптоми и леки до умерени орофарингеални симптоми), 16 (59.2%) с **3-та степен** (умерено изразена генерализирана мускулна слабост с умерени орофарингеални симптоми) и 5 (18.5%) от пациентите са достигнали до **4-та степен в хода** в хода на заболяването (Табл. 13). При 2 от децата симптоматика е прогресирала до **миастенни кризи**. Болните с ОМГ са с първа степен на тежест.

Таблица 13: Връзка между тежестта на клиничната картина и формата на МГ

Тежест според скалата на Osserman	Статистика	ГМГ	ОМГ	Общо	p
1	N	0	16	16	<0.001
	%	0,0%	100,0%	37,2%	
2	N	9	0	9	
	%	33,3%	0,0%	20,9%	
3	N	13	0	13	
	%	48,1%	0,0%	30,2%	
4	N	5	0	5	
	%	18,5%	0,0%	11,6%	
Общо	N	27	16	43	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Фактори, предшестващи заболяването:

При 5 (31.3%) от децата с **ОМГ** първите симптоми са се развили след предшестваща **вирусна инфекция** или фебрилно състояние.

С **предшестваща инфекция** преди изявата на заболяването са 6 (22.6%) от децата с **ГМГ**, като 4 от тях по анамнестични данни са лекувани антибиотично. Едно от децата преди поставяне на диагнозата МГ е развило дихателна недостатъчност в хода на преболедуване от пневмония (лекувана антибиотично с пеницилин).

Не се установява статистически значима разлика при двете форми на МГ и наличието на инфекция като предшестващ фактор на заболяването (Табл.14).

Таблица 14: Връзка между наличие на инфекциозно заболяване като предшестващ фактор и изявата на определена форма на МГ

Инфекциозно заболяване	Статистика	ГМГ	ОМГ	Общо	р
Не	N	21	11	32	0,719
	%	77,8%	68,8%	74,4%	
Да	N	6	5	11	
	%	22,2%	31,3%	25,6%	
Общо	N	27	16	43	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

При едно от децата с **ОМГ** се съобщава за преживяна **черепно –мозъчна травма** преди поставяне на диагнозата МГ, но проведените рентгеногарфии на череп фас и профил, както и магнитно – резонансна томография на орбити са без патологични отклонения.

Травма на главата са претърпели 2(8%) от децата с ГМГ, на които по- късно е поставено диагноза МГ.

Таблица 15: Връзка между наличие на травма като предшестващ фактор и изявата на определена форма на МГ

ЧМТ	Статистика	ГМГ	ОМГ	Общо	р
Не	N	25	15	40	1,000
	%	92,6%	93,8%	93,0%	
Да	N	2	1	3	
	%	7,4%	6,3%	7,0%	
Общо	N	27	16	43	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

При две (7.4%) от децата с ГМГ, симптомите на миастения гравис са се развили в сравнително кратък период след извършена **операция** (съответно аденектомия, апендектомия).

Таблица 16: Връзка между наличие на оперативна интервенция като предшестващ фактор и изявата на определена форма на МГ

операция	Статистика	ГМГ	ОМГ	Общо	р
Не	N	25	16	41	0,522
	%	92,6%	100,0%	95,3%	
Да	N	2	0	2	
	%	7,4%	0,0%	4,7%	
Общо	N	27	16	43	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Коморбидност – при едно 1 от децата с **ОМГ** е поставена диагноза тиреоидит на Хашимото, но е оставено без лечение поради лекостепенно нарушение на функцията на щитовидната жлеза.

Две (7.4%) от децата с **ГМГ** са имали като придружаващо заболяване епилепсия (с генерализирани тонично – клонични гърчове), за което са провеждали лечение с антиконвулсивна терапия. Едно от децата с диагностицирана миастения гравис е преболедувало от варицела, което не е довело до влошаване на неврологичната симптоматика. Едно от децата е било с диагностицирана бронхиална астма.

Не се намира статистическа разлика между двете групи (с **ОМГ** и с **ГМГ**) болни по отношение на наличието на коморбидност (Табл.17).

Таблица 17: Връзка между наличие на коморбидност и изявата на определена форма на МГ

Коморбидност	Статистика	ГМГ	ОМГ	Общо	р
Не	N	23	14	37	1,000
	%	88,5%	87,5%	88,1%	
Да	N	3	2	5	
	%	11,5%	12,5%	11,9%	
Общо	N	26	16	42	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

При едно от децата са налице анамнестични данни за **фамилност** – майка с миастения, тимектомирана.

Погрешно диагностирани пациенти: Едно от децата е било с поставена диагноза конюнктивит и е лекувано с капки за очи (Тобрадекс). Едно момиче е лекувано с Ципралекс, поради съмнение за психогенна обусловеност на оплакванията

1.3. Резултати от ЕМГ изследване:

ЕМГ изследване при пациентите с ОМГ:

При децата с **очна форма** 6 от общо 16 (37.5%) имат положителна миастенна реакция при репетитивна нервна стимулация при диагностициране на заболяването. Те представляват 43% от общо 14-те деца с ОМГ с препубертетно начало на заболяването. Трябва да се отбележи, че 5(83%) от тези 6 деца имат декремент само при стимулация на *n. facialis m. orbicularis oculi*, но нямат декремент при стимулация на по-дистално разположени нерви. Децата с препубертетно начало на заболяването, при които не се установява нарушение на нервно-мускулното предаване по миастенен тип са 8 (57%). Двете деца (100%) с ОМГ, при които е поставена диагнозата в постпубертетна възраст нямат нарушение в нервно-мускулното предаване от миастенен тип.

ЕМГ изследването при децата с ГМГ:

При 20 (76.9%) от общо 27 деца с ГМГ се установява наличие на положителен декремент при репетитивна нервна стимулация при 3 и 5 Hz, проведена изходно при диагностицирането им, а само при 6 (23.12%) от децата не се открива нарушение по типа на миастенна реакция. При всичките деца с положителна миастенна реакция, се установява декремент (с вариации от 11 % до 81% при различните пациенти) при стимулация на *n. facialis -m. nasalis* и *m. orbicularis oculi*. При 12 от децата е установен (+) декремент при стимулация на *n.accessorius, m.trapeius*, като процентните стойности на декремента се движат между 17% и 53% при различните пациенти. При 5 от децата е бил наличен декремент при стимулация на *n. ulnaris, m. abd.dig.minimi* с различни процентни отговори от 11% до 19%, а при 3 от децата и при стимулация на *n. medianus, m. abd.poll.brev.* При някои от пациентите при стимулация на по-дистални нерви, не се установява декрементен отговор, а се намира само при стимулация на проксимален нерв (*n. facialis*). По-висок е процентът на декрементен отговор при стимулация на проксимални нерви като *n. axillaris, n. facialis* за разлика от по-дистално разположените нерви като *n. ulnaris* и *n. medianus*.

От децата с ГМГ с предпубертетно начало на заболяването (N= 12), 8 (75%) имат декремент при репетитивна нервна стимулация при ниски честоти, а при 3 (25%) не се

открива декремент. При децата с ГМГ (N=15) с постпубертетно начало също преобладават тези с наличие на миастенен тип нарушение на нервно-мускулното предаване - 12 (80%) деца спрямо 3 (20%) без миастенна реакция.

Установява се статистически значима разлика при болните с ОМГ и тези с ГМГ по отношение на наличието на декремент при стимулиране на n. facialis (m. nasalis и m. orbic. oculi) (p= 0.014) (Табл.16). При болните с ГМГ преобладава по-големият брой на пациентите с положителен декрементен отговор при стимулация на n. facialis - 22 (84.6%), докато при пациентите с ОМГ само 7 (43.8%) имат миастенна реакция при стимулация на n. facialis.

Таблица 18: Корелация между наличието на положителен декрементен отговор при стим. на n. facialis (m. nasalis и m. orbic. oculi) и изявата на съответната клинична форма на МГ

ЕМГ - декремент при стим. на n. facialis(m. nasalis и m. orbic. oculi)	Статистика	ГМГ	ОМГ	Общо	p
Не	N	4	9	13	0,014
	%	15,4%	56,3%	31,0%	
Да	N	22	7	29	
	%	84,6%	43,8%	69,0%	
Общо	N	26	16	42	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Не установяваме обаче статистически достоверна разлика по отношение на наличието на положителна миастенна реакция при стимулирането на n. ulnaris, m. abd. dig. minimi и при стимулирането на n. medianus m. abd. poll. brev. при двете форми на МГ (Табл.19, 20).

Таблица 19: Корелация между наличието на положителен декрементен отговор при стимулиране на *n.ulnaris*, *m. abd. dig.minimi* и изявата на съответната клинична форма на МГ

ЕМГ- декремент при стим. на <i>n.ulnaris</i> . <i>m. abd. dig. minimi</i>	Статистика	ГМГ	ОМГ	Общо	р
Не	N	20	16	36	0,067
	%	76,9%	100,0%	85,7%	
Да	N	6	0	6	
	%	23,1%	0,0%	14,3%	
Общо	N	26	16	42	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Таблица 20: Корелация между наличието на положителен декрементен отговор при стимулиране на *n. medianus* *m. abd. poll. brev.* и изявата на съответната клинична форма на МГ

ЕМГ - декремент при стим. на <i>n. medianus</i> <i>m. abd. poll. brev.</i>	Статистика	ГМГ	ОМГ	Общо	р
Не	N	23	16	39	0,275
	%	88,5%	100,0%	92,9%	
Да	N	3	0	3	
	%	11,5%	0,0%	7,1%	
Общо	N	26	16	42	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

От анализа на данните намираме статистически значима разлика между двете форми на МГ и наличието на миастенна реакция при стимулирането на *n. accessories*, *m. trapezius* ($p=0.007$) (Табл.21).

Таблица 21: Корелация между наличието на положителен декрементен отговор при стимулиране на n. accessorius, m. trapezius изязвата на съответната клинична форма на МГ

ЕМГ - с декремент при стим. на н. акцесориус м. трапециус	Статистика	ГМГ	ОМГ	Общо	р
Не	N	14	15	29	0,007
	%	53,8%	93,8%	69,0%	
Да	N	12	1	13	
	%	46,2%	6,3%	31,0%	
Общо	N	26	16	42	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Установява се също така статистически достоверна разлика между двете форми на МГ и липсата на декременти при ЕМГ изследване ($p=0.011$). От табл. 20 се вижда, че сред пациентите с ОМГ преобладават тези без наличие на декрементен отговор при RNS – 10 (62.5%), а при пациентите с ГМГ този брой е по-малък – 6 (23.1%).

Таблица 22: Корелация между липсата на декрементен отговор при RNS и изязвата на определена форма на МГ

Без декремент при ЕМГ	Статистика	ГМГ	ОМГ	Общо	Chi-square	df	р
Не	N	20	6	26	6,528	1	0,011
	%	76,9%	37,5%	61,9%			
Да	N	6	10	16			
	%	23,1%	62,5%	38,1%			
Общо	N	26	16	42			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

При децата с **2-ра степен по Oserman** с ГМГ (N=6) половината -3(50%) са имали положителна миастенна реакция, а останалата половина са били без миастенна реакция. При децата с **3 –та степен по скалата на Oserman** (N=16) преобладават тези с положителен декрементен отговор - 13 (81.2%) спрямо тези без патологични изменения при ЕМГ изследването – 3 (18.7%). При децата с **4-та степен по**

Osserman(N=5) всички са имали патологичен отговор при репетитивна нервна стимулаия.

В групата на пациентите с ГМГ се установява висока степен на корелация между тежестта на МГ според скалата на Osserman и наличието на положителна миастенна реакция ($p=0.001$) (Табл.23).

Таблица 23: Връзка между тежестта на клиничната картина и липсата на положителен декрементен отговор при RNS

Тежест според скалата на Osserman	Статистика	Без декремент при ЕМГ		Общо	p
		Не	Да		
2	N	3	6	9	<0,001
	%	15,0%	100,0%	34,6%	
3	N	12	0	12	
	%	60,0%	0,0%	46,2%	
4	N	5	0	5	
	%	25,0%	0,0%	19,2%	
Общо	N	20	6	26	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

От анализа на данните се открива корелация между степента на тежест по модифицираната скала на Osserman и наличието на декрементен отговор при стимулация на n. facialis, m. nasalis et m. orbicularis oculi ($p=0.008$), при стимулация на n. ulnaris, m. abd.digiti minimi ($p=0.013$) и при стимулиране на n. accessories, m. trapezius ($p=0.008$) (Табл. 24, 25, 26).

Таблица 24: Връзка между степен на тежест в групата на ГМГ и наличието на декремент при стимулиране на n. facialis, m. nasalis et m. orbicularis oculi. *Fisher's exact test*

Тежест според скалата на Osserman	Статистика	ЕМГ - декремент при стим. на n. facialis(m. nasalis и m. orbic. oculi)		Общо	p
		Не	Да		
2	N	4	5	9	0,008
	%	100,0%	22,7%	34,6%	
3	N	0	12	12	
	%	0,0%	54,5%	46,2%	
4	N	0	5	5	
	%	0,0%	22,7%	19,2%	
Общо	N	4	22	26	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Таблица 25: Връзка между степен на тежест в групата на ГМГ и наличието на декремент при стимулиране на n. ulnaris, m. abd.digiti minimi

Тежест според скалата на Osserman	Статистика	ЕМГ-декремент при стим. на n.ulnaris . m. abd. dig. minimi		Общо	p
		Не	Да		
2	N	9	0	9	0,013
	%	45,0%	0,0%	34,6%	
3	N	9	3	12	
	%	45,0%	50,0%	46,2%	
4	N	2	3	5	
	%	10,0%	50,0%	19,2%	
Общо	N	20	6	26	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Таблица 26: Връзка между степен на тежест в групата на ГМГ и наличието на декремент при стимулиране на n. accessories, m. trapezius

Тежест според скалата на Osserman	Статистика	ЕМГ - с декремент при стим. на н. акцесориус м. трапециус		Общо	p
		Не	Да		
2	N	8	1	9	0,008
	%	57,1%	8,3%	34,6%	
3	N	5	7	12	
	%	35,7%	58,3%	46,2%	
4	N	1	4	5	
	%	7,1%	33,3%	19,2%	
Общо	N	14	12	26	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

При анализиране на данните не откриваме корелация между степента на тежест на клиничната картина в групата на пациентите с ГМГ и наличието на декрементен отговор при стимулиране на n. medianus, m.abd. poll. brev.(Табл. 27)

Таблица 27: Връзка между степен на тежест в групата на ГМГи наличието на декремент при стимулиране на n. medianus, m.abd. poll. brev.

Тежест според скалата на Osseman	Статистика	ЕМГ -декремент при стим. а n. medianus m. abd. poll. brev.		Общо	p
		Не	Да		
2	N	9	0	9	0,050
	%	39,1%	0,0%	34,6%	
3	N	11	1	12	
	%	47,8%	33,3%	46,2%	
4	N	3	2	5	
	%	13,0%	66,7%	19,2%	
Общо	N	23	3	26	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

При пациентите с булбарна симптоматика, се отчита значим процент на болните с положителен декрементен отговор при стимулиране на n. facialis – 18 (62.8%). Стимулирането на n.facialis при пациентите, при които липсва засягане на булбарната мускулатура, довежда до положителна миастенна реакция при 11 (37.9%) от тях. Установява се наличие на корелация между изявата на булбарна симптоматика и наличие на декрементен отговор при стимулация на n. facialis (p=0.001) (Табл.28).

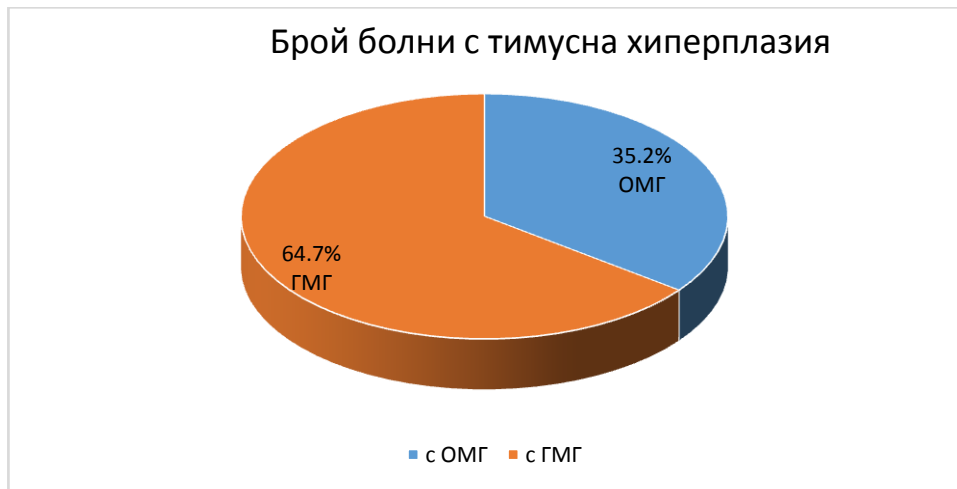
Таблица 28: Сравнителен анализ на наличието на декрементен отговор при стимулиране на n.facialis при засягане на булбарната мускулатура чрез приложение на Chi-square test

булбарна м-ра	Статистика	ЕМГ - декремент при стим. на n. facialis(m. nasalis и m. orbic. oculi)		Общо	Chi-square	df	p
		Не	Да				
Не	N	13	11	24	14,12	1	<0,001
	%	100,0%	37,9%	57,1%			
Да	N	0	18	18			
	%	0,0%	62,1%	42,9%			
Общо	N	13	29	42			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

1.4. Резултати от изследване на КТ на медиастинум :

При провеждане на КТ на медиастинум, 17 (39.5%) от всичките 43 деца са имали тимусна хиперплазия. От тях 6 (35.2%) от децата са с ОМГ, а 11 (64.7%) са с ГМГ (Фиг.10).

Фигура 10: Разпределение на болните с ТХ според клиничната форма



При 5 (83%) от 6 - те деца с ОМГ заболяването е дебютирало в препубертетна възраст, а при едно (17%) от децата заболяването е диагностицирано в постпубертетна възраст. От децата с ГМГ, при които се установява тимусна патология (N=11) при КТна преден медиастинум, 6 (54.5%) са в предпубертетна възраст и 5(45.4%) са в постпубертетна възраст. Става видно, че от общо 12 деца с ЮМГ в предпубертетна възраст, половината – 6 (50%) имат тимусна хиперплазия. При децата с постпубертетно начало на заболяването преобладават тези без тимусна патология – 11(73.3%) от общо 15 деца, спрямо 4 (26.6%) с тимусна хиперплазия. Това би могло да се обясни и с физиологично по-големите размери на тимуса в по-ранна детска възраст.

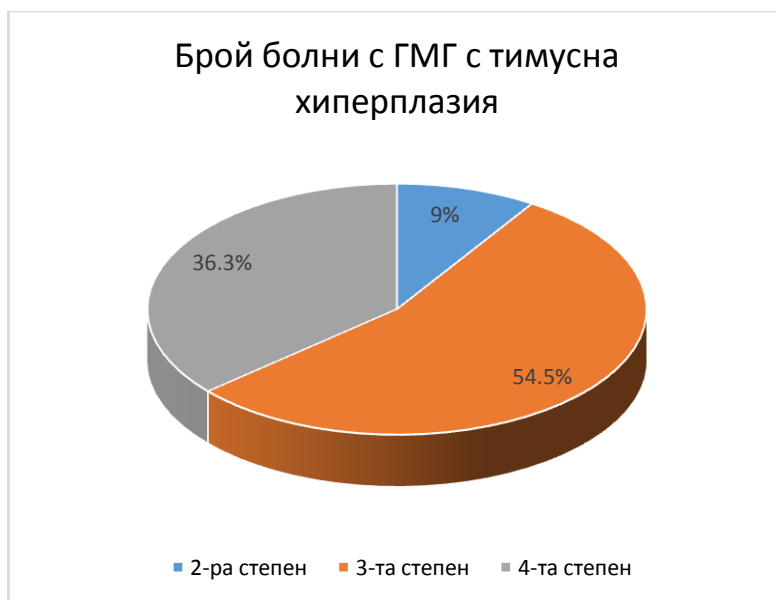
На **табл. 29** се посочва разпределението на пациентните по форма на заболяването в зависимост от наличието на тимусна хиперплазия. Чрез проведения анализ с прилагане на Chi-Square тест не се установи статистически значима зависимост между наличието на тимусна хиперплазия и излявата на определена клинична форма.

Таблица 29: Връзка между наличието на ТХ и формата на МГ

тимусна хиперплазия при КТ	Статистика	ГМГ	ОМГ	Общо	Chi-square	df	p
Не	N	15	10	25	0,095	1	0,758
	%	57,7%	62,5%	59,5%			
Да	N	11	6	17			
	%	42,3%	37,5%	40,5%			
Общо	N	26	16	42			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Болните пациенти с ГМГ с наличие на тимусна патология, се разпределят според тежестта на клиничната картина по следния начин: 1(9%) дете е с 2-ра степен по скалата на Osserman; 6(54,5%) са с 3-та степен по скалата на Osserman; а 4(36.3%) деца са с 4-та степен по скалата на Osserman(Фиг.11).

Фигура 11: Разпределение на болните с ТХ според тежестта на клиничната картина

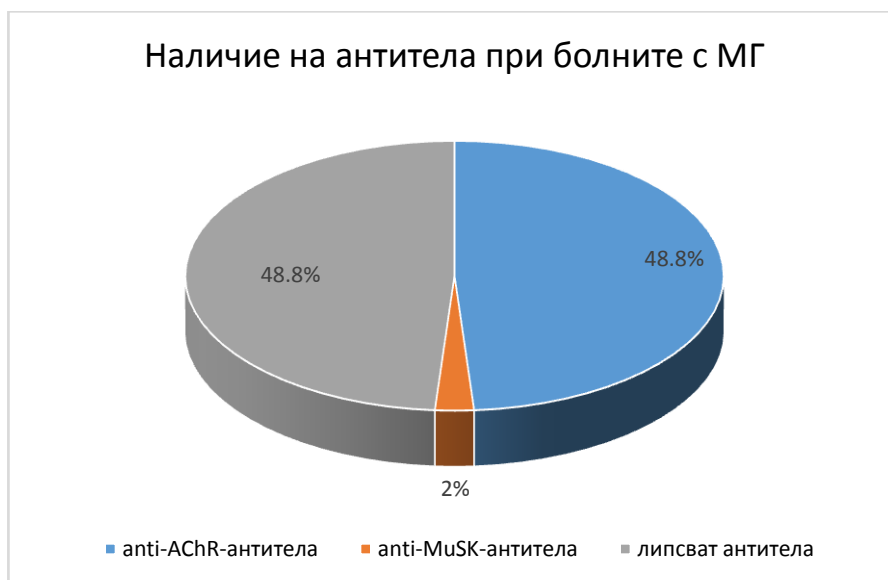


1.5. Серологични тестове:

При изследване на титъра на anti- AChR-антитела от общо 43 наблюдавани деца, 21 (48.8%) са имали повишени титри на антителата срещу ацетилхолиновите рецептори, а едно дете е имало завишени титри на anti-Musk антитела, т.е. общо 22

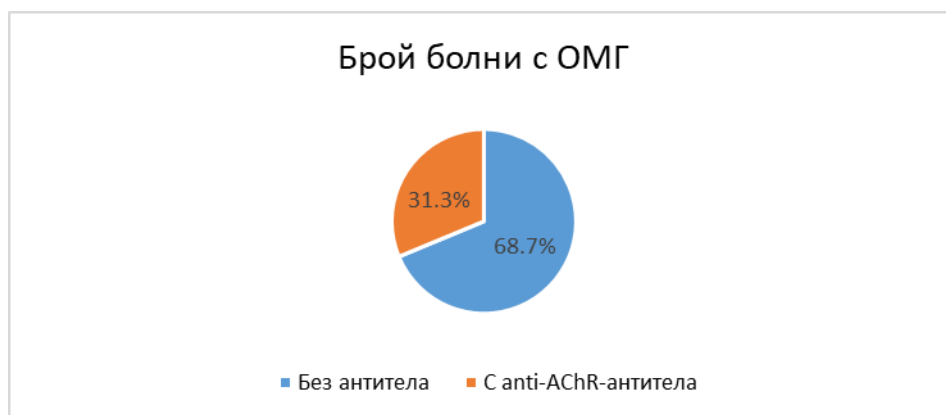
пациента са серо-позитивни, а останалите 21 пациента са били без антитела в серума (48.8%) (Фиг.12).

Фигура 12. Разпределение на децата от общата група МГ спрямо наличие на антитела в серума



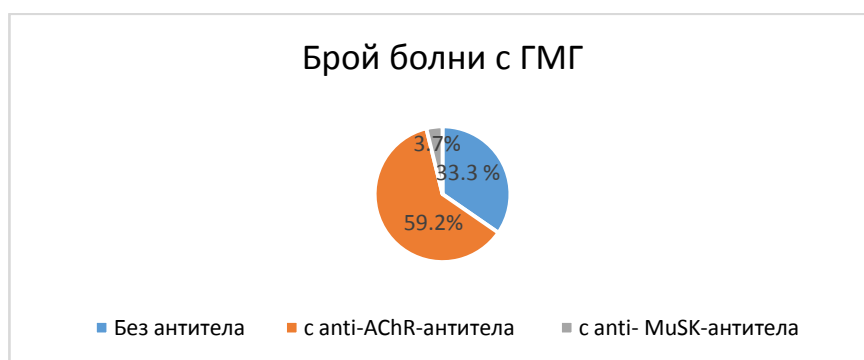
При децата с **очна форма** на заболяването преобладават серонегативните пациенти 11/16 (68.7%) спрямо тези, при които се установяват завишени титри на anti-AChR – 5/16 (31.3%) (Фиг.13). Всичките болни с **ОМГ** с **високи титри на антителата** са с поставена диагноза в препубертетна възраст и представляват 35.7% от децата в съответната възрастова група (5/14).

Фигура 13: Разпределение на децата с ОМГ според наличието на антитела в серума



Установени високи стойности на anti –AChR антитела имат 16 (59.2%) от децата с **генерализирана форма**, както и едно дете с anti-Musk антитела (общо 17 деца са серо-положителни- 65.4 %), а 9 (33.3%) от децата са без антитела (Фиг.14). Сред тях преобладават децата, при които е поставена диагнозата в **постпубертетна възраст** – 11(11/17 – 64.7%), спрямо 6/17 (35.3%) деца с начало на заболяването в **препубертетна** възраст.

Фигура 14: Разпределение на болните с ГМГ според наличието на антитела



Наблюдава се почти еднакво съотношение по пол на пациентите с високи титри на антителата – 7 от децата с anti-AChR-антитела и детето с anti-MuSK- антитела са от женски пол (47.0%), а 8 (52.9%) са от мъжки пол.

Установява се статистически значима разлика по отношение на наличието на антитела в серума в двете групи болни - ОМГ и ГМГ($p=0.031$), като в групата на пациентите с ГМГ е по-голяма честотата на пациентите със завишени стойности на титъра на anti-AchR-антитела (Табл.30).

Таблица 30: Корелация между формата на МГ и наличието на антитела в серума на болните

титър в норма	Статистика	ГМГ	ОМГ	Общо	Chi-square	df	p
Не	N	17	5	22	4,627	1	0,031
	%	65,4%	31,3%	52,4%			
Да	N	9	11	20			
	%	34,6%	68,8%	47,6%			
Общо	N	26	16	42			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Чрез използване на *Mann-Whitney U-test* е проведен сравнителен анализ на наличието на повишен титър на anti-AChR-Ab между децата в препубертетната и постпубертетна възраст и откриваме статистически значима разлика между двете групи ($p=0.003$), като придецата в постпубертетна възраст се наблюдава по-често завишен титър на антителата (Табл.31).

Таблица 31: Сравнителен анализ на титър на anti-AchR_ab между препубертет и постпубертет

Mann-Whitney U-test

Показател	Препубертет / Постпубертет	N	Mean	Median	SD	Min	Max	U	p
титър на anti-AchR_ab	Препубертет	25	3,74	0,40	7,86	0,40	30,70	107,0	0,003
	Постпубертет	17	484,20	38,00	1092,36	0,40	4125,00		

Според **тежестта на клиничната симптоматика** съгласно модифицираната скала на Osserman, пациентите от групата на ГМГ, при които се установяват повишени титри на антителата се подразделят по следния начин:

2-ра степен – 3/6 (50% от децата с 2-ра степен) са с повишени титри на AChR-Ab в серума;

3- та степен – 7/ от 16 деца с трета степен (43.7%) имат antiACHRAb и една пациентка с anti-Musk;

4-та степен – 5/ от 5-те деца(100%) със завишени стойности на AChR-Ab. При 2 от тях симптоматиката е прогресирала до миастенни кризи.

От направения анализ чрез използване на Fisher's exact test, се установи статистически значима зависимост между титъра на антителата и тежестта на заболяването в групата на болните с ГМГ($p=0.027$), като пациентите с по-висока степен по скалата на Osserman имат по-често завишен титър на антителата (Табл.32).

Таблица 32: Връзка между титър на anti-AchR_ab и степен на тежест на заболяването в групата ГМГ

Fisher's exact test

Тежест според скалата на Osseman	Статистика	титър на anti-AchR_ab		Общо	p
		≤ 0,4	>0,4		
2	N	6	3	9	0,027
	%	54,5%	20,0%	34,6%	
3	N	5	7	12	
	%	45,5%	46,7%	46,2%	
4	N	0	5	5	
	%	0,0%	33,3%	19,2%	
Общо	N	11	15	26	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Проведеният анализ чрез Chi-square test, установи статистически значима връзка между наличието на повишен титър на anti-AChR-Ab и установяването на тимусна хиперплазия при пациентите с МГ (p=0.014).

На табл. 33 се представя връзката между наличие на повишен титър на антителата в серума на болните и наличието на тимусна хиперплазия.

Таблица 33: Връзка между титър на anti-AchR_ab и тимусна хиперплазия *Chi-square test*

тимусна хиперплазия при КТ	Статистика	титър на anti-AchR_ab		Общо	Chi-square	df	p
		≤ 0,4	> 0,4				
Не	N	17	8	25	6,04	1	0,014
	%	77,3%	40,0%	59,5%			
Да	N	5	12	17			
	%	22,7%	60,0%	40,5%			
Общо	N	22	20	42			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Деца с **ОМГ** с **повишени титри на anti-AChR** в серума имат **по-голям брой хоспитализации**, поради персистиране или влошаване на симптомите. Едно (20%) от децата има общо 5 хоспитализации за наблюдавания период, 2 (40%) от пациентите

имат по 4 хоспитализации, един (20%) от пациентите – 3 пролежавания и един (20%) общо 2 хоспитализации в клиниката.

Пациентите с ГМГ с повишени титри на anti-AchRAb в серума имат повече на брой хоспитализации в неврологична клиника, поради влошаване или персистиране на симптомите от повишена мускулна уморямост или слабост. При 10/15 (62.5%) от децата е било необходимо осъществяване на повече от една хоспитализация в клиниката – при 6/15 (37.5%) от тях са се наложили провеждането на две хоспитализации, при 3/15 (18.7%) хоспитализациите са били три, едно от децата е с 5 хоспитализации. Момичето с anti-Musk антителата е имало над 5 хоспитализации в Детска неврологична клиника.

1.6. Резултати от приложеното лечение:

Всички деца с МГ са лекувани с **антихолинестеразни медикаменти (пиридостигмин)**.

Всички деца с **ОМГ** са лекувани с Пиридостигмин: От 16 -те деца с очна форма на миастения, добър ефект от приложеното лечение с **пиридостигмин** са имали 9 (56.2%) от децата. От тях пациентите с препубертетно начало на заболяването са 7/9 (77.7%), а тези с постпубертетно начало са 2/9 (22.2%). По отношение на пола не се установява голяма разлика сред децата, повлияващи се добре от Пиридостигмин - момчетата са 5/9 (55.5%), а момичетата 4/9 (44.4%). При 4 (44.4%) от децата при постигната ремисия и при направен опит за намаляване дозата на Пиридостигмин се е наблюдавало възобновяване на симптоматиката преди лечението. При 2 (22.2%) от тях е била постигната стабилна ремисия и в рамките на периода на проучването не са имали нови оплквания.

Незадоволителен ефект т.е. с персистиране на офталмоплегията и птозата са имали 7 (43.7%) пациента.

При всички деца с **ГМГ** е проведено лечение с Пиридостигмин, като при 14 (51.8%) от тях е отчетен много добър ефект от лечението и при тях не се е наложило прилагането на друга терапия (Табл.32). От тях 6/14 (42.8%) са с препубертетно начало на заболяването, а при 8/14 (57.1%) заболяването се е развило в постпубертетна възраст. Броят на пациентите от женски пол е 8 (57.1%) и не се различава съществено от този на момчетата 6 (42.8%).

От пациентите постигнали добро клинично повлияване от лечението само с Пиридостигмин 8/14 (57.1%) са 2-ра степен по модифицираната скала на Osserman, 3/14 (21.4%) са 3-та степен и 3/14 (21.4%) са 4-та степен по Osserman.

От направения анализ на данните се установява статистически значима връзка между тежестта на заболяването и наличието на ефект от лечението с Калимин($p=0.045$).

Таблица 34: Връзка между ефекта от лечението с калмин и тежест на заболяването в групата на ГМГ

Fisher's exact test

Тежест според скалата на Osserman	Статистика	Ефект от лечение с калимин		Общо	p
		Не	Да		
2	N	1	8	9	0,045
	%	9,1%	53,3%	34,6%	
3	N	8	4	12	
	%	72,7%	26,7%	46,2%	
4	N	2	3	5	
	%	18,2%	20,0%	19,2%	
Общо	N	11	15	26	

Сред пациентите, показали добър терапевтичен отговор от лечението с Пиридостигмин 6/14 (42.8%) са били със завишени стойности на anti-AchR-Ab в серума, а 4/14 (2%) са с установена тимусна хиперплазия при поставяне на диагнозата.

Съотношението на броя болни с добро повлияване на генерализираната и булбараната симптоматика от лечение с Пиридостигмин е представено на табл. 35 и табл. 36.

Таблица 35: Ефект на Пиридостигмин върху генерализираната слабост

Ефект върху генерализ. слабост	Статистика	ГМГ	Общо
Не	N	9	9
	%	36,0%	36,0%
Да	N	16	16
	%	64,0%	64,0%
Общо	N	25	25
	%	100,0%	100,0%

Таблица 36: Ефект на Пиридостигмин върху булбарната симптоматика

Ефект на калимин върху булбарната симптоматика	Статистика	ГМГ	Общо
Не	N	7	7
	%	38,9%	38,9%
Да	N	11	11
	%	61,1%	61,1%
Общо	N	18	18
	%	100,0%	100,0%

При анализиране на данните не се установява статистически значима корелация между формата на МГ и ефекта от лечение с Пиридостигмин (Табл.37).

Таблица 37: Връзка между формата на МГ и ефекта от лечение с Пиридостигмин

Ефект от лечение с калимин	Статистика	ГМГ	ОМГ	Общо	Chi-square	df	p
Не	N	11	7	18	0,008	1	0,927
	%	42,3%	43,8%	42,9%			
Да	N	15	9	24			
	%	57,7%	56,3%	57,1%			
Общо	N	26	16	42			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Също така от анализа на данните не се установява статистически значима разлика при повлияването на очната симптоматика от лечение с Пиридостигмин при пациентите от двете групи болни.

Най-трудно се повлиява от лечението с Пиридостигмин птозата на клепачите, а по-лесно се подобрява офталмоплегия (Табл.38, 39, 40).

Таблица 38: Връзка между формата на МГ ефекта от лечение с Пиридостигмин върху птозата

Ефект на Калимин върху птозата	Статистика	ГМГ	ОМГ	Общо	Chi-square	df	p
Не	N	8	7	15	,120 ^a	1	0,729
	%	38,1%	43,8%	40,5%			
Да	N	13	9	22			
	%	61,9%	56,3%	59,5%			
Общо	N	21	16	37			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Таблица 39: Връзка между формата на МГ и ефекта от лечение с Пиридостигмин върху диплопията

Ефект от Калимин върху диплопия	Статистика	ГМГ	ОМГ	Общо	p
Не	N	6	4	10	1,000
	%	35,3%	28,6%	32,3%	
Да	N	11	10	21	
	%	64,7%	71,4%	67,7%	
Общо	N	17	14	31	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Таблица 40: Връзка между формата на МГ и ефекта на лечение с Пиридостигмин върху офталмоплегията

Ефект на Калимин върху офталмоплегията	Статистика	ГМГ	ОМГ	Общо	p
Не	N	5	4	9	0,419
	%	45,5%	26,7%	34,6%	
Да	N	6	11	17	
	%	54,5%	73,3%	65,4%	
Общо	N	11	15	26	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Лечение с кортикостероиди:

При 5 (31.2%) от децата с ОМГ се е наложило прилагане на **кортикостероидни курсове**. Всички те са били с препубертетно начало на заболяването, 4(80%) са от мъжки пол (80%), а 1/5(20%) дете е от женски пол.

При 12 (44.4%) от децата с ГМГ се е наложило в хода на заболяването прилагане на **кортикостероиден/и курсове**. От тях 5/12(41.6%) от пациентите са били с препубертетно начало на заболяването, а 7/12 (58.3%) са били с постпубертетен дебют на болестта. Децата, лекувани с КС курсове са по равен брой от двата пола – 6 момичета и 6 момчета.

От анализа на данните не се установява статистически значима разлика между броя пациенти, лекувани с кортикостероиди в двете групи болни– с ОМГ и ГМГ (Табл.41).

Таблица 41: Разпределение на болните, лекувани с КС в двете групи болни

лечение с КС	Статистика	ГМГ	ОМГ	Общо	Chi-square	df	p
Не	N	15	11	26	,322 ^a	1	0,570
	%	60,0%	68,8%	63,4%			
Да	N	10	5	15			
	%	40,0%	31,3%	36,6%			
Общо	N	25	16	41			

От пациентите с ГМГ, при които са прилагани КС, 1/12 (8.3%) от децата е било оценено с 2-ра степен на тежест на заболяването по модифицираната скала на Osseman, 9/12 (75%) са били с 3-та степен и 2/12 (17%) от децата са оценени като 4-та степен и в определен етап от заболяването си са развили миастенни кризи с дихателна недостатъчност. Не установяваме статистическа корелация между необходимостта от лечение с КС и тежестта на заболяването при пациентите от групата на ГМ (Табл.42).

Таблица 42: Връзка между лечението с КС и тежест на заболяването в групата на ГМГ

Fisher's exact test

Тежест според скалата на Osserman	Статистика	лечение с КС		Общо	p
		Не	Да		
2	N	7	1	8	0,267
	%	46,7%	10,0%	32,0%	
3	N	5	7	12	
	%	33,3%	70,0%	48,0%	
4	N	3	2	5	
	%	20,0%	20,0%	20,0%	
Общо	N	15	10	25	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

При 4/5 (80%) от пациентите с ОМГ, които са провеждали лечение с КС, са установени **увеличени титри на anti-Achr-Ab**в серума при диагностиране на заболяването. Титрите на антителата на anti-AChR при пациенти, при които се е наложило по-ранно започване на лечение с КС не се различават съществено от тези, при които лечението е започнало по-късно – съответно 1.4 и 1.5 nmol/l, спрямо 1.0 и 1.6 nmol/l. При 3/5(60%) се е наложило провеждане на повече от един кортикостероиден курс. Едното от тези деца е с установено като придружаващо заболяване тиреоидит на Хашимото. При момичето, лекувано с КС в рамките на 5-годишен период след това е наблюдавана само птоза на левия клепач с денонощна флукуация на фона на лечение с Пиридостигмин.

От децата с ГМГ, които са лекувани с КС, 9/12 (75%) са били със завишени стойности на anti-AchR-Ab в серума, а едно дете е било с установени anti-MuSk антитела, а при 5/12 (42%) е била установена тимусна хиперплазия при поставяне на диагнозата. При анализа на данните, не установяваме статистически достоверна зависимост между титъра на антителата срещу ацетилхолиновите рецептори и наличието на ефект от лечението с КС ($p=1.0$) (Табл 43).

Таблица 43: Връзка между титър на anti-AchR_ab и ефект от лечението с КС

Fisher's exact test

титър на anti-AchR_ab	Статистика	Ефект от лечението с КС		Общо	p
		Не	Да		
≤ 0,4	N	0	2	2	1,000
	%	0,0%	18,2%	13,3%	
> 0,4	N	4	9	13	
	%	100,0%	81,8%	86,7%	
Общо	N	4	11	15	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Започване на лечение с КС се е наложило при 2-маот пациентите с ОМГ, около 1 месец след дебюта на заболяването, а при останалите 3-ма до няколко месеца след първоначалните оплаквания. През този период от време пациентите са лекувани с Пиридостигмин, но ефектът е бил незадоволителен.

Периодът от началото на заболяването до започване на лечение с КС при детето с 2-ра степен по скалата на Осерман е 4 месеца. При двете деца с 4-та степен по Осерман се е наложило започване на лечение с КС до 6 месеца след първоначалната изява на клиничната симптоматика. При децата, оценени с 3-та степен по Осерман 5/9 (56%) са започнали лечение с КС няколко месеца след дебюта на болестта, 3/9 (27%) след 1 год. и един (11%) след около 3 години.

Установява се статистически значима зависимост между наличието на антитела в серума на болните и времевия период между началото на заболяването и стартирането на терапията с КС (Spearman correlation, $p=0.009$) (Табл.44).

Таблица 44: Корелация между титър на anti-AchR-Ab и времевия период от началото на заболяването до лечението с КС

Spearman correlation	N	R	p
Начало на заболяването - титър на anti-AchR_ab	42	0,396	0,009

Пациентката, която е започнала лечение с КС **около 3 год. следначалото** на заболяването е с титър на антителата 91 наномол/л. Тримата пациенти, започнали лечение с КС **около 1 година след поставяне** на диагнозата са съответните стойности на титъра – 1260 наномол/л; 71 наномол/л и 20 наномол/л. Двете деца с 4-та степен по Осерман, при които се е наложил започване на лечение с КС **до 6 месеца от дебюта на болестта** са били с титър на антителата съответно 30 наномол/л при едното и 67 наномол/л пр другото. При останалите пациенти, при които се е наложило започване на КС курсове **до няколко месеца** от началото на заболяването титърът на antiAChRAb в серума се движи в следните граници – от 20 наномол/л до 154 наномол/л. Не би могло да се каже, че при пациентите с по-висок титър на антителата по абсолютна стойност, се налага побързо започване на лечение с КС.

Не се установява статистически значима зависимост между титъра на антителата в серума на болните при двете групи и времевия интервал от диагностицирането на болните до момента на стариране на лечението с КС (Табл.45).

Таблица 45: Корелация между титъра на антителата в двете групи болни и времевия интервал от диагностицирането до започване на лечение с КС.

Mann-Whitney U-test

Показател	Форма на МГ	N	Mean	Median	SD	Min	Max	U	p
титър на anti-AchR_ab	ГМГ	26	319,54	13,50	903,87	0,40	4125,00	116,5	0,010
	ОМГ	16	1,05	0,40	1,22	0,40	4,40		
Време от началото на забол. до леч. с КС	ГМГ	25	0,83	0,00	1,55	0,00	5,00	177,5	0,486
	ОМГ	16	0,34	0,00	0,77	0,00	3,00		

Ефект от лечението с КС.

Добър терапевтичен ефект след провеждане на лечение с КС се отбелязва при 6/12(50%) от пациентите с ГМГ. При 3/12(25%) от децата се повлиява достатъчно добре проксималната, булбарната и очевигателната симптоматика. При 2/12(17%) от пациентите се съобщава за значително подобрение на очедвигателната и булбарната мускулна сила, но със субективно усещане за проксимална мускулна слабост. От тях 5/6 (83%) са били със завишени титри на anti-AchR-Ab в серума. При едно от децата с

ОМГ, лекувано с КС в рамките на 5-годишен период след това е наблюдавана само птоза на левия клепачите с денонощна флукуация на фона на лечение с Пиридостигмин.

На табл. 46 се представя зависимостта на ефекта от лечение с КС и формата на МГ. Не установяваме статистическа значима разлика в терапевтичния ефект от КС при пациентите от двете групи болни – ОМГ и ГМГ.

Таблица 46: Ефект от лечение с КС при двете групи болни

Ефект от лечението с КС	Статистика	ГМГ	ОМГ	Общо	р
Не	N	3	1	4	1,000
	%	30,0%	20,0%	26,7%	
Да	N	7	4	11	
	%	70,0%	80,0%	73,3%	
Общо	N	10	5	15	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Резултати от тимектомия: Тимектомия е проведена при 4 (25%) от децата с ОМГ - при 3 момчета и едно момиче. Всички пациенти са с препубертето начало на заболяването. При единия от пациентите тимектомията е извършена няколко месеца след началото на заболяването, след проведен един кортикостероиден курс. При втория пациент тимектомията е осъществена 2 год. след дебюта на заболяването и след 2 проведени КС-курса. При останалите 2-ма пациенти тимектомията е проведена след повече от 2 годишен период след диагностицирането им, като при единия от тях е била предшествана от три КС курса. Предоперативно и 4-те деца са имали **завишени титри на анителата** срещу ацетилхолоновите рептори в серума.

При първото от децата титърът на анителата постоперативно е бил в референтни стойности, като е изследван двукратно – няколко дни след операцията и 1.5 мес. след нея и се установява намаляване на титъра от 0.33 до 0.22 pmol/l. Клинично детето е било с персистиране на птозата и офталмоплегията, което е наложило провеждане на кортикостероиден курс около 1 год. след тимектомията. След това детето е било с компенсирани очедвигателна симптоматика и е продължило терапията с Пиридостигмин в доза, съобразена с телесното тегло.

При второто момче постоперативно също е отчетено нормализиране на титъра на антителата, а клинично детето е с непостоянна птоза, за което провежда лечение с антихолинестеразен медикамент.

При третото момче постоперативно клинично е без очедвигателни нарушения, но няколко години след тимектомията е приемал Пиридостигмин.

При момичето, при което е осъществена тимектомия клинично е значително подобро, без симптоматика и е лекувано още няколко години с Пиридостигмин. След спиране на леченето с Пиридостигмин не е отчетено влошаване на симптомите.

Тимектомия е проведено при 7(28%) от децата с ГМГ. От тях 3/7(42.8%) са с препубертетно начало на заболяването, а 4/7 (57.1%) са с постпубертетно начало. От тях с повишени титри на antiAChR-Ab в серума са 6 (85.7%) от децата, едно дете е с antiMusk антитела.

При едното от момчетата тимектомията е проведена 4 месеца след диагностицирането му. Около 1 месец след операцията детето е с отчетено клинично подобрене, но около 1 год. след тимектомията е наблюдавано отново възобновяване на симптомите с очедвигателни нарушения, булбарна симптоматика и генерализирана мускулна слабост, провокирано след инфекция с долно-диспептичен синдром. При проследяване двукратно през няколко месеца на титъра на anti-AchR-Ab в серума, той се задържа повишен със стойности, сходни на тези преди операцията. Детето се лекува с Пиридостигмин, като се е наложило и провеждане на два кортикостероидни курса постоперативно.

При второто момче с 3-та степен по Osserman тимектомията е извършена след 6 месеца от дебюта на заболяването. Следоперативно при детето се е наложило провеждане на един кортикостероиден курс. На фона на терапия с Калимин и КС е установена значително подобрене с дискретна миастенна уморяемост при хранене по анамнестични данни и леко отслабен фарингеални рефлекс. Около 2 години след тимектомията детето е с напълно компенсирана миастенна симптоматика и силно понижен титър на antiAChR-Ab до 8 pmol/l от изходна стойност предоперативно 154 нмол/л.

При третото дете хирургичната интервенция е направена около 1год. след изявата на първоначалните симптоми. Следоперативно детето е проследено клинично за период от около 2 години и е констатирано почти напълно компенсиране на миастения синдром с изявяваща се повишена мускулна уморяемост за период от

около 1-2 дни седмично. Установено е следоперативно понижаване на титъра на антителата в серума и детето е оставено е на терапия с Пиридостигмин.

При останалите две тимектомирани момчета следоперативно са били добре компенсирани клинично и провеждащи терапия с Пиридостигмин. При тях не е изследван постоперативно титъра на антителата.

Момичето с anti-Musk антитела в серума е оперирано 7 години след поставяне на диагнозата. Тъй като детето е от ромски произход и първоначалните анамнестични данни са били за начало на заболяването от раждането на детето, първоначалната диагноза на детето е била вродена миастения. Следоперативно детето постъпва неколкократно в клиниката, поради оплаквания от слабост на очедвигателната, булбарната и генерализираната мускулатура, които настъпват след прекарани вирусни инфекции. Обективно при детето се установява лекостепенно изразена птоза на клепачите и леко ограничена подвижност на очните ябълки в хоризонтална и вертикална посока. Детето е провело 4 кортикостероидни курса следоперативно.

На табл. 47 е показано броя и процентното съотношение на пациентите, провели хирургично лечение в двете групи - на ОМГ и ГМГ. След направените изчисления, не намираме статистически значима разлика между броя пациенти с проведена тимектомия в двете групи болни.

Таблица 47: Разпределение на болните с проведена тимектомия според формата на заболяването

Проведена тимектомия	Статистика	ГМГ	ОМГ	Общо	р
Не	N	18	12	30	1,000
	%	72,0%	75,0%	73,2%	
Да	N	7	4	11	
	%	28,0%	25,0%	26,8%	
Общо	N	25	16	41	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

От анализа на данните се вижда, че има статистическа зависимост между наличието на антитела в серума на пациентите и необходимостта от провеждане на тимектомия в групата на ОМГ, докато в групата на ГМГ липсва такава зависимост (Табл.48).

Таблица 48: Връзка между титър на anti-AchR-Ab и проведена тимектомия

Fisher's exact test

Форма на МГ	титър на anti-AchR_ab	Статистика	Проведена тимектомия		Общо	p
			Не	Да		
ГМГ	≤ 0,4	N	9	1	10	0,174
		%	50,0%	14,3%	40,0%	
	> 0,4	N	9	6	15	
		%	50,0%	85,7%	60,0%	
	Общо	N	18	7	25	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	
ОМГ	≤ 0,4	N	11	0	11	0,003
		%	91,7%	0,0%	68,8%	
	> 0,4	N	1	4	5	
		%	8,3%	100,0%	31,3%	
	Общо	N	12	4	16	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	
Общо	≤ 0,4	N	20	1	21	0,001
		%	66,7%	9,1%	51,2%	
	> 0,4	N	10	10	20	
		%	33,3%	90,9%	48,8%	
	Общо	N	30	11	41	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	

Не се установява корелация между титъра на антителата в серума и времевия период от диагностицирането на пациентите до провеждането на тимектомията (Табл.49).

Таблица 49: Корелация между титър на anti-AchR_ab и времето до началото на тимектомията

Spearman correlation	N	R	p
Време от началото на заболяването до тимектомията - титър на anti-AchR_ab	11	0,033	0,924

1.7. Еволюция и прогноза

Деца с ОМГ с преход към генерализирана: При 7 (25.9%) от децата с ГМГ болестта е дебютирала със засягане на очедвигателните мускули, а булбарната и проксимална мускулна слабост са се проявили на по-късен етап. В самото начало на заболяването на тези деца е била поставена диагноза ОМГ, т.е. пациентите с ОМГ са били първоначално 23, но 7 (30.4%) от тях са развили генерализирана форма на на МГ на по-късен етап.

Сред тези деца момчетата са 2 (28.5%), а момичетата 5 (71.4%). Първоначално с ОМГ са били диагностицирани 11 момчета, но 2/11 (18.2%) от тях преминават към ГМГ и 12 момичета, като 5/12 (41.6%) от тях по-късно развиват ГМГ.

Две (28.5%) от децата с преход от ОМГ към ГМГ са диагностицирани в препубертетна възраст, а 5 (71.4%) в постпубертетна възраст. Изходно при поставяне на диагнозата ОМГ в препубертетна възраст са били 16 деца, а в постпубертетна 7 деца, но от 2/16 (12.5%) от тези с препубертетно и 5/7(71.4%) от тези с постпубертетно начало претърпяват преход на заболяването си от ОМГ към ГМГ. Т.е. голям процент от първоначално диагностицираните деца с ОМГ в постпубертетна възраст, до 2 год. от заболяването си преминават в ГМГ и само малък процент от децата с ОМГ дебютирали в перепубертетна възраст развиват ГМГ.

Таблица 50: Разпределение на болните с преход от ОМГ към ГМГ според възрастта

Mann-Whitney Test

Преход от ОМГ към ГМГ	N	Начало на заболяването				p
		Mean	SD	Min	Max	
Не	18	7,52	2,80	4,00	14,20	0,003
Да	7	12,80	3,91	7,00	16,70	
Общо	25	9,00	3,90	4,00	16,70	

В групата на пациентите с прогресия от ОМГ към генерализирана се установява корелация между прогресията и възрастовия дебют на заболяването ($p=0.003$)(Табл.50).

Сред децата, които са дебютирали заболяването си като ОМГ, 4/7(57.1%) са развили по-късно ГМГ, определена според тежестта на клиничната картина като 2-ра степен по модифицираната скала на Osserman, две (28.5%) като 3-та степен и едно дете

(14.2%) е било с определена 4-та степен. Пациентите, които преминават към ГМГ, развиват по-лека по тежест клинична картина на заболяването.

При 4/7 (57.1%) от децата с преход от ОМГ към ГМГ, се установява при ЕМГ изследване наличие на **миастенна реакция**. При първоначалното диагностициране изходно от 23 деца с поставена диагноза ОМГ, 10 от тях имат миастенна реакция, но само 4/10 (40%) преминават към ГМГ.

Само при 2/7 (29%) деца с наблюдаван преход от ОМГ към ГМГ се установява **повишен титър на antiAChR-Abв** серума.

Лечение – при всичките 7 деца е прилагано само антихолинестеразно лечение като при 2 от тях няколко месеца след започване на лечението, се е наложило увеличение на дозата, поради персистиране на симптоматиката.

При анализиране на данните се вижда, че не се наблюдава статистически значима корелация между прогресията на заболяването от ОМГ към ГМГ и пола на болните, наличието на тимусна хиперплазия и добрия терапевтичен отговор при лечение с Пиридостигмин (Табл. 51).

Таблица 51: Връзка между преход от ОМГ и ГМГ и пола на пациентите, наличието на ТХ и ефекта от лечение с Калимин
Fisher`s exact test

Показател		Статистика	Преход от ОМГ към ГМГ		Общо	p
			Не	Да		
Пол	Мъже	N	7	2	9	1,000
		%	38,9%	28,6%	36,0%	
	Жени	N	11	5	16	
		%	61,1%	71,4%	64,0%	
тимусна хиперплазия при КТ	Не	N	11	7	18	0,133
		%	61,1%	100,0%	72,0%	
	Да	N	7	0	7	
		%	38,9%	0,0%	28,0%	
Ефект от лечение с калимин	Не	N	8	1	9	0,355
		%	44,4%	14,3%	36,0%	
	Да	N	10	6	16	
		%	55,6%	85,7%	64,0%	

2. Болни с КМС

2.1. Епидемиологични данни

С КМС са общо са 28 деца, като от тях момичета са 15 (53.6 %), а момчетата 13 (46.4%) (Табл. 52). Сред тях има двойка брат и сестра, а сред момчетата има двама еднородни близнаци с български етнически произход

Таблица 52: Възрастово-полова структура

Пол	N	%	Възраст			
			Mean	SD	Min	Max
Мъже	13	46,4	9,5	3,6	3,8	17,0
Жени	15	53,6	9,3	3,6	3,4	16,1
Общо	28	100,0	9,4	3,5	3,4	17,0

2.2. Клинична картина

От децата с КМС едно (3%) е със засягане само на очевдигателните мускули – очна форма на КМС, а останалите 28 деца имат генерализирана мускулна слабост (97 %). Разпределението на болните с КМС според клиничната картина е представено на Фиг. 15.

При всички деца е налице **птоза и офталмоплегия** - ограничена или почти липсваща подвижност на очните булби. При 10 (35%) от тях офталмоплегията е изразена в определена посока (хоризонтална посока – съответно назално или латерално; вертикално – нагоре и надолу), а при 19 (65%) от децата с КМС подвижността на очните булби е еднакво ограничена във всички посоки. При 4/29 (14%) децата са налице анамнестични данни за диплопия, а 2 от тях са били с компенсаторно промяна в позицията на главата, поради диплопията. Тези оплаквания са с изразена флукутация в денонощието, като се засилват в следобедните и вечерните часове, след умора от гледане на телевизия, четене.

При 19/28 (69%) от децата е налице **булбарна симптоматика** като 10/19 (53%) от децата са от мъжки пол, а 9/19 (47%) са от женски пол. От тях 11(57.9%) са на възраст 12 год., а 8(42.1%) са на възраст над 12 год. Всичките от тях съобщават за гълтателни нарушения в някакъв етап от заболяването. Те се наблюдават предимно при прием на твърди храни, но при някои от децата са налице и трудности при пиене на

течности, вкл. с регургитация през носа при 3/19(16%) от децата. Едно от децата на 2 год. възраст прихранене е аспирирало чуждо тяло. При 12/19 (63%) от децата при прегледа е констатиран **дисфоничен говор**. При 8/19(42%) от децата при снемане на неврологиния статус е установено отслабени фарингеални рефлексии и намалена подвижност на увулата.

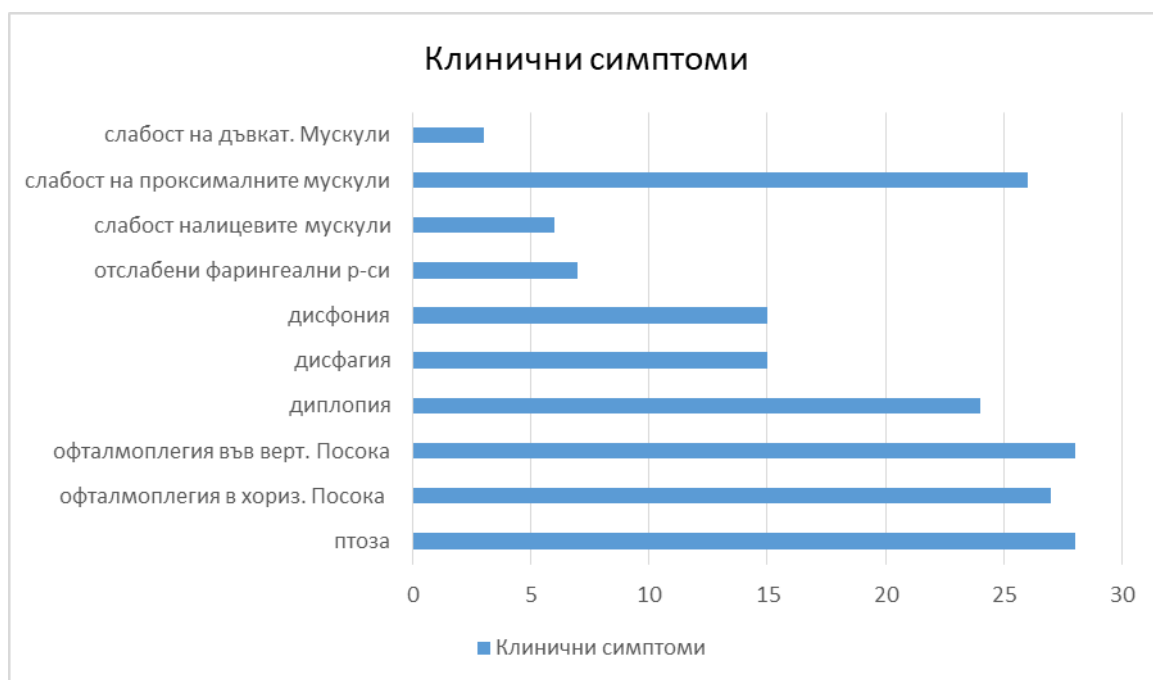
При 7/28(25%) от децата е установена **слабост на лицевата мускулатура** с изразен миопатен фациес, при едно дете е било налице инсуфициенция на *m. orbicularis oculi*.

Данни за **генерализирана мускулна слабост на проксималната мускулатура на тялото и крайниците**, изразяваща се с лесна уморяемост при ходене, тичане, изкачване по стълби, клякане и изправяне от клекнало положение, се намират при 25/28 (86%) от децата с КМС. От тях 15(60%) са на възраст до 12 год., а останалите 10(40%) са на възраст над 12 год. Слабостта и по-лесната уморяемост също имат денонощна флукутация и са най-силно изразени след умора и в следобедните и вечерни часове.

При 5/29 (17%) от децата с КМС е констатирано наличие на миопатен синдром, най-вероятно вторичен – с лумбална хиперлордоза, тенденция за „патешка походка“, изправяне от клекнало положение с опора, изправяне от легнало положение със завъртане на тялото. Трябва да се уточни, че тази слабост на проксималната мускулатура е до голяма степен свързана с миастенната уморяемост и при повечето от пациентите се компенсира след лечение с Пиридостигмин в адекватна дозировка.

При 7/29 (24%) от децата се съобщава за по-чести белодробни инфекции, което би могло да се свърже със засягане на дихателната мускулатура

Фигура 15: Разпределение на болните с КМС според клиничната картина



С **дебют на заболяването още при раждането** са 20/29 (69%) от децата (Табл. 53).

Таблица 53: Разпределение на болните с КМС според дебюта на заболяването

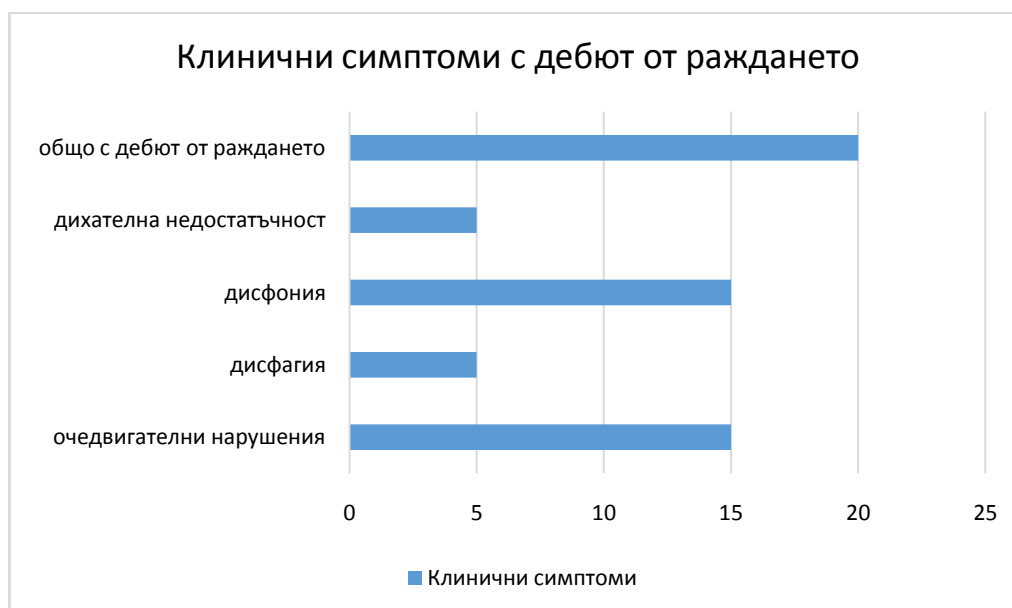
Дебют на забол.при раждането	N	%
Не	6	21,4
Да	22	78,6
Общо	28	100,0

Разпределение на болните с КМС според клиничните симптоми, изявили се при дебюта на заболяването е представено на Фиг. 16.

При 15/20(75%) от децата са налице анамнестични данни за **очевидгателни нарушения** като птоза на клепачите и офталмоплегия, **датиращи от раждането** им.

С **по-слаб глас** са плачели още от раждането (**дисфония**) 15/20 (75%) от децата. С **гълтателни нарушения** още при раждането, изявили се в „трудно сукане“ и задавяне при хранене са били 5/29 (17%) от децата с КМС. При други 5(17%) от децата в анамнезата се съобщава за развитие на дихателна недостатъчност при раждането, което е наложило да бъдат приети в интензивно неонатологично отделение, отглеждани в кувьоз и с прилагане на кислородотерапия, а 2 от тях са били на апаратна вентилация.

Фигура 16: Разпределение на болните с КМС според клиничните симптоми, изявили се при дебюта на заболяването



При 9 (31%) от децата с КМС заболяването се е проявило клинично на **по-късен етап**, при 2 от децата след предшестваща инфекция. При 5/29 (17%) от децата според анамнестичните данни, клиничните симптоми са започнали няколко **месеца** след раждането с очевидни нарушения и булбарна симптоматика. Едното от тях е консултирано с офталмолог и препоръчано оперативна намеса, поради наличието на птоза.

При друго от децата офталмоплегията, гълтателните нарушения и по-лесна уморяемост при ходене са дебютирали **след 2 годишна** възраст.

При едно от децата по анамнестични данни заболяването започнало **след 3 год. възраст** с офталмоплегия, а към 5-год. възраст към оплакванията са се добавили лесна уморяемост при ходене и гълтателни нарушения.

При останалите деца анамнестичните данни за дебюта на заболяването са неточни и противоречиви. При едно от момчетата диагнозата е поставена на 7 год. възраст след генетично верифициране.

При другото момче, което е било с нормално двигателно развитие, на 10 год. възраст в хода на боледуване от инфекция на горни дихателни пътища и лекувано антибиотично, е развило дихателна недостатъчност. Лекувано в интензивно отделение

с ИБВ, след консултация с невролог и проведени изследвания, поставена диагноза „миастения“.

2.3. Резултати от ЕМГ изследване:

При всички деца е проведена репетитивна нервна стимулация при ниски честоти. Положителен **миастенен отговор** при ЕМГ изследване се установява при 23 (79%) от децата в т.ч. и детето, което е само с очедвигателни нарушения. Като при 16 (55 %) от децата липсва декрементен отговор при стимулация на n. ulnaris и n. medianus, но се установява декремент на моторния отговор при стимулация на n. facialis.

При всички пациенти е проведено **образно изследване на гръден кош**. При 3(10%) от децата е установена тимусна хиперплазия при провеждане на КТ на гръден кош, но при контролни проследявания на децата е отбелязана нормална големина на тимусната жлеза, поради което приемаме, че това е било възрастово обусловено.

Данни за фамилност: Разпределение на болните с КМС според наличието на фамилност са представени на Табл. 54. Две от тези децата с КМС са брат и сестра, но липсват данни за съществуване на заболяването в други членове на фамилията, както и в предхождащите поколения.

При едно от децата се съобщава за **брат** с птоза на клепачите и неподвижни очи, екзитирал на 2 год. 6 мес. от пневмония.

При друго момче са били налице анамнестични данни за болни роднини - първа братовчедка и втори братовчед (по бащина линия), с установена вродена миастения.

При едно от момчетата, сестра на бабата по майчина линия е с доказана вродена миастения, потвърдена с генетично изследване.

Таблица 54: Разпределение на болните с КМС според наличието на фамилност

Фамилност	N	%
да	8	28,6
не	20	71,4
Общо	28	100,0

2.4. Резултати от генетичните изследвания.

Разпределение на болните с КМС според етническия произход е представен Табл.55.

При всички деца е проведено **генетично изследване**, като при 26 от децата е установена хомозиготна мутация 1267 delG векзон 12 на CHRNE гена, отговорен за ϵ -субединицата на ацетилхолиновия рецептор, което всъщност най-честата мутация, разпространена сред ромското население в България.

При 2 от децата, които са еднородни близнаци от български етнически произход е верифициран нов генен дефект, различен от горепосочения по-горе. Децата са носители на две хетерозиготни мутации - 1259 del 23/Q 140 X в гена, отговорен за синтеза на ϵ -субединицата на ацетилхолиновия рецептор. Установено е хетерозиготно носителство на делеция на 23 нуклеотид на позиция 1259 (мутация CHRNE 1259 del 23), водеща до смяна на рамката на четене и липса на функционални рецептори. Другата мутация е хетерозиготна замяна на С нуклеотид с Т на позиция 418 (мутация CHRNE Q 140 X), водещо до stop codon и непълно завършване на трансляцията и в резултат на това липса на функционален протеин. Тези мутации до този момента не са откривани при пациентите в България от ромски произход. Генетичното изследване е проведено в Лаборатория по Молекулярна миология, във Friedrich – Bauer- Institute, Ludwig- Maximillians - University, Мюнхен, Германия). Изследвани са и родителите на децата, които са клинично здрави и липсват данни за фамиленост, както по линия на майката, така и по линия на бащата. При директна секвенция на екзон 11 при майката е установено хетерозиготно носителство на делеция на 23-ти нуклеотид на позиция 1259 (mutation CHRNE 1259 del 23). Бащата е хетерозиготен носител mutation CHRNE Q 140 X

Таблица 55: Разпределение на болните с КМС според етническия произход

Етнически произход	N	%
български	2	7,1
ромски	26	92,9
Общо	28	100,0

Коморбидност. Коморбидност при децата с КМС се установява при 17.9% (Табл.54). При едно от момчета е установен вроден нистагъм. Три от децата са имали фебрилни гърчове. Едно момче е провеждало лечение за артериална хипертония.

При едно от децата от женски бол е установено като придружаващо друго генетично заболяване наследствена сетивно-моторна невропатия.

Таблица 56: Разпределение на болните с КМС според наличието на коморбидност

Коморбидност	N	%
Не	23	82,1
Да	5	17,9
Общо	28	100,0

2.5. Резултати от лечение на пациентите с КМС

Всички деца с КМС са лекувани с Пиридостигмин. При 16 (55 %) от децата е отчетено много добро повлияване на симптоматика – подобрене на очедвигателната, булбарната и проксималната мускулна слабост (Табл 55, 56). При всички 27 деца с генерализирано засягане, Пиридостигминът има добър ефект върху проксималната слабост (Табл.57).

Таблица 57: Ефект на Пиридостигмин върху проксималната слабост

върху прокс. слабост	N	%
добър	27	100,0
Общо	27	100,0

При 13 (48.1%) от децата при лечение с Пиридостигмин се отчита успоредно с доброто повлияване на слабостта на проксималната мускулатура и повлияване на булбарната симптоматика (Табл.58).

Таблица 58: Ефект на Пиридостигмин върху булбарната слабост

върху булбарната с-м	N	%
добър	13	48.1
Общо	27	100,0

Установяваме, че очедвигателните нарушения при болните с КМС се повияват трудно, като при лечение с Пиридостигмин остава да персиситираптозата при 4/28 (14.3%) от децата, като 14/28 (50%) от децата имат лошо повлияване на движенията на очните ябълки в хоризонтална посока (Набл.57), а при 17/28 (60.7%) персистира след лечение ограничената подвижност на очните ябълки във вертикална посока (Табл. 59).

Таблица 59: Ефект на Пиридостигмин върху офталмоплегията в хоризонтална посока

върху офталмопегията в хор. посока	N	%
добър	14	50,0
недост.	14	50,0
Общо	28	100,0

Таблица 60: Ефект на Пиридостигмин върху офталмоплегията във вертикална посока

върху офталмплегията във вертик. посока	N	%
добър	11	39,3
недост.	17	60,7
Общо	28	100,0

Недостатъчен ефект на Пиридостигмин върху птозата се наблюдава при 4/28 (14.3%) от децата (Табл.61).

Таблица 61: Ефект на Пиридостигмин върху птозата

върху птозата	N	%
добър	24	85,7
недост	4	14,3
Общо	28	100,0

При 2 от децата е установен недостатъчен ефект от лечението с Пиридостигмин, дължащ се на несъдействие на пациентите и нередовен прием на медикамента.

При нито един от пациентите не наблюдаваме прогресия на заболяването.

Глава пета

ОБСЪЖДАНЕ

Настоящото проучване обобщава основните особености в клиничното протичане и терапевтичните подходи при пациентите с миастения в детска възраст. В детска възраст преобладава придобитата миастения (*myasthenia gravis*), следвана от конгениталната миастения, докато преходната неонатална миастения е най-рядка (113, 216). В нашето изследване също преобладават пациентите с придобитата миастения гравис (60%) спрямо тези с КМС(40%).

1. Ювенилна миастения гравис: Ювенилната миастения гравис дебютира в детството и се характеризира със слабост на очната, лицевата, булбарната и проксималната мускулатура, флукутиращи в рамките на денонощието и засилващи се при натоварване. Според това кои мускулни групи са засегнати МГ се подразделя на очна и генерализирана форма. Според някои изследователи ЮМГ започва между 1 год. и 20 год. възраст (244), а по-голяма част от авторите определят възрастови граници за ЮМГ между 1,5 до 18 год. възраст (100). В нашето изследване са включени болни с ГМГ до 18 год. възраст. Наблюденията по отношение на демографските характеристики на пациентите с МГ в детска възраст са подобни на резултатите на други автори – преобладават децата с дебют на заболяването в препубертетна възраст (60.4%) спрямо тези в постпубертетна възраст (39.5%), което съвпада с данните изнесени от други автори в България и чужбина (7, 51, 98, 139). При проучване в България върху 46 деца за 20 годишен период Н. Килимов и съавт. отбелязват, че 57 % от децата се разболяват в препубертетна възраст с два възрастови пика – 29 % между 7 и 10 год., 24 % между 3 и 7 год., а 43% се разболяват във възрастта между 10 и 15 год (7). В проучване на Zhi-Xiao Yu и съавт. върху 135 деца с ЮМГ, дебютът на заболяването при децата е между 4 мес. и 15 год., като 50% от пациентите са под 3 годишна възраст, а в друго изследване от азиатската популация при деца с ЮМГ възрастовият пик на дебют на заболяването е между 5 и 10 години (69).

Разпределението на пациентите по пол при нашите пациенти е почти по равно, с лек превес на женския пол (53.5%) спрямо мъжкия 46.5%). И в двете групи болни – с препубертетно и постпубертетно начало на заболяването, се наблюдава близки съотношения между мъжкия и женския пол, с известно доминиране на женския пол,

което е подобно на съобщените данни от някои автори (214), докато при други автори женският пол силно доминира над мъжкия (28, 61, 345).

В нашето изследване преобладават болните с ГМГ(62.8%) спрямо тези с ОМГ(37.2%), което е съпоставимо с данни от други автори (7, 36, 345).

И в двете групи болни не се наблюдава съществена разлика по отношение на разпределението по пол. При пациентите с ОМГ преобладават тези с дебют на заболяването в препубертетна възраст (87.5%), спрямо тези с дебют в постпубертетна възраст (12.5%). Установява се статистически значима зависимост между първоначалната възраст на изява на заболяването и развитието на конкретната форма на миастения гравис ($p=0.005$), което кореспондира до голяма степен със съобщените данни в литературата (308, 320).

При всички пациенти с ОМГ е налице птоза на клепачите (100%), а 88% са с установена офталмоплегия, което съвпада с данните от други проучвания (146, 158, 164, 243, 320)и се различава от съобщенията на някои автори (329).Птозата е единствен клиничен симптом при 12% от нашите болни с ОМГ. Тя може да бъде двустранна, но при 44% от нашите пациентите е била едностранна, за разлика от данните, съобщени от Morita M., които показват силно преобладаване на пациентите с билатерална птоза (214).Страбизъм е отбелязан при 13% от нашите пациенти, а по литературни данни този процент е значително по-висок (158, 243).

Известно е, че около 50% от пациентите с ОМГ развиват генерализирана или булбарна мускулна слабост, а генерализираните форми в детска възраст съставляват до около 43% от пациентите с миастения гравис в тази възраст(98, 181, 196, 273). В нашата група болни, децата сГМГ са приблизително по равно разпределени според възрастовия дебют на заболяването, като се отбелязва леко доминиране на децата с първоначална изява на симптомите в постпубертетна възраст, (55.5%) спрямо тези в препубертетна възраст (44.4%). В препубертетна възраст пациентите от женския пол (58.3%) са повече от тези от мъжки (41.6%), но разликите са статистически незначими.

При 77% от болни с ГМГ се установяват очедвигателни нарушения като птоза, диплопия, офталмоплегия, което е подобно по честота в проучванията на Vander J. и съавт., както и на Morita A.и съавт., според които съотв. 94 % от пациентите са дебютирали с птоза на клепачите, а 61% са имали диплопия (214, 320). Според други данни очедвигателните нарушения при пациентите с ГМГ се срещат по-рядко - Yang Zhi. съобщава, че 40% от наблюдаваната от него популация е с очна симптоматика, а при Chambers M. R. и съавт. е 59%. (61, 3290).

От анализа на данните не се установява статистически значима разлика между двете групи болни (ОМГ и ГМГ) по отношение на наличието на едностранна птоза, страбизъм и офталмоплегия във вертикална посока, но се установява статистически достоверна разлика по отношение на изявата на офталмоплегия в хоризонтална посока ($p=0.001$) и диплопия ($p = 0.002$).

При 73% от нашите пациенти с ГМГ е отбелязано наличието на булбарна симптоматика, 15 % са имали слабост на лицевата мускулатура; при 85% от пациентите с ГМГ се съобщава за слабост на проксималната мускулатура на тялото или крайниците, което до известна степен съвпада с данните, изнесени в литературата (146, 320). Според автори като Morita M. и съавт. булбарна симптоматика е била установена при 50% от пациентите, лицева слабост при 55%, а слабост на крайниците е имало при 66.6% от децата (214). Според други автори слабост на крайниците се наблюдава по-рядко -13.4% при наблюдението на Sri –Udomkajorn S. и съавт. (308), а според Chambers M. R. и съавт само 47% от пациентите имат симптоми на генерализирана мускулна слабост (61).

При 7% от наблюдаваните от нас пациенти в определен етап от заболяването са били диагностицирани симптоми на дихателна недостатъчност, подобно на описаните случаи от J. Vander (320), а други автори значително по-висок брой на тези пациенти – до 32% при случаите наблюдавани от Inaloo S. и Sri –Udomkajorn S. (146, 308).

От изследваните болни с ГМГ 25.9% са имали дебют на болестта с очедвигателни нарушения, а останалите мускули са били засегнати на по-късен етап, от няколко месеца до 2 год. от началото на заболяването. Това означава, че изходно 23 болни са били диагностицирани като такива с ОМГ, но на по-късен етап 30.4 % от тях развиват симптоми на генерализирана форма на заболяването.

Прогресия на очната към генерализирана форма на миастения гравис при децата не е така честа, както при възрастните (34). В литературата се съобщават различни данни за съотношението на болните в детска възраст, които прогресират от ОМГ към ГМГ – от съотв. 14, 3% в проучванията на Oritz S и съавт. (243); както и тези на Ashrafi съавт. (36), до 20% в проучването на Mullaneу P и съавт. (216) и 75% при изследваните болни от Shinomiya N. (297).

В изследваната група от нашите болни с ГМГ преобладават болните с 3-та степен по скалата на Osserman (59.2%), следвани от болните с 2-ра степен - 22.2%, а най-малко са пациентите с 4-та степен (18.5%). Две от децата с ГМГ са имали миастенни кризи.

При 31.3% от изследваните болни с **ОМГ** се установява като провокиращ фактор преди изява на заболяването наличието на **вирусна инфекция** или друго фебрилно състояние, а при децата с ГМГ този процент е по-малък 22.6 %. Като провокиращи за заболяването се съобщават и при двете форми предшестващи травми и операции, без да се установява статистическа значима зависимост между тези фактори и развитието на определена форма на миастения гравис – съответно очна или генерализирана.

Като аутоимунно заболяване миастенията понякога се изявява заедно с други аутоимунни заболявания като болести на щитовидната жлеза, колагенози, полиневропатии (153). При децата по литературни данни МГ често се асоциира със заболяванията аутоимунна тиреоидна болест, ювенилен дерматомиозит или ревматоиден артрит (70, 181, 317). При един от нашите пациенти с ОМГ е отбелязано наличие на придружаващо заболяване тиреоидит на Хашимото, а друго дете е било с диагностицирана бронхиална астма. При 2 (7.4%) от децата с ГМГ е известна изявата на генерализирани тонично-клонични гърчове, за което са провеждали терапия с противоепилептични медикаменти. Някои автори също съобщават за коморбидност на миастения гравис с епилепсия при деца с МГ - Rodriguez M. и съавт. установяват при 2 % от наблюдаваните деца епилептични пристъпи (273), Lindereri съавт. съобщават за 3 % (181), а при Vadurska броят на децата с МГ и епилепсия достига 7% (39).

Едно от децата с диагностицирана миастения гравис е преболедувало от варицела, което не е довело до влошаване на неврологичната симптоматика. Постинфекционна миастения гравис при деца по време на/ или последваща инфекция с варицела-зостер вирус е описана и от български автори (1). Предполага се наличие на молекулярна мимикрия на AChR α - субединицата и специфичен домен на Varicella Zoster вируса, с вероятна изява на кръстосана реактивност (277).

При едно от нашите пациенти са съобщени данни за фамилност – майката е била с поставена диагноза миастения гравис и е с извършена тимектомия. При пациентите проследявани от Neckmann 201 и съавт. 4% от децата с ЮМГ са съобщили за наличие на фамилност- диагностицирани членове от семейство с МГ (139).

Една от пациентките с МГ е лекувана с антидепресант (Ципралекс), поради съмнение за психогенна обусловеност на оплакванията. В литературата е описан от Килимов и съавт. случай на рязка декомпенсация на състоянието при момиче след приложение на реланиум, чиито оплаквания били дълго недооценявани и лекувани като невротични (7).

Диагнозата МГ се поставя въз основа на наличие на определени клинични симптоми, електрофизиологични, серологични и невроизобразяващи находки.

Тимусна патология: Тимусът заема важно място в имунопатогенезата на миастенията. Патологията на тимусната жлеза се среща при 70 до 90% от болните с миастения (241), като по-често се среща тимусната хиперплазия при 37-70% от болните, а наличие на тимом се установява при 5 до 40% от болните (226, 241).

В нашето изследване от болните с МГ 39.5% имат тимусна хиперплазия, което до голяма степен се доближава до данните, изнесени от Zhou и съавт., които за 10 год. период на проследяване установяват ТХ при 42 % от децата, а при 4 % наличието на тимом (337). Съобщените данни от други автори показват по-голям процент на децата с тимусна патология – при Килимов и съавт. са 80% от пациентите (7), в проучването на Inalooi съавт. са 62 % от децата (146), а проследените от Neckman и съавт., са били 67% от случаите с тимусна хиперплазия и 2% с тимом (139). При други автори се отбелязва по-малък дял на пациентите с тимусна патология - в изследването на Morita M. и съавт., 22% са били с ТП (214), а в проучване Yang ZX и съавт. 5.9% са с ТХ и 1.48% с тимом (329).

В групата на пациентите с ОМГ 37.5% имат ТХ, а в групата на пациентите с ГМГ 42.3% са с установена ТХ. Чрез проведения анализ с прилагане на Chi-Square тест не се установи статистически значима зависимост между наличието на тимусна хиперплазия и формата на МГ ($p=0.758$). При 83% от децата с установена тимусна хиперплазия от групата на тези с ОМГ, заболяването е дебютирало в препубертетна възраст. В групата на децата с ГМГ, които имат ТХ също е по-голям броят на децата, диагностицирани в препубертетна възраст - 54.5% спрямо тези в постпубертетна възраст 45.4%. Това би могло да бъде обяснено и с факта, че в по-ранна детска възраст тимусната жлеза е с по-големи размери, след което следва физиологична инволюция на жлезата.

От болните с 2-ра степен по скалата на Osserman 9% са с установена ТХ, от тези с 3-та степен – 54.5%, а при децата с 4-та степен – 36.3% са с тимусна хиперплазия.

Наличието на **антитела в серума на болните** срещу определени структури на ацетилхолиновите рецептори е най-често използваният диагностичен маркер при болни с миастения гравис, въпреки че има и фалшиво-негативни резултати особено при деца само с очна симптоматика.

В нашата група болни от общо 43 деца, 48.8 % имат повишен титър на **антителата срещу ацетилхолиновите рецептори** (anti- AChR), едно дете е имало

завишени титри на anti-Musk антитела т.е. общо 22 (51.2%) пациента са серопозитивни, а останалите 48.8% са серо-негативни.Получените резултати подкрепят данните от други изследвания - Snead и съавт. установяват при 53% от наблюдаваните деца наличие на антитела в серума (309);Zhou Sz, и съавт. отбелязват при 35 % от децата наличие на антитела срещу AChR, като не е наблюдавана ясна корелация между титъра на антителата в серума и тежестта на клиничната картина (337). Други автори съобщават за по-голям дял на „серопозитивните“ деца – 60% при болните, изследвани от Kostera-Pruszczyk A. и съав. (162); 63 % при пациентите на Afifi A. и (24); както и при тези на Morita и съавт., без ясна корелация между тежестта на заболяването и нивото на антителата (214).

При нашите пациенти в групата на ОМГ преобладават серонегативните пациенти 68.7% спрямо тези, които имат завишени титри на anti-AChR– 31.3%. В групата на децата с ГМГ високи стойности на anti –AChR антитела имат 59.2%, една пациентка има anti-Musk антитела т.е.общо 62.9 % от пациентите са серо-положителни- 62.9 %), а 33.3% нямат антитела в серума. Установявамestatистически значима разлика по отношение на наличието на антитела в серума в двете групи болни - ОМГ и ГМГ($p=0.031$). Това е в потвърждение на съобщените данни от други автори - на Anlar и сътр. (35) установяват при 41 % от децата с ОМГ и при 72 % от тези с ГМГ наличие на антитела срещу AChR. От анализа на Neckman и съавт.62% от децата с очна форма и 81% от децата с ГМГ са били серопозитивни за AChR-антитела (139). В проучване си J. Vander и съавт. също установява по-голяма честота на серопозитивни деца в групата на тези с ГМГ, спрямо тези в групата на ОМГ (320).

В изследването на Andrews и съавт. серонегативни са по-често пациентите с дебют на заболяването в препубертетна възраст - 44%, всравнение с тези с постпубертетно начало на болестта - 18%. (29). В нашето изследване всичките болни с **ОМГ с високи титри на антителата** са с поставена диагноза в препубертетна възраст и представляват 35.7% от децата в съотв. възрастова група (5/14). В групата на серопозитивните пациентите с ГМГ преобладават децата, при които е поставена диагнозата в **постпубертетна възраст** – 11(11/17 – 64.7%) спрямо 6/17 (35.3%) деца с начало на заболяването в **препубертетна** възраст. Чрез *Mann-Whitney U-test* е проведен сравнителен анализ на титъра на anti-AChR-Ab между децата в препубертетната и постпубертетна възраст и се установи статистическа значима разлика между двете групи.

От направения анализ чрез използване на Fisher's exact test, се установи статистически значима зависимост между титъра на антителата и тежестта на заболяването в групата на болните с ГМГ ($p=0.027$), което се различава с данните, изнесени в литературата (214, 337).

Пациентите с доказани AChR-антитела в серума имат висока честота на тимусна хиперплазия (172). Това се потвърждава и при нашата група болни. Проведеният анализ чрез Chi-square test, установи статистически значима връзка между наличието на повишен титъра на anti-AChR-антитела и установяването на тимусна хиперплазия при пациентите с МГ ($p=0.014$).

Момичето с установени в серума антитела срещу MuSK рецептори има клинична картина, подобна на тази при пациентите с anti-AChR – антитела.

ЕМГ изследвания: Репетитивната нервна стимулация (RNS) е най-често прилагания електрофизиологичен тест за заболявания на нервно-мускулното предаване. При 74% от общо 27 деца с ГМГ се установи наличие на положителен декремент при репетитивна нервна стимулация при 3 и 5 Hz, проведена изходно при диагностицирането им.

При децата с ОМГ миастенна реакция се установява при 6 (37.5%), а при пациентите с ГМГ положителен декрементен отговор се установява при 20 (76.9 %) от тях. Това съвпада до голям степен с данните, публикувани в литературата, според които тестът RNS е положителен при около 75% от болните с ГМГ и при 50% от пациентите с ОМГ (281, 230, 323).

В групата на децата с ГМГ се установява висока степен на връзка между тежестта на МГ според скалата на Osserman и наличието на положителна миастенна реакция ($p=0.001$). Най-добре това се демонстрира при изследване на зависимостта между тежестта на МГ и стимулирането на определени нерви. При стимулация на n. facialis, n. accessories и n. ulnaris, се установява корелация между степента на тежест на МГ и наличието на положителен декрементен отговор ($p=0.008$ и $p=0.013$).

Costa J. и съавт. установяват, че абнормният отговор при RNS зависи от формата на миастенията и от това кои мускули се изследват - при болни със засягане на поясната мускулатура, се препоръчва като най-достоверно за изследване мускулите от раменния пояс (m.trapezius); а при булбарна локализация на симптомите е удачно изследване на m.nasalis (77).

Morita и съавт. съобщават за установена корелация между чувствителността на изследването и клиничната форма и тежестта на заболяването, като тя е по-ниска при

очните форми, нараства при генерализираните форми и е най-висока при пациентите с по-висока степен на тежест на заболяването (214). В нашата група болни при стимулиране на n. facialis, m. nasalis и получаването на положителен декрементен отговор, се установява статистически значима разлика между пациентите с ОМГ 43.8% и пациентите от групата на ГМГ 84.6% ($p=0.014$). Подобна разлика между двете групи болни се установява и при провеждане на стимулирането върху n. accessories, m. trapezius ($p=0.007$). Не се установява статистически значима разлика между пациентите от двете групи, при стимулиране на n. medianus и n. ulnaris. Това определя важната роля на стимулирането на проксималните нерви при изследване на пациентите с МГ.

При пациентите с булбарна симптоматика, се отчита значим процент на болните с положителен декрементен отговор при стимулиране на n. facialis – 18(62.8%). Стимулирането на n. facialis при пациентите, при които липсва засягане на булбарната мускулатура, довежда до положителна миастенна реакция при 11 (37.9%) от тях.

Лечението на МГ включва три подхода - симптоматично, имуномодулиращо и хирургично лечение(30).

Всички пациенти в настоящето изследване са започнали лечението си първоначално със симптоматичния антихолинестеразен медикамент Пиридостигмин, дозиран според телесното тегло.

От 16 -те деца с очна форма на миастения, добър ефект от приложеното лечение с **Пиридостигмин** са имал 56.2% от децата. От тях пациентите с препубертетно начало на заболяването са 7/9 (77.7%), а тези с постпубертетно начало са 2/9 (22.2%). При 2/9 (22.2%) се постигна стабилна ремисия и в рамките на периода на проучването не са имали нови оплквания, а при 44.4% от децата при постигната ремисия и при направен опит за намаляване дозата на Пиридостигмин, се наблюдава възобновяване на изходната симптоматика, което се различава от данните в проучването на Morita et al., при което от всички пациенти лекувани с Пиридостигмин, 12.5% са имали пълна ремисия след 1 до 3 месеца от лечението, 18.7% са се подобрили, и 56.2% от децата са се влошили (214).

От пациентите постигнали добро клинично повлияване от лечението само с Пиридостигмин 57.1% са 2-ра степен по модифицираната скала на Osserman, 21.4% са 3-та степен и 21.4% са 4-та степен по Osserman. От направения анализ на данните се установява статистически значима връзка между тежестта на заболяването и ефекта от лечението с Пиридостигмин ($=0.045$). От получените резултати в нашето изследване се

вижда, че лечението с Пиридостигмин повлиява добре генерализираната мускулна слабост при 64 % и булбарната симптоматика при 61.1% от болните с ГМГ.

При анализиране на данните не се установява статистически значима корелация между формата на МГ и ефекта от лечение с Пиридостигмин ($p < 0.927$). Не се наблюдава статистически съществена разлика между терапевтичния ефект на Пиридостигмин върху птозата, диплопията и офталмоплегията при пациентите от двете групи болни – ОМГ и ГМГ.

Кортикостероиди се прилагат като първо средство на избор при пациенти, при които ефектът от самостоятелното приложение на антихолинестеразни средства или комбинацията им с тимектомия е незадоволителен (150, 157). При 31.2% от децата с очна форма и при 44.4% от децата с ГМГ наблюдавани от нас, се е наложило прилагане на кортикостероиден/и курсове. От анализа на данните не се установява статистически значима разлика между броя пациенти, лекувани с кортикостероиди в двете групи болни.

От пациентите с ГМГ, при които са прилагани КС, 8.3% от децата са с 2-ра степен на тежест на заболяването по модифицираната скала на Osserman, 75% са с 3-та степен и 17% са оценени като 4-та степен. В нашето изследване не установяваме статистическа корелация между необходимостта от лечение с КС и тежестта на заболяването при пациентите от групата на ГМ.

При 80% от пациентите с ОМГ и при 75% от тези с ГМГ, при които се е наложило провеждане на кортикостероиден/и курсове, установяваме **увеличени титри на anti-AChR-антителав** серума при диагностициране на заболяването, а едно от тях е с anti-MuSK антитеа. При 42% от децата, лекувани с КС, сме намерили наличие ТХ при изобразяващо изследване на гръдния кош. При анализа на данните, не установяваме статистически достоверна зависимост между титъра на антителата срещу AChR и наличието на ефект от лечението с КС.

Резултатите от нашето наблюдение показват статистически значима зависимост между титъра на антителата срещу AChR и продължителността на времевия период между поставяне на диагнозата и започване на лечението с КС (Spearman correlation, $p = 0.009$).

Добър терапевтичен ефект от проведеното лечение с КС установяваме при 50% от пациентите, което корелира с изнесените данни в литературата (139, 214). При 25% от пациентите се повлиява добре проксималната, булбарната и очевигателната симптоматика. При 17% от пациентите се съобщава за значително подобрене на

очедвигателната и булбарната мускулна сила, но със субективно усещане за проксимална мускулна слабост. От тях 83% са били със завишени титри на anti-AchR-Ab в серума. Не установяваме статистическа значима разлика в терапевтичния ефект от КС при пациентите от двете форми –ОМГ и ГМГ($p<0.570$).

Тимектомия: По литературни данни на тимектомия следва да се подлагат предимно болни с ГМГ и то с изразена булбарна симптоматика. Липсват достатъчни доказателства, че тимектомията намалява риска от прогресия на очната форма до генерализирана и не е индицирано да се прилага при чистата очна форма, освен при някои рефректерни случаи (155).

На 25% от нашите пациенти с ОМГ е приложен хирургично лечение, като при всичките заболяването е дебютирало в препубертетна възраст. Сред децата с ГМГ тимектомия е проведена при 28% от тях, като 42.8% са с препубертетно начало на заболяването, а при 57.1% заболяването е дебютирало в постпубертетна възраст. Според направените изчисления не намираме статистически значима разлика между броя пациенти с проведена тимектомия в двете групи болни. Предоперативно и 4-те деца (100%) с ОМГ са имали **завишени титри на анителата** срещу ацетилхолиновите репептори в серума. При децата с ГМГ, подложени на тимектомия, установяваме завишен титър на anti-AChR антитела при 85.7% от тях, а при едно от децата откриваме наличие на antiMuSK антитела.

От анализа на данните се вижда, че има статистическа зависимост между наличието на антитела в серума на пациентите и необходимостта от провеждане на тимектомия в групата на ОМГ, докато в групата на ГМГ такава зависимост не се установява. Направения анализ общо за всички пациенти с МГ, показва наличие на статистическа зависимост между провеждането на тимектоия и установяването на завишен титър на антителата срещу AChR в серума на болните.

В нашето изследване не установяваме корелация между повишения титър на антителата в серума на пациентите и времевия интервал от диагностицирането на пациентите до провеждането на тимектомията.

Според някои автори миастенната симптоматика след тимектомия се повлиява благоприятно в по-голяма степен при AChR серопозитивни пациенти (124), а не е препоръчителна при MuSK-позитивни пациенти, тъй като не са налице сигурни доказателства за ползата от интервенцията (175), което се потвърждава и в нашето изследване. Нашата пациентка с anti-Musk антитела в серума следоперативно е с персистиращи оплаквания от слабост на очедвигателната, булбарната и

генерализираната мускулатура, изискващи приложение на 4-кортикостероидни курса за проследявания период.

В съобщението на Morita и съавт. 50% от тимектомираните пациенти в детска възраст са имали подобрене след интервенцията, 25 % са имали влошаване, но по-леко всравнение с периода преди тимектомията (214).

При нашите тимектомирани пациенти с ОМГ, 75% имат клинично подобрене на очедвигателната симптоматика, продължавайки да приемат антихолинестеразен медикамент. При 50% от децата сме изследвали постоперативно титъра на антителата срещу ацетилхолиновия рецептор и установяваме понижаване на неговата стойност. Според някои автори преоперативната продължителност на заболяването повече от 12 месеца и постоперативното лечение с КС, са лош прогностичен фактор за постигане на стабилна клинична ремисия (66), което не се потвърждава при наблюдаваните от нас тимектомирани болни с ОМГ.

При едно (14.3%) от тимектомираните деца с ГМГ, постоперативно се възобновява миастенната симптоматика след коло 1 год., титърът на anti-AChR се е увеличил и се е наложило прилагане на два кортикостероидни курса след тимектомията. При две (28.6%) от децата постоперативно 2 год. след интервенцията пациентите са с добре компенсирана миастенна симптоматика и силно завишен титър на anti-Ach, сравнено с предоперативните им стойности. При 2 (28.6%) от децата не е изследван постоперативно титърът на антителата, но децата са значително клинично компенсирани, провеждайки лечение с Пиридостигмин. Общо 57% от тимектомираните пациенти с ГМГ претърпяват постоперативно клинична ремисия, което кореспондира с данните в литературата, съобщени от различни автори (139, 146, 215). Резулттите от нашето изследване се различават от данните, изнесени от DhallG. и съавт., според които 25 % от тимектомиранит деца са били асимптомни, без медикаменти в продължение на 59 мес. след тимектомията; 75% от пациенти са се влошили след тимектомията и са лекувани освен с пиридостигмин и с повишаващи се дози преднизон, след което са се подобрили клинично; при един от тях е прилагано лечение с цитотатици и интравенозен глобулин до достигане на ремисия 36 мес. след тимектомията. (85)

Дългосрочно проследяване и прогноза при пациентите с ЮМГ:

Според литературните данни спонтанна ремисия настъпва при 8% от очните форми и 27 % от генерализираните (35, 100), като се наблюдават по-често при пациентите в препубертетна възраст (31).

Vander и съавт. съобщава, че при всички пациенти лекувани с пиридостигмин, подобрене е наблюдавано при 100% от пациентите с ГМГ и 88% от пациентите с ОМГ (320). Тези данни се различават от получените резултати при нашите пациенти, при които се наблюдава добър терапевтичен отговор от лечение с Пиридостигмин при 56.2% от пациентите с ОМГ и при 51.8 % от децата с ГМГ.

Според съобщените от друг автор данни - 25.2% от пациентите с ЮМГ постигат стабилна клинична ремисия, 20.7 % достигат ремисия с прием на медикаменти, 45.2% се подобряват, 3.7% остават стабилни и 5.2% се влошават (65).

При 25.9% от нашите пациенти с ГМГ, заболяването МГ е дебютирало със засягане само на очедвигателните мускули и съответно са били диагностицирани като пациенти с ОМГ. При тези деца булбарната и проксимална мускулатура са засегнати на по-късен етап (до 2 год. от диагностицирането), когато е поставена диагноза ГМГ. Това означава, че пациентите с ОМГ изходно са били повече, но при 30.4% от тях заболяването прогресира до генерализирана форма. Тази процент е близък до съобщения от Нескман и съавт., които установяват, че 23% от болните в детска възраст с частична или пълна офталмоплегия развиват генерализирана форма на болестта (139). Други автори съобщават значително по-нисък процент на болните пациенти с ОМГ, при които заболяването прогресира до генерализирана форма (243, 331), а според Avari M. броят болни с очна симптоматика, при които миастенната симптоматика генерализирана е значително по-голям (38).

При наблюдаваните от нас болни с преход от ОМГ към ГМГ, 28.5% от децата са диагностицирани в препубертетна възраст, а 71.4% в постпубертетна възраст. От първоначално диагностицираните пациенти с ОМГ, 12.5% от тези с препубертетно и 71.4% от тези с постпубертетно начало на болестта претърпяват преход от ОМГ към ГМГ. От направения статистически анализ установяваме, че пациентите с очна симптоматика, при които заболяването прогресира до ГМГ са преобладаващо диагностицирани в постпубертетна възраст и само много малка част са с дебют на болестта в препубертетна възраст. Изнесените данни от други автори също показват, че прогресията на МГ от очна към генерализирана форма е по-честа при децата с постпубертетно начало на заболяването. В своето проучване Yun J. установява прогресия на заболяването от ОМГ към ГМГ при 14 % от пациентите в препубертетна възраст и при 53% от тези в постпубертетна възраст (331).

От наблюденията над нашите пациенти с преход от ОМГ към ГМГ, установяваме, че по-голяма част от тях развиват по-лека по тежест клинична картина

според скалата на Osserman – 57.1 % развиват втора степен, 28.5% трета степен и само 14.2% са оценени като четвърта степен на по-късен етап.

При 57.1% от пациентите с преход от ОМГ към ГМГ се установява при RNS наличие на **декрементен отговор**. От първоначално диагностицираните пациенти с ОМГ с установена миастенна реакция при ЕМГ, 40% развиват генерализирана форма на МГ. Данните от литературата потвърждават факта, че наличието на декрементен отговор при RNS е лош прогностичен фактор за прогресия на заболяването към ГМГ(139, 320, 331).

Само при 29% деца с наблюдаван преход от ОМГ към ГМГ, установяваме наличие на **повишен титър на antiAChR-антитела** в серума.

При всичките пациенти с наблюдаван преход от ОМГ към ГМГ е прилагано лечение само с антихолинестеразен медикамент.

При анализиране на данните се вижда, че не се наблюдава статистически значима корелация между прогресията на заболяването от ОМГ към ГМГ и пола на болните, наличието на тимусна хиперплазия и добрия терапевтичен отговор при лечение с Калимин.

2. Конгенитален миастенен синдром:

КМС са генетично и фенотипно хетерогенна група от редки наследствени заболявания, засягащи нервно-мускулното предаване. При тези заболявания се променя структурата на ацетилхолиновия рецептор, моторната плочка или намалява ацетилхолиновата синтеза и освобождаване(89, 90)

В зависимост от локализацията на дефектния протеин в невро-мускулния синапс, Harper и Engel различават няколко форми на конгениталните миастенни синдроми - пресинаптични, синаптични, асоциирани с базалната ламина и постсинаптични форми (135).

В нашето изследване с КМС са общо 28 деца, като от тях момичета са 53.6 %, а момчетата 46.4%. Сред тях има двойка брат и сестра, а сред момчетата има двама еднородни близници. От тях 1 (3%) от децата е със засягане само на очевдигателните мускули – очна форма на КМС, а останалите 27 деца имат генерализирана мускулна слабост (97 %).

Клиничната картина при конгениталните миастенни синдроми е доста хетерогенна (105, 271, 295). Политературни данни офталмоплегията с птоза на клепачите е най-ранна и честа проява при всички пациенти, докато булбарната и генерализираната мускулна слабост могат да се проявят в различна степен при

отделните пациенти (216). В нашето проучване този факт се потвърждава – 100% от пациентите имат очедвигателни нарушения, последвани от генерализирана мускулна слабост на проксималната мускулатура на тялото и крайниците при 89% от пациентите, булбарна симптоматика е налице при 69% от болните, а 25% от пациентите имат слабост на лицевата мускулатура с миопатен фациес. Пациентите с булбарна симптоматика са 57.9% и са на възраст до 12 год., а 42.1% са на възраст над 12 год. При пациентите, при които се наблюдава генерализирана слабост на проксималната мускулатура преобладават тези на възраст до 12 год.-60%, спрямо тези на възраст над 12 години - 40%. Това потвърждава тенденцията, описана от Гергелчева и съавт, булбарната и проксималната слабост да намаляват с възрастта на пациентите. При 24% от пациентите, наблюдавани от нас, се установяват данни за по-чести белодробни инфекции, което би могло да се обясни със засягането на дихателната мускулатура, което съвпада с данните изнесени от Гергелчева и съавт (3).

При 17% от децата с КМС е констатирано наличие на миопатен синдром, най-вероятно вторичен – с лумбална хиперлордоза, тенденция за „патешка походка“, изпръвяне от клекнало положение с опора, изпръвяне от легнало положение със завъртане на тялото. В литературата също са описани случаи на „пояс-крайник“ миастения(127, 132, 225).

При конгениталните миастенни синдроми (КМС), първите симптоми се изявяват, обикновено скоро след раждането, най-често в първите 2 години от живота. По-рядко началото на заболяването е във втората или третата декада от живота (4, 53, 82, 206).

В нашето проучване с дебют на заболяването още при раждането са 69% от децата, като при 75% от децата при раждането са установени анамнестични данни за очедвигателни нарушения и дисфония, а при 17% са били налице гълтателни нарушения. При други 17% от децата в анамнезата се съобщава за развитие на дихателна недостатъчност при раждането. Според литературни данни дихателна недостатъчност с внезапна апнея и цианоза са чести находки при новородени с КМС, а изявата на стридор в ранна детска възраст може да бъде важна индикация за определени подтипове на КМС (160).

При 31% от децата, наблюдавани от нас, заболяването се е проявило клинично на **по-късен етап** – при 17% от тях клиничните симптоми са започнали няколко **месеца** след раждането, при едно от децата заболяването е започнало след 2-годишна възраст със слабост на очедвигателната, булбарната и проксималната мускулатура, а при друго

заболяването е дебютирало след 3 год. възраст с очедвигателни нарушения, а към 5 год. възраст към клиничната картина са се добавили и симптоми от страна на булбарната и проксималната мускулатура. При останалите деца анамнестичните данни за дебюта на заболяването са неточни и противоречиви.

Резултати от проведени изследвания:

В нашето изследване при всички деца е проведена репетитивна нервна стимулация при ниски честоти и е установен положителен **миастенен отговор** при 79% от децата в т.ч. и детето, което е само с очедвигателни нарушения. При 55% от децата липсва миастенна реакция при стимулация на n. ulnaris и n. medianus, но се установява декремент на моторния отговор при стимулация на n. facialis. Това би могло да се използва при определяне на последователността на стимулиране на нервите при ЕМГ изследване на деца с КМС, като се започне от стимулиране на n. facialis.

Генетично изследване: При всички деца е проведено **генетично изследване**, като при 26 от децата е установена хомозиготна мутация 1267 delG векзон 12 на RFLP-CHRNE гена, отговорен за ϵ - субединицата на ацетилхолиновия рецептор. Тази мутация се унаследява рецесивно и е най-честата причина за изява на КМС (71, 233). Мутацията в 1267delG в екзон 12 в ϵ -субединицата на ацетилхолиновия рецептор е най-често установената като причина за конгенитален миастенен синдром у фамилни и спорадични случаи от ромския етнос в Юго-Източна Европа (21, 154, 202, 213). Croxson и сътр. идентифицират същата мутация при 5 несвързани пациенти от различни географски райони като Пакистан, Индия, Египет и Гърция (83).

Описаните в България от Търнев и съавт. 71 български роми от 37 несвързани фамилии са носители на същата генна мутация и не показват разлика в клиничното протичане в сравнение със съобщените преди това случаи, както и с пациентите, наблюдавани от нас (15). Заболяването започва непосредствено след раждането, с птоза и външна офталмоплегия, патологична булбарна и проксимална мускулна уморяемост с денонощна динамика и засилваща се при физически усилия. Симптоматиката частично се повлиява от антихолинестеразна терапия.

При проучване на Richard и съавт. върху 23 фамилии с ранно начало на КМС с произход от Тунис, Алжир, Мароко и Либия, при 14 фамилии също се идентифицира мутация ϵ 1293insG в CHRNE-ген за епсилон-субединицата на ацетилхолиновия рецептор (269), с относително хомогенна експресия, без изява на животозастрашаващи състояния, със сравнително стабилен курс на протичане на заболяването, при добър отговор на лечение с холинестеразни инхибитори.

При 2 от децата от нашето проучване, които са еднояйчни близнаци от български етнически произход, е верифициран нов генен дефект. Децата са носители на две хетерозиготни мутации, унаследени от майката и бащата. Едната мутация е CHRNE 1259 del 23, водеща до смяна на рамката на четене и липса на функционални рецептори, а другата е CHRNE Q 140 X, водеща до stop codon и непълно завършване на транслацията и в резултат на това липса на функционален протеин. Тези мутации до този момента не са откривани при пациентите в България от ромски произход. При тези пациенти липсват данни за фамилност.

Лечение на КМС

Всички деца, наблюдавани от нас са лекувани с антихолинестеразен медикамент. При 55% от тях сме установили много добър терапевтичен отговор - подобрение на очедвигателната, булбарната и проксималната мускулна слабост. При всички 27 деца с генерализирано засягане, Пиридостигминът има добър ефект върху проксималната слабост. При 48.1% от децата при лечение с Калимин се отчита успоредно с доброто повлияване на слабостта на проксималната мускулатура и повлияване на булбарната симптоматика.

Установяваме, че очедвигателните нарушения при болните с КМС се повлияват трудно от лечение с Пиридостигмин, като офталмоплегията остава да персистира - 50% от децата имат трудно повлияване на офталмоплегията в хоризонтална посока, а при 60.7% от децата, въпреки лечението персистира офталмоплегията във вертикална посока. Недостатъчен ефект на Пиридостигмин върху птозата се наблюдава при 14.3% от децата. При 2 от децата е установен недостатъчен ефект от лечението с Пиридостигмин, дължащ се на несъдействие на пациентите.

При 19 от децата се е наложило провеждане на повече от една хоспитализация в клиниката, поради влошаване или персистиране на симптоматиката.

ИЗВОДИ

1. Установява статистически значима разлика по отношение на възрастовия дебют на заболяването в групата на болните с ОМГ и ГМГ - при пациентите с ОМГ преобладават тези с дебют на заболяването в препубертетна възраст, а при пациентите с ГМГ заболяването повечето са изявило първите симптоми в постпубертетна възраст.
2. В групата на пациентите с ГМГ се установява висока степен на корелация между тежестта на клиничната картина според скалата на Osserman и наличието на положителна миастенна реакция. При болните с ГМГ се установява по-често наличие на положителен декрементен отговор при стимулация на *n. facialis* (*m. nasalis* и *m. orbic. oculi*). и *n. accessories, m. trapezius*, за разлика от пациентите с ОМГ. Не установяваме обаче статистически достоверна разлика в двете групи по отношение на наличието на положителна миастенна реакция при стимулирането на по-дистално разположени нерви като *n. ulnaris, m. abd. dig. minimi* и *n. medianus m. abd. poll. brev.*
3. Не се наблюдава статистически значима разлика между пациентите с ОМГ и ГМГ по отношение на наличието на ТХ.
4. В групата на пациентите с ГМГ е по-голяма честотата на пациентите със завишени стойности на титъра на anti-AchR-антитела. При децата в постпубертетна възраст се наблюдава по-често завишен титър на антителата, спрямо тези в препубертетна. Пациентите с по-висока степен по скалата на Osserman също имат по-често завишен титър на антителата, както и пациентите с ТХ.
5. Наличието на добър терапевтичен отговор от лечението с Пиридостигмин зависи от тежестта на заболяването.
6. Не се установява статистически значима разлика между броя пациенти, които са лекувани с кортикостероиди в двете групи болни – с ОМГ и ГМГ, както и ефекта от лечението с КС при пациентите в тези групи. Не се наблюдава статистическа зависимост между титъра на anti-AChR-Ab и наличието на ефект от лечението с КС. Времевият период от дебюта на заболяването до стартирането на терапията с КС зависи от наличието на anti-AChR-Ab, но не и от абсолютната стойност на титъра.
7. В групата на пациентите с ОМГ се наблюдава корелация между наличието на anti-AChR-ab и необходимостта от провеждане на тимектомия, а в групата на ГМГ

липсва такава зависимост. Няма корелация между титъра на антителата в серума на болните и времевия период от диагностицирането на заболяването до провеждането на тимектомията.

8. Голям процент от първоначално диагностицираните деца с ОМГ в постпубертетна възраст, до 2 год. от заболяването си преминават в ГМГ, за разлика от пациентите с ОМГ, дебютирали в препубертетна възраст. Пациентите с ОМГ, при които симптоматиката генерализира, развиват по-лека по тежест клинична картина на заболяването. Прогресията на заболяването от ОМГ към ГМГ не зависи от пола на болните, наличието на тимусна хиперплазия и добрия терапевтичен отговор при лечение с Калимин.
9. При КМС заболяването дебютира след раждането или скоро след това с очедвигателни нарушения, булбарна симптоматика и генерализирана мускулна слабост. Заболяването не прогресира във времето.
10. Най-често се установява хомозиготна мутация 1267 delG в екзон 12 на RFLP–CHRNE гена, при всички пациенти от ромски произход. При двама братя с български етнически произход се установяват две нови мутации, които не са съобщавани до сега в литературата - CHRNE 1259 del 23 и CHRNE Q 140 X.
11. Лечението с Пиридостигмин при пациентите с КМС подобрява в най-голяма степен проксималната мускулна слабост, следвана от булбарната слабост и в най-малка степен повлиява очедвигателните нарушения.

ПРИНОСИ

Научно-теоретични

1. За първи път в България е проведено комплексно изследване на пациентите с миастения в детска възраст като е направен анализ на разпределението на пациентите според пола, етиологията на заболяването, възрастовото начало, клиничното протичане и еволюцията на заболяването.
2. Описани са пациенти с миопатен синдром при ЮМГ, корелиращ с високите стойности на -AChR-Ab в серума.
3. Описани са две нови мутации, отговорни за изявата на КМС при пациенти от български произход.

Научно-практически: .

1. Изследвана е корелацията между тежестта на клиничната картина, наличието на ТХ и установяването на anti-AChR-Ab в серума на пациентите с ЮМГ.
2. Потвърдена е ролята на ЕМГ изследването при поставянето на диагнозата миастения в детска възраст.
3. Анализирани са терапевтичните подходи при пациентите с ЮМГ, както и ролята на антителата в серума като маркер за оценка на ефекта от терапията след тимектомия.

ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

ПУБЛИКАЦИИ В СПИСАНИЯ

1. **Асенова, А.** Миастения в детска възраст- клинични форми. Педиатрия 2010; 50 (1) 11-15.
2. **Асенова, А., П.Димова, В.Божинава** и съавт. Конгенитален миастенен синдром при еднотайчни близнаци с две мутации в епсилон-субединицата на гена на ацетилхолиновия рецептор. Педиатрия 2010; 50 (1) 33-36.
3. **Асенова, А., В.Божинава, Г. Кирилов.** Антитела срещу ацетилхолиновия рецептор при деца с миастения гравис като маркер за оценка на тежестта на заболяването и ефекта от терапията. Педиатрия 2010; 50 (2) 30-32.
4. **Асенова, А., В. Божинава, А. Шокова.** Представяне на две деца с ювенилна миастения гравис и миопатен синдром. Педиатрия 2017; 57 (3): 19-22.
5. **Асенова, А., В. Божинава, А. Шокова.** Миопатен синдром при пациенти с миастения гравис в детска възраст. Двигателни нарушения 2017; 14 (1): 31-38.
6. **Асенова А., В. Божинава, И. Александрова.** Ювенилна миастения гравис – патогенеза, епидемиология и клинично протичане (I Част). Българска неврология, 2018, 19 (1): 11-15.
7. **Asenova A., V. Wojinova.** Juvenile myasthenia gravis – clinical course and serologic tests. Comptes rendus de l'Académie bulgare des Sciences. Under review.

НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ

1. **Assenova A.** Myasthenia and myasthenic syndromes in childhood - clinical peculiarities and prognosis. . In: Third Eastern European March prognosis. . In: Third Eastern European Conference on Rare Disease and Orphan Drugs. „Rare diseases- prevention, diagnosis, treatment. 1-2 March 2008, Plovdiv, Bulgaria. Proceedings, Poster №33, p. 37-38.

2. Dimova P., V. Mihaylova, V. Bojinova, **A. Assenova**, A. Jordanova, J. S. Müller, A. Abicht, H. Lochmüller. Congenital myasthenic syndrome in two siblings with two mutations in epsilon subunit gene of the acetylcholine receptor. In: Third Eastern European Conference on Rare Disease and Orphan Drugs. „Rare diseases- prevention, diagnosis, treatment. 1-2 March 2008, Plovdiv, Bulgaria. Proceedings, Poster №15, p.29.
3. **Асенова А.,**В.Божинава. Характеристика на миастенията в детската възраст. Национална конференция по детска неврология, психиатрия и психология на развитието. София, 26-28 октомври 2006. Програма и резюмета, с.35-36.
4. **Асенова А.,**В.Божинава. Клинични форми на миастенията в детската възраст Юбилеен конгрес по неврология с международно участие, 7-9 юни 2007, София, НДК. Програма и резюмета, с. 131.
5. **Асенова, А.,** В. Божинава. Антителата срещу ацетилхолиновия рецептор при деца с миастения гравис като маркер за оценка на тежестта на заболяването и ефекта от терапията. Национален конгрес по неврология с международно участие, 14-16 май 2009, НДК, София. Програма и резюмета, с. 93.
6. **Асенова А.,** В. Божинава, Н. Топалов. Ювенилна миастения гравис – клинични форми, диагностициране и серологични изследвания. Национален конгрес по неврология с международно участие, 17-20 май 2018, Златни пясъци, „Интернационал“. Програма и резюмета, с. 53.
7. **Асенова А.,** В. Божинава, А. Шокова. Миопатен синдром при пациенти с миастения гравис в детска възраст. Национален конгрес по неврология с международно участие, 17-20 май 2018, Златни пясъци, „Интернационал“. Програма и резюмета, с. 53-54.

УЧАСТИЯ В ПРОЕКТИ,

СВЪРЗАНИ С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД:

1. Конкурс „Млад изследовател -2008. Проект № 6-Д/2008. Тема на проекта: Антителата срещу ацетилхолиновия рецептор при деца с миастения гравис като маркер за оценка на тежестта на заболяването и ефекта от терапията.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белопитова, Л., В. Божинова, Н. Килимов. Преходен миастенен синдром и тимусна хиперплазия при дете с варицела. *Педиатрия*, 1990, 29,(4), 103-107.
2. Бориславова, В., Чернинкова, С., Търнев, И. Невроофтлмологични симптоми и имунологична находка при болни с миастения гравис. *Българска неврология*, 2013; 14 (1), 19-25.
3. Гергелчева, В., Литвиненко, И., Чернинкова, С, Божинова, В., Михайлова., Ишпекова Б., Ангелова, Л., Иванов, И., Димова, П., Оскар, А., Йорданова, А., Емар, Б., Енгел, А., Локмюлер, Х., Калайджиева, Л., Търнев, И. Конгенитален миастенен синдром тип Ia (фамилна инфантилна миастения) при българските роми. *Българска Неврология*, 2007, 5, 242-245.
4. Гергелчева, В, Търнев, И. Конгенитални миастенни синдроми. *Неврологична и психиатрична практика*, 2007, 1, 2-5.
5. Григорова, О., С. Ванева, С.Чернинкова. Очна миастения. *Българска неврология, психиатрия и неврохирургия*, 2002, 1, 18-22.
6. Кастрева, К., Създаване и развитие на регистри за наследствени невромускулни заболявания в България. Дисертация, София, 2018, 164-166.
7. Килимов, Н., Белопитова, Л., Божинова, В. Върху клиничното протичане на *myasthenia gravis* в детската възраст. *Педиатрия*, 1990, 29, (2), 54 - 61.
8. Ишпекова, Б, Миланов, И., Христова, А., Клинична електомиография. Методи за изследване на нервно-мускулното предаване: джитър и репетитивна нервна стимулация. София, Унисон арт, 1, 2003, 329-364.
9. Йорданов, Д. Мястото на тимектомията в комплексното лечение на миастения гравис. Канд. дис. София, 1997.
10. Литвиненко, И. Миастения в детска възраст. *Мединфо*, 2011 (8);
11. Миланов, И. и съавт. Учебник по неврология В: Заболявания на нервно-мускулното предаване. Медицина и физкултура, 2007 :538-543
12. Миланов, И. и съавт. Учебник по неврология В: Заболявания на нервно-мускулното предаване. Медицина и физкултура, 2012 : 792-800.
13. Миланова, М., Христов, Я., Ваврек, Е., Цанкова, Ц. Интензивно лечение на миастения гравис. *Българска неврология* 2012; 12(2): 156-161.
14. Стаменова, П., Миланова, М., Герасимов, Б., Спешни състояния при нервно-мускулните заболявания. В: Диагностика и поведение при спешните състояния в неврологията. София, Университетско издателство "Св. Климент Охридски". 1997, 313-333.

15. Търнев, И., В. Гергелчева, И. Литвиненко, В. Божинова, Б. Ишпекова, П. Димова, И.Иванов, С.Чернинкова, Б. Емар, А.Енгел, Х. Локмюлер, Л. Калайджиева. Конгенитален миастенен синдром тип Ia - клинично фенотипизиране и генетична епидемиология. Педиатрия, 2005, 3, 17-20.
16. Търнев, И. Дескриптивно епидемиологично проучване на наследствените невромускулни заболявания в България. Двигателни нарушения, 2005, 2, 26-31.
17. Чернинкова, С., В. Гергелчева, И.Литвиненко, В.Бозинова, И.Иванов, А.Оскар, В.Михайлова, Х.Локмюлер, Ив. Търнев. Очедвигателни нарушения при болни с конгенитален миастенен синдром тип Ia. Български офталмологичен преглед, 2006, 3, 6-10.
18. Янчева, С. Неврология. Клинична неврология. Том2. Заболявания на нервно-мускулното предаване. Миастения гравис. ИК“Знание“. 2000, 179-183.
19. Aarli , J., Titin, thymoma, and myasthenia gravis. Arch. Neurol, .58, 2001, 6: 869-70.
20. Abicht, A., Stucka, R., Karcagi, V., Herczegfalvi, A., Horvath, R., Mortier, W., Schara, U., Ramaekers. V., Jost, W., Brunner, J., Janssen, G., Seidel, U., Schlotter, B., Muller-Felber, W., Pongratz, D., Rudel, R., Lockmuller, H. A common mutation (epsilon1267delG) in congenital myasthenic patients of Gypsy ethnic origin. Neurology, 1999, 53(7), 1564-9.
21. Abicht, A, Dusl, M., Gallenmüller, C., Guerguelcheva, V., Schara, U., Della, Marina A, Wibbeler, E., Almaras, S., Mihaylova, V., von der Hagen, M., Huebner, A., Chaouch, A., Müller, J., Lochmüller, H. Congenital myasthenic syndromes: achievements and limitations of phenotype-guided gene-after-gene sequencing in diagnostic practice: a study of 680 patients. Hum. Mut. 2012 , 33(10), 1474-84.
22. Abicht, A., Müller, J., Lochmüller, H., Congenital myasthenic syndromes. Curr Neurol. Neurosc. Rep. 2012, 12, 92-101.
23. Adams, C, Theodorescu, D., Murphy EG, Shandling B. Thymectomy in juvenile myasthenia gravis. J. Child Neurol 1990; 5(3): 215-218
24. Afifi, A., Bell W., Tests for yuvenile myasthenia gravis; Comparative diagnostic yield and prediction of out come J Child Neurol, 1993; 8: 403-411.
25. Allison, A., Eugui E., “Purine metabolism and immunosuppressive effects of mycophenolate mofetil (MMF),” Clinical Transplantation, 1996; 10(1): 77-84.
26. Allbers, J., et al. Abnormal neuromuscular transmission in infantile myasthenic syndrome. Ann Neurol, 1984; 16:28-34.
27. Anderson, J.A., Ng J., Bowe, C., McDonald, C., Richman, D., Wollmann, R., Maselli, R.. Variable phenotypes associated with mutations in DOK7, Muscle Nerve. 2008; 37 : 448 -56.
28. Andrews, P, Massey, J, Howard, J, Sanders, D. Race, sex and puberty influence onset, severity, an outcome in juvenile myasthenia gravis. Neurology, 1994, 44 (7): 1208-1214.

29. Andrews, P., Massey, J., Sanders, D.. Acetylcholine receptor antibodies in juvenile myasthenia gravis. *Neurology*, 1993; 43:977-998.
30. Andrews, P. A treatment algorithm for autoimmune myasthenia gravis in childhood. *Ann N Y Acad Sci*, 1998; 841: 789-802
31. Andrews, P: Autoimmune myasthenia gravis in childhood. *Semin Neurol*, 2004, 24: 101-110.
32. Anlar, B, Kuruodoglu, R, Varli, K, Renda, Y. Achetylcholine receptor antibodies and single-fiber EMG in first –degree relatives of children with myasthenia gravis. *Neuropediatrics*, 1995; 26 (6): 335-336.
33. Anlar, B, Şenbil, N, Köse, G, Değerliyurt A. Serological follow-up in juvenile myasthenia: clinical and acetylcholine receptor antibody status of patients followed for at least 2 years. *Neuromuscul Disord*, 2005; 15:355-357.
34. Anlar,B. Generalized juvenile myasthenia. *Neuropediatrics*, 2006; 26 (1): 100-112
35. Anlar, B., Yuilmaz, V., Saruhan-Direskeneli, G. Long remission in muscle specific kinase antibody-positive juvenile myasthenia gravis. *Pediatr Neurol*, 2006; 40(6):455-46
36. Ashraf, V, Taly, A, Veerendrakumar M, Rao S. Myastheniagravis in children: longitudinal study. *Acta Neurol Scand.*, 2006; 114(2): 119-123
37. Aurangzeb, S, Tariq, M, Irshad, M, et al. Relationship betweenAnti-Acetylcholine Receptor Antibody Titres. *J Pak Med Assoc*, 59, 2009, 5: 290-92.
38. Avari, M., K. Kleinsteuber, C. Heresi. Pediatric myasthenia gravis (MG), not very different from adult presentation. *Neurological sciences*, 2015; 352(1): 329-334.
39. Badurska, B., Ryniewicz, B., Kowalski, J. Epileptic seizures in children with myasthenia gravis. *J.Neurol. Neurochir Pol.*,1991; 25 (3): 326-331.
40. Balandina, A., Lecart, S., Dartevelle, P., Saoudi, A., Berrih-Aknin, S. 2005. Functional defect of regulatory CD4(+)CD25+ T cells in the thymus of patients with autoimmune myasthenia gravis. *Blood*. 105:735-74.
41. Basiri, K, Belaya, K, Liu, WW, Maxwell, S, Sedghi, M, Beeson, D. Clinical features in a large Iranian family with a limb-girdle congenital myasthenic syndrome due to a mutation in DPAGT1. *Neuromuscul Disord.*, 2013;23:469–72.
42. Beeson, D., Brydson, M., Betty, M., Jeremiah, S., Povey, S., Vincent, A., Newsom-Davis, J. Primary structure of the human muscle acetylcho-line receptor: cDNA cloning of the gamma and epsilon subunits, *Eur. J. Biochem.*1993, 215 : 229 -238.
43. Beeson, D, Hantai, D, Lochmuller, H, Engel, AG. Congenital myasthenic syndromes, *Neuromuscul Disord*2005,15:498–512.
44. Beeson D, Higuchi O, Palace J, Cossins J, Spearman H, Maxwell S, Newsom-Davis J, Burke G, Fawcett P, Motomura M, Müller JS, Lochmüller H, Slater C, Vincent A, Yamanashi Y. Dok-7 mutations underlie a neuromuscular junction synaptopathy. 2006 (8):313-1975.

45. Beeson, D., Hantai, D., Lochmuller, H., and Engel, A.G. 126th International Workshop: congenital myasthenic syndromes, 24–26 September 2004, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 2005; 15: 498–512.
46. Belaya, K, Finlayson, S, Cossins, J, Liu, WW, Maxwell, S, Palace, J, Beeson, D. Identification of DPAGT1 as a new gene in which mutations cause a congenital myasthenic syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2012a;1275:29–35.
47. Belaya, K, Finlayson, S, Slater, CR, Cossins, J, Liu, WW, Maxwell, S, McGowan, SJ, Maslau, S, Twigg, SR, Walls, TJ, Pascual, Pascual, SI, Palace, J, Beeson D. Mutations in DPAGT1 cause a limb-girdle congenital myasthenic syndrome with tubular aggregates. *Am J Hum Genet.* 2012b;91:193–201.
48. Belaya, K, Rodríguez Cruz, PM, Liu, WW, Maxwell, S, McGowan, S, Farrugia, ME, Petty, R, Walls, TJ, Sedghi, M, Basiri, K, Yue, WW, Sarkozy, A, Bertoli, M, Pitt, M, Kennett, R, Schaefer, A, Bushby, K, Parton, M, Lochmüller, H, Palace, J, Muntoni, F, Beeson, D. Mutations in GMPPB cause congenital myasthenic syndrome and bridge myasthenic disorders with dystroglycanopathies. *Brai.* 2015;138:2493–504.
49. Ben, A, Petit, F, Alexandri, N, Gaudon, K, Bauché, S, Rouche, A, Gras, D, Fournier, E, Koenig, J, Stojkovic, T, Lacour, A, Petiot, P, Zagnoli, F, Viollet, L, Pellegrini, N, Orlikowski, D, Lazaro, L, Ferrer, X, Stoltenburg, G, Paturneau-Jouas, M, Hentati, F, Fardeau, M, Sternberg, D, Hantai, D, Richard, P, Eymard, B. Phenotype genotype analysis in 15 patients presenting a congenital myasthenic syndrome due to mutations in DOK7. *J Neurol.* 2010;257:754–66.
50. Bessinger, UA, Toyka, KV, Hömberg, M, Heininger, K, Hohlfeld, R, Fateh, Moghadam. A. Myasthenia gravis: long term correlation of binding and bunagarotoxin blocking antibodies against acetylcholine receptors with changes in disease severity. *Neurology.* 1983; 33(10)1316-1321.
51. Brett, EM, Lake, BD. Neuromuscular disorders. I. Primary muscular disease and anterior horn cell disorders. In: Brett EM, ed. *Pediatric Neurology*, 1997; (3) 51-118.
52. Brwonlow, S, Webster, R et al Acetylcholene receptor delta subunit mutations underlie a fast channel myasthenic syndrome and arthrogryposis multiplex congenital. *Clin Invest.* 2001; 108(1):125-130.
53. Burke, G, Cossins, J, Maxwell, S, Robb, S, Nicolle, M, Vincent, A, Newsom-Davis, J, Palace, J, Beeson, D. Distinct phenotypes of congenital acetylcholine receptor deficiency. *Neuromuscul Disord.* 2004; (14) : 356–64.
54. Burke, G, Cossins, J, Maxwell, S, Owens, G, Vincent, A, Robb, S, Nicolle, M, Hilton-Jones, D, Newsom-Davis, J, Palace, J, Beeson, D. Rapsyn mutations in hereditary myasthenia: distinct early- and late-onset phenotypes. *Neurology.* 2003;61(6):826–828.

55. Burke, G, Hiscock, A, Klein, A, Niks, EH, Main, M, Manzur, AY, Ng J, de Vile,C, Muntoni F, Beeson, D, Robb, S. Salbutamol benefits children with congenital myasthenic syndrome due to DOK7 mutations. *Neuromuscul Disord*, 2013;23:170–5.
56. Byring, RF, Pihko, H, Tsujino, A, Shen, XM, Gustafsson, B, Hackman, P, Ohno, K, Engel, AG, Udd, B. Congenital myasthenic syndrome associated with episodic apnea and sudden infant death. *Neuromuscul Disord*, 2002;12:548–53.
57. Carr, A, Cardwell, C, McCarron, P, McConville, J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol*, 2010;10:46.
58. Cavalcante, P, Le Panse, R, Berrih-Aknin, S, et al. The thymus in myasthenia gravis: Site of "innate autoimmunity". *Muscle and Nerve*, 44, 2011, 4: 467-84.
59. Cavalcante, P, Bernasconi, P, Mantegazza, R. Autoimmune mechanisms in myasthenia gravis. *Current opinion in neurology*, 25,2012, 5: 621-9.
60. Cea, G, Benatar, M, Verdugo, RJ, Salinas, RA. Thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013;10:CD008111.
61. Chambers, M. R, Forrester, S, Gray, R, Tapper J, Trotman, H. Myasthenia gravis in Jamaican children: a 12-year institutional review. *Paediatr Int Child Health.*, 2012, 32(1):47-50.
62. Chaouch, A, Beeson, D, Hantaï, D, Lochmüller, H. 186th ENMC International Workshop: Congenital myasthenic syndromes 24-26 June 2011, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.*, 2012a;22:566–76.
63. Chaouch, A, Müller, JS, Guergueltcheva, V, Dusl, M, Schara, U, Rakocević-Stojanović, V, Lindberg, C, , RH, Werneck, LC, Colomer, J, Nascimento, A, , JJ, Muelas N, Argov, Z, Abicht, A, Lochmüller, H. A retrospective clinical study of the treatment of slow-channel congenital myasthenic syndrome. *J Neurol*, 2012b;259:474–81.
64. Chaouch, A, Porcelli, V, Cox, D, Edvardson, S, Scarcia, P, De Grassi, A, Pierri , CL, Cossins, J, Laval, SH, Griffin, H, Müller, JS, Evangelista, T, Töpf, A, Abicht, A, Huebner, A, von der Hagen, M, Bushby, K, Straub, V, Horvath, R, Elpeleg, O, Palace, J, Senderek, J, Beeson, D, Palmieri, L, Lochmüller, H. Mutations in the mitochondrial citrate carrier SLC25A1 are associated with impaired neuromuscular transmission. *J Neuromuscul Dis.*, 2014;1:75–90.
65. Chao, Cheng., Z. Liu, F. Xu. Clinical outcome of Juvenile myasthenia gravis after extended transternal thymectomy in a Chinese cohort. *The annals of thoracic surgery* 2013; 95(3):1035-1041.
66. Chen, W, Chiu, H, Hseih, R. Association of HLA-Bw46DR9 combination with juvenile myasthenia gravis in Chinese. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1993; 56 (4) 382-385.
67. Chevessier, F, Faraut, B, Ravel-Chapuis, A, Richard, P, Gaudon, K, Bauche, S, Prioleau, C, Herbst, R, Goillot, E, Ioos, C, Azulay, JP, Attarian, S, Leroy, JP, Fournier, E, Legay, C, Schaeffer, L, Koenig, J, Fardeau, M, Eymard, B, Pouget, J, Hantai, D. MUSK, a new

- target for mutations causing congenital myasthenic syndrome. *Hum Mol Genet*, 2004;13(32): 29–40.
68. Chiang, L, Darras, B, Kang, P. Juvenile myasthenia gravis. *Muscle Nerve*, 2009; 39 (4): 423-431.
 69. Chiu, HC, Vincent, A, Newsom-Davis, J, Hsieh, KH, Hung, T. Myasthenia gravis: population differences in disease expression and acetylcholine receptor antibody titers between Chinese and Caucasians. *Neurology*, 1987; 37 (12) 1854-1857
 70. Christensen, P, Jensen, T, Tsiropoulos, I , et al. Associated autoimmune diseases in myasthenia gravis. A population-based study. *Acta Neurol Scand* 1995; 91 (3) 192-195
 71. Christodoulou, K., M. Tsings, et all. Mapping of the familial infantile myasthenia(congenital myasthenic syndrome type 1a) gene to chromosome 17p with evidence of genetic homogeneity. *Human Molecular Genetics*, 1997; 6(4): 635-640.
 72. Cikes, N, Momoi, MY, Williams, CL, et al. Striational autoantibodies: quantitative detection by enzyme immunoassay in myasthenia gravis, thymoma, and recipients of D-penicillamine or allogeneic bone marrow. *Mayo Clinic Proceedings*, 1988;63(5):474–481.
 73. Cohen-Haguenaer, O., Barton, P.J., Buonanno, A., Cong, N.V., Masset, M., De Tand, M.F., Merlie, J., Frezal, J. Localization of the acetylcholine receptor gamma subunit gene to human chromosome 2q32-qter , *Cytogenet. Cell. Genet.*, 1989 , 52 : 124-127.
 74. Colomer, J, Mller, J, Vernet ,A, et al. Long-term improvement of slow-channel congenital myasthenic syndrome with fluoxetine. *Neuromuscul Disord*, 2006;16:329-333.
 75. Conti-Fine,B, Milani, M, Kaminski, H. Myasthenia gravis: past present, and future. *J Clin Invest*,116, 2006, 11: 2843-54.
 76. Conti-Fine, B, Milani, M, Wang, W. CD4+ T Cells and Cy-tokines in the Pathogenesis of Acquired Myasthenia Gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences*,2008, 1132, 193-20
 77. Costa,J., Evangelista,T., Conceicao,I., deCarvalho,M. Repetitive nerve stimulation in myasthenia gravis –relative sensitivity of different muscles. *Clin. Neurophysiol*, 2004; 115 (12): 2776-82.
 78. Cossins, J, Belaya, K, Hicks, D, Salih, MA, Finlayson, S, Carboni,N, Liu, WW, Maxwell, S, Zoltowska, K, Farsani, GT, Laval, S, Seidhamed, MZ., WGS500 Consortium. Donnelly P, Bentley, D, McGowan, SJ, Müller, J, Palace, J, Lochmüller, H, Beeson, D. Congenital myasthenic syndromes due to mutations in ALG2 and ALG14. *Brain*, 2013;136:944–56.
 79. Cossins, J, Burke, G, Maxwell, S, Spearman, H, Man, S, Kuks, J, Vincent, A, Palace, J, Fuhrer, C, Beeson, D. Diverse molecular mechanisms involved in AChR deficiency due to rapsyn mutations. *Brain*, 2006;129:2773–83.
 80. Croxen, R, Hatton, C, Shelley, C, Brydson, M, Chauplannaz, G, Oosterhuis, H, Vincent, A, Newsom-Davis, J, Colquhoun, D, Beeson, D. Recessive inheritance and variable

- penetrance of slow-channel congenital myasthenic syndromes. *Neurology*, 2002a;59:162–8.
81. Croxen, R, Hatton, C, Shelley, C, Brydson, M, Chauplannaz, G, Oosterhuis, H, Vincent, A, Newsom-Davis, J, Colquhoun, D, Beeson, D. Voluntary partial retraction of: Recessive inheritance and variable penetrance of slow-channel congenital myasthenic syndromes. *Neurology*, 2009;72:294
 82. Croxen, R., Newland, C., Beeson, D., Oosterhuis, H., Vincent, A., Davis, J. Mutation in different functional domains of the human muscle acetylcholine receptor α subunit in patients with the slow-channel congenital myasthenic syndrome. *Human molecular genetics*, 1997; 6(5): 757-774.
 83. Croxen, R, Vincent, A, Newsom-Davis, J, Beeson, D. Myasthenia gravis in a woman with congenital AChR deficiency due to epsilon-subunit mutations. *Neurology*, 2002b;58:1563–
 84. Della Marina, A, Trippe, H, Lutz, S, Schara, U. Juvenile myasthenia gravis: recommendations for diagnostic approaches and treatment. *Neuropediatrics*, 2014;45:75-83.
 85. Dhall, G, Ginsburg, H, Bodenstein, L. et al. Thymoma in children: Report of two children and Review of literature. *J. of Pediatric Hematology and Oncology*, 2004, 26 (10); 681-685.
 86. Donger, C, Krejci, E, Serradell, A, Eymard, B, Bon, S, Nicole, S, Chateau, D, Gary, F, Fardeau, M, Massoulié, J, Guicheney P. Mutation in the human acetylcholinesterase-associated collagen gene, COLQ, is responsible for congenital myasthenic syndrome with end-plate acetylcholinesterase deficiency (Type Ic). *Am J Hum Genet*, 1998;63:967–75.
 87. Drachman, D, Jones, R, Brodsky, R. Treatment of refractory myasthenia: ‘rebooting’ with high-dose cyclophosphamide. *Ann Neurol*, 2003; 53(1); 29-34.
 88. Dunne, V, Masseli, R. Identification of pathogenic mutations in the human rapsyn gene. *J Hum Genet*, 2003; 48(4): 204-207.
 89. Engel, G. The therapy of congenital myasthenic syndromes. *Neuropediatrics*, 2007; 4(2): 253-257.
 90. Engel, A, Ohno, K, Sine, S. Congenital myasthenic syndromes: progress over the past decade. *Muscle Nerve*, 2003;27(1): 4-25.
 91. Engel, A, Sine, S. Current understanding of congenital myasthenic syndromes. *Curr Opin Pharmacol*, 2005; 5(3):308–21.
 92. Engel, A., K. Ohno, M. Milone, H.L Wang, et al. New mutation in acetylcholine receptor subunit genes reveal heterogeneity the slow-channel congenital myasthenic syndrome. *Human molecular genetics*, 1996; 5 (9): 1247-1227.

93. Engel, A., Lambert, E., Mulder, D., Torres, C., Salashi, K., Bertorini, T., Whitaker, J. A. Newly recognized congenital myasthenic syndrome attributed of the acetylcholine-induced ion channel. *Ann Neurol*, 1982; 11:553-564.
94. Engel, A, Ohno, K, Sine, S. Sleuthing molecular targets for neurological diseases at the neuromuscular junction. *Nat Rev Neurosci*, 2003;4:339–52.
95. Engel, A., Shen, X., Selcen, D., Sine, S. What have we learned from the congenital myasthenic syndromes. *J Mol Neurosci*. 2010; 40: 143–153.
96. Engel, A. Congenital myasthenic syndromes in 2012. *Curr Neurol Neurosci, Rep*. 2012;12:92–101.
97. Engel, A, Shen, X, Selcen, D, Sine, S. Congenital myasthenic syndromes: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol*, 2015;14:461
98. Evoli, A. Acquired myasthenia gravis in childhood. *Curr Opin neurol*, 2010;23 (5):536-540
99. Evoli, A, Lindstrom, J. Myasthenia gravis with antibodies toMuSK: another step toward solving mystery? *Neurology*, 77,2011,20: 1783-84.
100. Evoli, A., Batocchi, AP, Bartocchini, E et al. Juvenile myasthenia gravis with prepubertal onset. *Neuromuscul Disord*, 1998; 8(8): 561-567.
101. Evoli, A., Tomali, P, Padua, L. et all. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain*, 2003; 126:2304-2311.
102. Faruggia, M. Myasthenic syndromes. *J Coll Physicians Edinb*, 41, 2011, 1: 43-7.
103. Feasby, T, Banwell, B, Benstead, T, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. *Transfus Med Rev*,. 2007;21:S57-S107.
104. Felice, K, Di Mario, Conway, S. Postinfectiousmyastheniagravis. Reportof 2 cases *ChildNeurology*, 2005;
105. Fenichel, G.. Clinical syndromes of myasthenia in infancy and childhood. *Arch. Neurol*, 1978; 35: 97–103.
106. De Feo, L., J. Schottlender, N., Martelli, and N. Molfino. Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis, *Muscle and Nerve*, 2002;26 (1):31–36.
107. Finlayson, S, Beeson, D, Palace, J. Congenital myasthenic syndromes: an update. *Pract Neurol*, 2013;13:80–91.
108. Finnis, M, Jayawant, S. Juvenile myasthenia gravis: a pediatric respective. *Autoimmune Dis*, 2011; 2011 : 404101
109. Forrest, K, Mellerio, J, Robb, S, Dopping-Hepenstal, P, McGrath, J, , L, Buk, S, Al-Sarraj, S, Wraige, E, Jungbluth, H. Congenital muscular dystrophy, myasthenic symptoms and epidermolysis bullosa simplex (EBS) associated with mutations in the PLEC1 gene encoding plectin. *Neuromuscul Disord*, 2010;20:709–11.

110. Fujii, Y., Monden, Y., Nakahara, K., et al. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: production by lymphocytes from thymus or thymoma. *Neurology*, 1984, 34, 9: 1182-1186.
111. Furukawa, Y., H. Yoshikawa, K. Iwasa, and M. Yamada, "Clinical efficacy and cytokine network-modulating effects of tacrolimus in myasthenia gravis," *Journal of Neuroimmunology*, 2008. 195,(1):108–115.
112. Gadiant, P, Bolton, J, Puri, V. Juvenile myasthenia gravis: three case reports and a literature review. *J Child Neurol*, 2009;24:584-590.
113. Gamio, S., Garcia-Erro, M, Vaccarezza, M. Minella, J.A. Myasthenia gravis in childhood. *Binocul. Vis. Strabismus Q*, 2004; 19 (4): 223-231.
114. Ganetzky, R, Izumi, K, Edmondson, A, Muraresku, C, Zackai, E, Deardorff, M, Ganesh, J. Fetal akinesia deformation sequence due to a congenital disorder of glycosylation. *Am J Med Genet A.*, 2015;167A:2411–7.
115. Gajdos, P, Chevret, S, Clair, B, Tranchant, C, Chastang, C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis: Myasthenia Gravis Clinical Study Group. *Ann Neurol*, 1997;41:789–796.
116. Gaudon, K, Péniisson-Besnier, I, Chabrol, B, Bouhour, F, Demay, L, Ben Ammar, A, Bauché S, Vial, C, Nicolas, G, Eymard, B, Hantaï, D, Richard, P. Multiexon deletions account for 15% of congenital myasthenic syndromes with RAPSN mutations after negative DNA sequencing. *J Med Genet*, 2010;47:795–6.
117. Gillespie, S., Balasubramanian, S., Fung, E. et al. Rapsyn clusters and activates the synapse-specific receptor tyrosine kinase. *Neuron*, 1996; 16:953-962.
118. Glass, D., et al. The receptor tyrosine kinase MuSK is required for neuromuscular junction formation and is a functional receptor for agrin. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, 1996, 61:435-444.
119. Gold, R., Hohlfeld, R., Toyka, K., "Progress in the treatment of myasthenia gravis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 2008, (1):36–51.
120. Golnik, K, Pena, R, Lee, A, Eggenberger, E. An ice test for the diagnosis of myasthenia gravis, 1999;106:1282-1286.
121. Gomez-Fernandez, L., Vega-Treto, H., Lestayo- Ofarril, Z. Single fiber electromyography in the diagnosis of myasthenia gravis. *Rev. Neurol*, 2000; 30 (7): 609-613.
122. Gomez, C, Maselli, R, Gundeck, J, et al. Slow-channel transgenic mice: a model of postsynaptic organellar degeneration at the neuromuscular junction. *J Neurosci*, 1997;17(11): 4170- 4179.
123. Gomez, C. , Maselli, R., Gammack, J., Lasalde J., Tamamizu S., Cornblath D.R., Lehar M., McNamee M. , Kuncel R. A beta-subunit mutation in the acetylcholine receptor gene causes severe slow-channel syndrome , *Ann. Neurol.* 1996 , 39 : 712 -723.

124. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle and Nerve*. 2008;37(2):141–149.
125. Grob D, Arsura L, Brunner NG, Namba T. The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1987;505:472–499.
126. Grob D. Course and management of myasthenia gravis. *Journal of the American Medical Association*. 1953;153(6):529–532.
124. Gronseth GS and R. J. Barohn. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000; 55 (1): 7–15.
127. Guergueltcheva V, Müller J, Dusl M, Senderek J, Oldfors A, Lindbergh C, Maxwell S, Colomer J, Mallebrera C, Nascimento A, Vilchez J, Muelas N, Kirschner J, Nafissi S, Kariminejad A, Nilipour Y, Bozorgmehr B, Najmabadi H, Rodolico C, Sieb J, Schlotter B, Schoser B, Herrmann R, Voit T, Steinlein O, Najafi A, Urtizbera A, Soler D, Muntoni F, Hanna M, Chaouch A, Straub V, Bushby K, Palace J, Beeson D, Abicht A, Lochmüller H. Congenital myasthenic syndrome with tubular aggregates caused by GFPT1 mutations. *J Neurol* 2012 259, 838 - 850.
128. Guptill J, Sanders D, Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve* 2011;44:36–40]
129. Gursoy H, Cakmak I , Yildirim N, et al. Presumed isotretinoin-induced, concomitant autoimmune thyroid disease and ocular myasthenia gravis: a case report. *Case Rep Dermatol*. 4, 2012, 3:256-60
130. Habbout K, Poulin H, Rivier F, Giuliano S, Sternberg D, Fontaine B, Eymard B, Morales RJ, Echenne B, King L, Hanna MG, Männikkö R, Chahine M, Nicole S, Bendahhou S. A recessive Nav1.4 mutation underlies congenital myasthenic syndrome with periodic paralysis. *Neurology*. 2016;86:161–9.
131. Hake A, Kaminski H. Ocular Myasthenia Analysis of Diagnostic and Treatment Options. *Autoimmune Disorders - Current Concepts and Advances from Bedside to Mechanistic Insights*. D. F. Huang, Ed., Shanghai, 2004, InTech China, 2011, 653-9.
132. Hantai D, Richard P, Koenig J, Eymard B. Congenital myasthenic syndromes. *Curr Opin Neurol*. 2004;17:539–51.
133. Hantai D, Nicole S, Eymard B. Congenital myasthenic syndromes: an update. *Curr Opin Neurol*. 2013;26:561–8.
134. Haughes, T. The early history of myasthenia gravis. *Neuromuscul. Disord*. 2005; 15(12):878-886.
135. Harper C, Engel AG. Quinidine sulfate therapy for the slow channel congenital myasthenic syndrome. *Ann Neurol*. 1998;43(4): 480-484.
136. Harper, C. M., Fukudome, T. & Engel, A. G. Treatment of slow channel congenital myasthenic syndrome with fluoxetine. *Neurology*. 2003; 60: 1710–1713

137. Harper CM Congenital myasthenic syndromes. In: Brown WF, Bolton CF, Aminoff, editors. *Neuromuscular function and disease*. 1st ed. Philadelphia: Saunders, 2002: 1687-1696.
138. Hart I., Sathasivam S., Sharshar T., Immunosuppressive agents for myasthenia gravis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007; 17(4) p. CD005224
139. Heckmann J., P Hansen, R van Toorn, E Lubbe, E Janse van Rensburg, J Wilmshurst. The characteristics of juvenile myasthenia gravis among south Africans. *South African medical Journal*. 2012; 102(6): 532-536
140. Høidal A. et al., Repeated acetylcholine receptor antibody-concentrations and association to clinical myasthenia gravis development. *PLoS One*. 2014; 129(9) e 114060.
141. Hennessey I., Long M, Hughes I, Humphrey G., "Thymectomy for inducing remission in juvenile myasthenia gravis," *Pediatric Surgery International*, 2011; 27,(6): 591–594.
142. Hehir M. K., T. M. Burns, J. Alpers, M. R. Conaway, M. Sawa, and D. B. Sanders, Mycophenolate mofetil in AChR-antibody-positive myasthenia gravis: outcomes in 102 patients," *Muscle and Nerve*. 2010; 41(5): 593.
143. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med*. 2001; 7:365–368.
144. Hutchinson D., Walls T., Nakano S., Camp S., Taylor P., Harper C., Croxson R., Peterson H., Jamieson P., Engel A., Congenital endplate acetylcholinesterase deficiency. *Brain*. 1993; 116: 633-653.
145. Huzé C. , Bauché S. , Richard P., Chevessier F. , Goillot E., Audon K., Ben Ammar A., Chaboud A., Grosjean I., Lecuyer H., et al. Identification of an agrin mutation that causes congenital myasthenia and affects synapse function , *Am. J. Hum. Genet*. 2009; 85: 155 -16
146. Inaloo S., Ghofrani M., Eftekharian H., Myasthenia gravis in Iranian children. *Iranian Red. Crescent Medical Journal* 2008; 10 (1): 22-26.
147. Ioos, C. et al. Congenital myasthenic syndrome due to rapsyn deficiency: three cases with arthrogyposis and bulbar symptoms. *Neuropediatrics* 2004; 35: 246-249.
148. Ishigaki K., Shishikura K., Murakami T., Suzuki H., Hirayama Y., Osawa M., "Benefits of FK 506 for refractory eye symptoms in a young child with ocular myasthenia gravis," *Brain and Development*, 2009; 31(8): 634–637.
149. Jander S, Stoll G. Increased serum levels of the interferon- γ -inducing cytokine interleukin-18 in myasthenia gravis. *Neurology*. 2002; 59 (2):287–289.
150. Juel V, Massey J: Autoimmune myasthenia gravis: Recommendations for treatment and immunologic modulation. *Curr Treat Options Neurol*. 2005, 7: 3-14.
151. Jolly F. Ueber Myasthenia Gravis Pseudoparalytica. Vol. 32. Berlin, Germany: *Klin Wochenschr*; 1895; 32: 1-7.67

152. Kaminski K U HJ. Ocular myasthenia: diagnostic and treatment recommendations and the evidence base. *Curr Opin Neurol* 2008; 21 (1) 8-15.
153. Katirji, B., Kaminski, H. J. Electrodiagnostic approach to the patient with suspected neuromuscular junction disorder. *Neurol. Clin.* 2002; 20:557-586.
154. Karcagi V, Tournev I, Schmidt C, Herczegfalvi A, Guergueltcheva V, Litvinenko I, Song IH, Abicht A, Lochmuller H. Congenital myasthenic syndrome in southeastern European Roma (Gypsies). *Acta Myologica.* 2001;20:231-8.
155. Kawaguchi H., S. Kuwabara, Y. Nemoto, et al., Treatment and outcome of myasthenia gravis: retrospective multi-center analysis of 470 Japanese patients, 1999-2000. *Journal of the Neuro Sci.* 2004; 224(1):43-47.
156. Keeseey K., Lindstrom J., Cokely H., Herrmann C. Jr: Anti-acetylcholine receptor antibody in neonatal myasthenia gravis . *N Engl J Med* 1977;296:55.
157. Keeseey JC. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. *Muscle and Nerve.* 2004;29(4):484-505.
158. Kim J, Hwang J, Kim K, Chae J. Childhood ocular myastehna gravis. *Ophthalmology.* 2003; 110 (7): 1458-1462.
159. Kim N., Burden S.. MuSK controls where motor axons grow and form synapses , *Nat. Neurosci.* 2008; 11:19 -27.
160. Kinali M, Beeson D, Pitt M, Jungbluth H, Simonds A, Aloysius A, Cockerill H, Davis T, Palace J, Manzur AY, Jimenez-Mallebrera C, Sewry C, Muntoni F, Robb S. Congenital myasthenic syndromes in childhood: diagnostic and management challenges. *J Neuroimmunol.* 2008;201-202:6-12.
161. Koon H, Lachance D, Harper C, Lennon V. Frequency of seronegativity in adult-acquired generalized myasthenia gravis. *Muscle and Nerve.* 2007;36(5):651-658.
162. Kostera-Pruszczyk A., Kwiecinski H. Juvenile seropositive myasthenia gravis with anti-MuSK antibody after thymectomy. *Journal of Neurology.* 2009; 256 (10): 1780-1781.
163. Kostera-Pruszczyk A. Myastheniagravis and myasthenic syndromes. In: *European J. Pediatr. Neurol* 2008; 12 (1):S17.
164. Kraithat P, Hansapinyo L, Patikulsilpa P. Treatment Outcomes and Predictive Factors in Pediatric Ocular Myasthenia Gravis. *J Med Assoc Thai.* 2015 ; 98(9):883-8.
165. Kubis K, Danesh-Meyer H, Savino P, Sergott R. The ice test versus the rest test in myasthenia gravis. 2000;107:1995-1998.0
166. Kucharczuk J., Cooper. Transcervical Thymectomy for Nonthymomatous Myasthenia Gravis. — In: *Pearson's Thoracic and esophageal surgery.* Ed. FC Pearson. Churchill Livingstone, 2008, 1715-1721.
167. Kupersmith M., Latkany R., Homel P., Development of generalized disease at 2 years in patients with ocular myasthenia gravis. *Arch Neurol.* 2003; 60 (2): 243 -248.

168. Kupersmith M., Does early treatment of ocular myasthenia gravis with prednisone reduce progression to generalized disease? *Jl of the Neurol Sci.* 2004; 217(2): 123–124, 2004.
169. Kupersmith M., Ocular myasthenia gravis: treatment successes and failures in patients with long-term follow-up. *J Neurol.* 2009; 256: 1314-1320.
170. Kusner L., Puwanant A, Kaminski H. Ocular myasthenia: diagnosis and treatment, and pathogenesis. *Neurologist.* 2006; 12 (5): 231-239 .
171. Lashley, D., Palace, J., Jayawant, S., Robb, S., and Beeson, D. Ephedrine treatment in congenital myasthenic syndrome due to mutations in DOK7. *Neurology.* 2010; 74: 1517–1523
172. Lauriola L., Ranellatti F., Maggiano N et al. Thymus changes in anti-MuSK – positive and –negative myasthenia gravis. *Neurology,* 2005; 64 (3): 536-538.
173. Lefvert A., Bergstrom K., Matell G. et al. Determination of acetylcholine receptor antibody in myasthenia gravis: clinical usefulness and pathogenetic implications. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1978.; 41: 394-403.
174. Leite M, Jacob S, Viegas S, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in “seronegative” myasthenia gravis. *Brain.* 2008; 131(7): 1940–1952.
175. Leite M. , Waters P., Vincent A., Diagnostic use of autoantibodies in myasthenia gravis. *Autoimmunity.* 2010; 43(5): 371–379.
176. Leite M, Coutinho E, Lana-Peixoto M , et al. Myasthenia gravis and neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter study of 16 patients. *Neurology* 2012; 78 (20) 1601-1607.
177. Liew W., Kang P., Update on juvenile myasthenia gravis. *Curr Opin Pediatr.* 2013; 25: 694-700.
178. Liewluck, T., Selcen, D., Engel A., Beneficial effects of albuterol in congenital endplate acetylcholinesterase deficiency and Dok-7 myasthenia. *Muscle Nerve.* 2011; 44: 789–794
179. Lindstrom J, Seybold M, Lennon V. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology.* 1976; 26(11) : 1054–1059.
180. Lindstrom J., Peng X., Kuryatov A. et al. Molecular and antigenic structure of nicotinic acetylcholine receptors. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1998; 841: 71-86.
181. Linderer A, Schalke B, Toyka K. Outcome in juvenile –onset myasthenia gravis; a retrospective study with long-term follow up of 79 patients. *J Neurol,* 1997; 244 (8): 515-520.
182. Liu W. Tong T., Ji Z, Zhang Z. Long – term prognostic analysis of thymectomized patients with myasthenia gravis. *Chin Med J (Eng)* 2002; 115(2): 235-237.

183. Lin M., Chang Y., Huang P., Lee Y.. Thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis: a comparison of surgical methods and analysis of prognostic factors. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2010; 37 (1) : 7–12.
184. Logan C, Cossins J, Rodríguez Cruz P, Parry D, Maxwell S, Martínez-Martínez P, Riepsaame J, Abdelhamed Z, Lake A, Moran M., Robb S., Chow G., Sewry C., Hopkins P, Sheridan E, Jayawant S., Palace J., Johnson C., Beeson D. Congenital myasthenic syndrome type 19 is caused by mutations in COL13A1, encoding the atypical non-fibrillar collagen type XIII $\alpha 1$ chain. *Am J Hum Genet*. 2015;97:878–85.
185. Lorenzoni P, Scola R., Kay S., Filla L, Miranda A., Pinheiro J., Chaouch A., Lochmüller H., Werneck C. Salbutamol therapy in congenital myasthenic syndrome due to DOK7 mutation. *J Neurol Sci*. 2013;331:155–7.
186. Luchanok U., Kaminski J., Ocular myasthenia: diagnostic and treatment recommendations and the evidence base. *Curr Opin Neurol* 2008; 21 (1): 8-15.
187. Mamarabadi M., Razjouyan H., Moghaddasi M. Hypothyroidism, the main thyroid dysfunction in Iranian patients with myasthenia gravis: a case series. *Iranian Journal of Neurology*. 2011; 10(1)-2:22-25.
188. Mann D., John T., Long-term administration of corticosteroid in myasthenia gravis *Neurology* 1976; 26(8):729-40.
189. Maselli R., Arredondo J, Cagney O, Ng J., Anderson J., Williams C., Gerke B., Soliven B, Wollmann R.. Mutations in MUSK causing congenital myasthenic syndrome impair MuSK-Dok-7 interaction. *Hum Mol Genet*. 2010;19:2370–9.
190. Maselli, R., Ng, J., Anderson, J., et al. Mutations in LAMB2 causing a severe form of synaptic congenital myasthenic syndrome. *J Med Genet*. 2009; 46: 203–208
191. Maselli R, Kong D, Bowe C, et al. Presynaptic congenital myasthenic syndrome due to quantal release deficiency. *Neurology* 2001; 57 (2):279-289.
192. Maselli R., Fernandez J., Arredondo J, Navarro C, Ngo M, Beeson D, Cagney O, Williams D., Wollmann R, Yarov-Yarovoy V, Ferns M. LG2 agrin mutation causing severe congenital myasthenic syndrome mimics functional characteristics of non-neural (z-) agrin. *Hum Genet*. 2012; 131:1123–35.
193. Matuja W., Aris E., Gabone J, Mgaya E., Incidence and characteristics of Myasthenia gravis in Dar Es Salaam, Tanzania. *East Afr Med J*. 2001;78(9):473–476.
194. McGrogan A., Sneddon S., de Vries CS. The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review. *Neuroepidemiology* 2010; 34 (3) 171-183.
195. McConville J., Farrugia M., Beeson D., et al. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. *Ann Neurol*. 2004;55(4):580–584.
196. McCreery K., Hussein M., Lee A. et al. Major review: the clinical spectrum of pediatric myasthenia gravis: blepharoptosis, ophthalmoplegia and strabismus. A report of 14 cases. *Binicul Vis. Strabismus Q*. 2002; 17 (3): 181-186.

197. Mee J, Paine M. , Byrne E., et al. Immunotherapy of ocular myasthenia gravis reduces conversion to generalized myasthenia gravis. *J Neuroophthalmol.* 2003; 23: 251–55.
198. Meyer D. , Herbert M., Sobhani N. et al. Comparative clinical outcomes of thymectomy for myasthenia gravis performed by extended transsternal and minimally invasive approaches. *Annals of Thoracic Surgery.* 2009; 87 (2):385–390.
199. Meriggioli M., Sanders D., Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *The Lancet Neurology.* 2009; 8(5):475–490.
200. Mertens H., Hertel G., Reuther P., Ricker K., Effect of immunosuppressive drugs (azathioprine). *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1981; 377: 691–699.
201. Menkes J., Maria B. In: *Child neurology.* Menkes, J., Sarnat, H., Maria, B., eds. Seventh ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins., 2006, Neher and Saknon, 1976
202. Middleton L., Pantzaris M., Zamba E., Kyriallis K., Cristodoulou K. Inherited myasthenic syndromes. *Acta Myologica,* 1998;2: 47-53.
203. Mihaylova V., Müller J., Vilchez J., Salih M., Kabiraj M., D'Amico A, Bertini E., Wölfle J., Schreiner F., Kurlmann G., Rasic V., Siskova D., Colomer J., Herczegfalvi A., Fabriciova K., Weschke B., Scola R., Hoellen F., Schara U., Abicht A., Lochmüller H., Clinical and molecular genetic findings in COLQ-mutant congenital myasthenic syndromes. *Brain.* 2008; 131:747-59.
204. Mihaylova V., Salih M., Mukhtar M., Abuzeid H., El-Sadig S., von der Hagen M., Huebner A., Nürnberg G., Abicht A., Müller J., Lochmüller H., Guergueltcheva V., Refinement of the clinical phenotype in musk-related congenital myasthenic syndromes. *Neurology.* 2009;73:1926–8.
205. Miller R., Milner-Brown H., Mirka A: Prednisone-induced worsening of neuromuscular function in myasthenia gravis. *Neurology.* 1986, 36: 729-732.
206. Milone M., Shen X., Ohno K., Harper M., Fukudome T., Stilling G., Brengman J., Engel A., Unusual congenital myasthenic syndrome (CMS) with endplate AChR deficiency caused by alpha- subunit mutations and a remitting-relapsing clinical course. *Neurology.* 1999;52:A188.
207. Milone M., Hutchinson D., Engel A., Patch-clamp analysis of the properties of acetylcholine receptor channels of the normal human endplate. *Muscle Nerve.* 1994; 17: 1364-1369.
208. Milone M., Shen X., Selcen D., Ohno K., Brengman J., Iannaccone S., Harper C., Engel A., Myasthenic syndrome due to defects in rapsyn: Clinical and molecular findings in 39 patients. *Neurology.* 2009; 73:228–35.
209. Millichap J., Dodge P., Diagnosis and treatment of myasthenia gravis in infancy, childhood and adolescence. *Neurology* 1960; 10:1007-1014.
210. Monies D., Al-Hindi H., Al-Muhaizea M., Jaroudi D., Al-Younes B., Naim E., Wakil S., Meyer B., Bohlega S. Clinical and pathological heterogeneity of a congenital disorder of

- glycosylation manifesting as a myasthenic/myopathic syndrome. *Neuromuscul Disord.* 2014; 24:353–9.
211. Muiola, L., Karachunski, P., Protti, M.P., Howard, J.F., Conti-Tronconi, B.M. 1994. Epitopes on the β subunit of human muscle acetylcholine receptor recognized by CD4+ cells of myasthenia gravis patients and healthy subjects. *J. Clin. Invest.* 93:1020-1028.
212. Mora M, Lambert A., Engel A., Synaptic vesicle abnormality in familial infantile myasthenia. *Neurology*, 1987; 37(2):206-214.
213. Morar B., Gresham D., Angelicheva D., Tournev I., Gooding R., Guergueltcheva V., Schmidt C., Abicht A., Lochmuller H., Tordai A., Kalmar L., Nagy M., Karcagi V., Jeanpierre M., Herczegfalvi A., Beeson D., Venkataraman V., Warwick K., Reeve J., de Pablo R., Kucinkas V., Kalaydjieva L., Mutation history of the roma/gypsies. *Am J Hum Genet.* 2004; 75:596–609.
214. Morita A., Gabbai., Acary S., Myasthenia gravis in children. *Arq Neuropsiquiatr* 2001; 59 (3-B):681-685
215. Mohamed E., El-Medany Y., Waseem H. et al. Maximal thymectomy in children with myasthenia gravis. *Eur J of cardio-thoracic surgery.* 2003; 24(2):187-191.
216. Mullaney P., Vajsar J., Smith R., Bunic J., The natural history and ophthalmic involvement in childhood myasthenia gravis at the hospital for sick children. *Ophthalmology*, 2000; 107 (3): 504-510.
217. Muller, J., et al. Rapsyn N88K is a frequent cause of congenital myasthenic syndromes in European patients. *Neurology* 2003; 60, 1805-1810.
218. Müller J., Abicht A., Burke G., Cossins J., Richard P., Baumeister S., Stucka R., Eymard B., Hantai D., Beeson D., Lochmuller H., The Congenital Myasthenic Syndrome mutation RAPSIN N88K derives from an ancient Indo-European founder. *J Med Genet.* 2004a;41:e104.
219. Müller J., Abicht A., Christen H., Stucka R., Schara U., Mortier W., Huebner A., Lochmuller H. A newly identified chromosomal microdeletion of the rapsyn gene causes a congenital myasthenic syndrome. *Neuromuscul Disord.* 2004b; 14:744–9.
220. Müller J., Baumeister S., Schara U., Cossins J., Krause S., von der Hagen M, Huebner A., Webster R., Beeson D., Lochmüller H., Abicht A. CHRND mutation causes a congenital myasthenic syndrome by impairing co-clustering of the acetylcholine receptor with rapsyn. *Brain.* 2006; 129:2784–93.
221. Müller J., Mihaylova V., Abicht A., Lochmüller H. Congenital myasthenic syndromes: spotlight on genetic defects of neuromuscular transmission. *Expert Rev Mol Med.* 2007b; 9:1–20.
222. Müller J., Herczegfalvi A., Vilchez J., Colomer J., Bachinski L., Mihaylova V., Santos M., Schara U., Deschauer M., Shevell M., et al. Phenotypical spectrum of DOK7 mutations in congenital myasthenic syndromes. *Brain.* 2007; 130 (6): 1497 -1506 .

223. Mygland A, Tysnes OB, Matre R, Volpe P, Aarli JA, Gilhus NE. Ryanodine receptor autoantibodies in myasthenia gravis patients with a thymoma. *Ann Neurol* 1992; 32: 589–591.
224. Namba T., Brown S., Grob D. Neonatal myasthenia gravis: report of two cases and review of the literature. *1970;45:488-504.*
225. Nicole S., Chaouch A., Torbergesen T., Bauché S., de Bruyckere E, Fontenille MJ, Horn MA, van Ghelue M, Løseth S, Issop Y, Cox D, Müller JS, Evangelista T, Stålberg E, Ioos C, Barois A, Brochier G, Sternberg D, Fournier E., Hantaï D., Abicht A., Dusl M., Laval S., Griffin H., Eymard B., Lochmüller H. Agrin mutations lead to a congenital myasthenic syndrome with distal muscle weakness and atrophy. *Brain*. 2014;137:2429–43.
226. Nikolic D., Nikolic A., Lavrnica D., Medjo B., Ivanovski P., Childhood-onset myasthenia gravis with thymoma. *Pediatr Neurol*. 2012;46:329-331.
227. Nicolic A. et al. Myopathy, muscle atrophy and tongue lipid composition in MuSK myasthenia gravis. *Acta Neurologica Belgica*. 2015;115(3): 361-365.
228. Nichols Ph., R. Croxson R., Vincent A., Rutter R. et al. Mutation of the acetylcholine receptor ϵ - subunit promoter in congenital myasthenic syndrome. *Annals of neurology*. 1999; 45(4):439-443.
229. Odel J., Winterkorn J., Behrens M. The sleep test for myasthenia gravis. A safe alternative to Tensilon. *J Clin Neuroophthalmol*. 1991;11:288-292.
230. Oh S., Kim D., Kuruoglu R., Bradley R., Dwyer D. Diagnostic sensitivity of the laboratory tests in myasthenia gravis. *Muscle and Nerve*. 1992;15(6):720–724.]
231. Ohno K., Anlar B., Engel A. Congenital myasthenic syndrome caused by a mutation in the Ets-binding site of the promoter region of the acetylcholine receptor epsilon subunit gene. *Neuromuscul Disord*. 1999;9:131–5.
232. Ohno, K., Brengman J., Tsujino, A. & Engel, A. G. Human endplate acetylcholinesterase deficiency caused by mutations in the collagen-like tail subunit (ColQ) of the asymmetric enzyme. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1998; 95: 9654–9659.
233. Ohno K., Quiram P., Milone M., Wang H-L., Harper M. et al. Congenital Myasthenic Syndromes due to Heteroallelic Nonsense/Missense Mutations in the Acetylcholine Receptor ϵ Subunit Gene: Identification and Functional Characterization of Six New Mutations. *Human molecular genetics*. 1997; 6 (5):753-766.
234. Ohno K., Tsujino A., J. Brengman et al. Choline acetyltransferase mutations cause myasthenic syndrome associated with episodic apnea in human. *PNAS*. 2000; 98(4):2017-2022.
235. Ohno K., Engel A., Shen X., Selcen D., Brengman J., Harper C., Tsujino A., Milone M. Rapsyn mutations in humans cause endplate acetylcholine-receptor deficiency and myasthenic syndrome. *Am J Hum Genet*. 2002;70 (4):875–885.

236. Ohno K., Engel A., Brengman J, Shen X., Heidenreich F., Vincent A., Milone M., Tan E., Demirci M., Walsh P., Nakano S., Akiguchi I. The spectrum of mutations causing end-plate acetylcholinesterase deficiency. *Ann Neurol.* 2000; 47:162–70.
237. Ohno K., Engel A. Congenital myasthenic syndromes: gene mutations. *Neuromuscul Disord.* 2004a;14:117–22.
238. Ohno K., Engel A. Lack of founder haplotype for the rapsyn mutation; N88K is an ancient founder mutation or arises from multiple founders. *J Med Genet.* 2004b; 41:e8.
239. Ohkawara B., Cabrera-Serrano M., Nakata T., Milone M., Asai N., Ito K., Ito M., Masuda A., Ito Y., Engel A, Ohno K. LRP4 third β -propeller domain mutations cause novel congenital myasthenia by compromising agrin-mediated MuSK signaling in a position-specific manner. *Hum Mol Genet.* 2014; 23:1856–68.
240. Okada K., Inoue A., Okada M., Murata Y., Kakuta S., Jigami T., Kubo S., Shiraishi H., Eguchi K., Motomura M., Akiyama T., Iwakura Y., Higuchi O., Yamanashi Y. The muscle protein Dok-7 is essential for neuromuscular synaptogenesis. *Science.* 2006; 312:1802–1805.
241. Oosterhuis H.: The natural course of myasthenia gravis: A long-term followup study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1989, 52: 1121-1127.
242. Oosterhuis H. et al. Neurogenic muscle involvement in myasthenia gravis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.* 1973; 36: 244-254.
243. Ortiz S., Borchert M. Long-term outcomes of pediatric ocular myasthenia gravis. *Ophthalmology* 2008; 115 (7) 1245-1248 .
244. Osserman K., Genkis G., Studies in myasthenia gravis: Review of twenty-year experience in over 1200 patients. *Mount Sinai Journal of Medicine.* 1971 (38): 497-537.
245. Osserman K: Myasthenia gravis. New York: Grune & Stratton; 1983:58:78-80.
246. Padua L., Galassi G., Ariatti A, et al. Myasthenia gravis self-administered questionnaire: development of regional domains. *Neurol Sci.* 2005; 25:331–336.
247. Papapetropoulos T., Ellul J., Tsibri E. Development of generalized myasthenia gravis in patients with ocular myasthenia gravis. *Arch Neuro.* 2003, 60: 1491–92.
248. Parr J. Childhood myasthenia: clinical subtypes and practical management. *Developmental Medicine and Child Neurology.* 2007; 49 (8): 629–635.
249. Pal S., Sanyal D. Jaw muscle weakness: a differential indicator of neuromuscular weakness-preliminary observations. *Muscle and Nerve.* 2011;43(6):807–811.
250. Pascual S., Congenital myasthenic syndromes *Neuropediatrics.* 2006; 37(1):1-192
251. Pascuzzi R. The history of myasthenia gravis. *Neurologic Clinics.* 1994; 12(2):231–242.
252. Pascuzzi R. The edrophonium test. *Seminars in Neurology.* 2003; 23(1):83–88.
253. Pasnoor M., G. I. Wolfe, S. Nations et al. Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience. *Muscle and Nerve.* 2010; 41(3):370–374.

254. Palace J., Newsom-Davis J., Lecky B.. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Neurology*. 1998; 50 (6): 1778–1783.
255. Palace J., Ashley D., Newsom-Davis J., Cossins J., Maxwell S., Ennett R., Jayawant S., Yamanashi Y., Beeson D. Clinical features of the DOK7 neuromuscular junction synaptopathy, *Brain*. 2007;130; 1507 -1515.
256. Patrick J, Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science*. 1973; 180 (4088):871–872
257. Phillips L., Torner J., Anderson M., Cox G. The epidemiology of myasthenia gravis in central and western Virginia. *Neurology*. 1992; 42(10):1888–1893.
258. Pevzner A., Schoser B., Peters K., et al. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *J Neurol* 2012; 259:427–435.
259. Pineles S., Avery R.A, Moss H., et al. Visual and systemic outcomes in pediatric ocular myasthenia gravis. *Am J Ophthalmol*. 2010; 150:453-459.
260. Pitt M., “Neurophysiological strategies for the diagnosis of disorders of the neuromuscular junction in children,” *Developmental Medicine and Child Neurology* 2008; 50 (5):328–333.
261. Pitt M., Paediatric electromyography in the modern world: a personal view. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2011; 53 (2): 120–124.
262. Ponseti J., Gamez J., Azem J., López-Cano M., Vilallonga R., Armengo. M. Tacrolimus for myasthenia gravis: a clinical study of 212 patients. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008; 1132:254–263.
263. Provenzano C., Marino M., Scuderi F., et al. Anti-acetyl-cholinesterase antibodies associate with ocular myastheniagravis. *Journal of neuroimmunology*. 2010, 1-2: 102-6.
264. Quiram P., Ohno K., Milone M, Patterson MC, Pruitt NJ, Brengman JM, Sine SM, Engel AG. Mutation causing congenital myasthenia reveals acetylcholine receptor beta/delta subunit interaction essential for assembly. *J Clin Invest*. 1999;104:1403–10.
265. Rafaele I., Evoli A., Lauriola L. A B3-Type –thymoma in a 7-year-old child with myasthenia gravis. *Journal of thoracic oncology*. 2012; 7(5):937-938.
266. Ravenscroft G., Sollis E., Charles A., North K., Baynam G., Laing N.. Fetal akinesia: review of the genetics of the neuromuscular causes. *J Med Genet*. 2011; 48:793–801.
267. Régal L, Shen X., Selcen D., Verhille C., Meulemans S., Creemers J., Engel A. PREPL deficiency with or without cystinuria causes a novel myasthenic syndrome. *Neurology*. 2014; 82:1254–60.
268. Richard P., Gaudon K., Andreux F., Yasaki E., Prioleau C., Bauche S., Barois A., Ioos C., Mayer M., Routon M., Mokhtari M., Leroy J., Fournier E., Hainque B., Koenig J., Fardeau M., Eymard B., Hantai D. Possible founder effect of rapsyn N88K mutation and identification of novel rapsyn mutations in congenital myasthenic syndromes. *J Med Genet*. 2003; 40:e81.

269. Richard P., Gaudon K., Haddad H., Ben Ammar A., Genin E., Bauché S., Paturneau-Jouas M., J. Müller J., Lochmüller H. et al. The CHRNE 1293insG founder mutation is a frequent cause of congenital myasthenia in North Africa. *Neurology*. 2008; (24): 1967-1972.
270. Richman D. Antibodies to Low Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 4 in Seronegative Myasthenia Gravis. *Arch Neurol*. 69, 2012, 4: 434-35.
271. Robertson W., Chun, R., Kornguth S. Familial infantile myasthenia. *Arch Neurol*, 1980; 37: 117–119.
272. Rodolico C., Pastura C., Sinicropi S., Girlanda P., Toscano A., Messina C., Juvenile limb-girdle myasthenia gravis. *Europediatrics*. 2005;36(6):353-6.
273. Rodriguez M., Gomez M., Howard M., Taylor W. Myasthenia gravis in children: long-term follow-up. *Ann Neurol*, 1983; 13 (5): 504-510 .
274. Rodríguez M., Cruz P., Palace J., Beeson D. Inherited disorders of the neuromuscular junction: an update. *J Neurol*. 2014; 261:2234–43.
275. Romi F., Skeie G., Aarli J., Gilhus N. The severity of myasthenia gravis correlates with the serum concentration of titin and ryanodine receptor antibodies. *Arch Neurol*. 2000; 57(11): 1596-1600.
276. Romi F., Suzuki S., Suzuki N., Petzold A., Plant G., Gilhus N. Anti-voltage-gated potassium channel Kv1.4 antibodies in myasthenia gravis. *J Neurol*. 2012; 259:1312–1316.
277. Saha A., Batra P, Vilhekar K., Chaturvedi P. Postvaricella myasthenia gravis. *Singapore Med J*. 2007; 48 (6): 177-180.
278. Sanders D., El-Salem K., Massey J. et al. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. *Neurology*, 2003; 60 (12): 1978-1980.
279. Sanders D., Andrews I., Howard J., Massey J.: Seronegative myasthenia gravis. *Neurology*. 1997, 48 (5): 40-45.
280. Sanders D., Massey J. Clinical features of myasthenia gravis. *Handb Clin Neurol* 2008; 91: 229-252.
281. Sanders D., Howard J., Johns T. Single-fiber electromyography in myasthenia gravis. *Neurology*. 1979; 29(1):68–76.
282. Sarnat H.
Effective treatment of infantile myasthenia gravis by combined prednisone and thymectomy. *Neurology*. 1977; 27: 550-553.
283. Schara U., Barisic N., Deschauer M., Lindberg C., Straub V., Strigl-Pill N., Wendt M., Abicht A., Müller J., Lochmüller H. Ephedrine therapy in eight patients with congenital myasthenic syndrome due to DOK7 mutations. *Neuromuscul Disord*. 2009; 19:828–32.
284. Schara U., Della Marina A., Abicht A. Congenital myasthenic syndromes: current diagnostic and therapeutic approaches. *Neuropediatrics*. 2012; 43:184–93.

- 285.Schara U., Deschauer M., Wendt M., et al. Therapeutic effects of ephedrine in congenital myasthenic syndrome due to DOK7 mutations. *Neuromuscul Disord* 2007; 17:818- 819.
- 286.Schmidt, C. et al. Congenital myasthenic syndrome due to a novel missense mutation in the gene encoding choline acetyltransferase. *Neuromuscul Disord*. 2003; 13, 245-251
- 287.Shi F., Wang H., Li H., et al. Natural killer cells determine the outcome of B cell-mediated autoimmunity. *Nature Immunology*. 2000;1(3):245–251.
- 288.Selcen D., Shen X., Brengman J., Li Y., Stans A., Wieben E., Engel A.. DPAGT1 myasthenia and myopathy: genetic, phenotypic, and expression studies. *Neurology*. 2014; 82:1822–3.
- 289.Selcen D., Juel V., Hobson-Webb L., Smith E., Stickler D., Bite A., Ohno K., Engel A. Myasthenic syndrome caused by plectinopathy. *Neurology*. 2011; 76:327–36.
- 290.Selcen D., Ohkawara B., Shen X., McEvoy K, Ohno K., Engel A. Impaired synaptic development, maintenance, and neuromuscular transmission in LRP4-related myasthenia. *JAMA Neurol*. 2015;72:889–96.
- 291.Selcen D., Dabrowski E., Michon A., Nigro M. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in juvenile myasthenia gravis. *Pediatric Neurology*. 2000; 22(1): 40–43.
- 292.Selcen D., Milone M., Shen X., Harper C., Stans A., Wieben E., Engel A. Dok-7 myasthenia: phenotypic and molecular genetic studies in 16 patients. *Ann. Neurol*. 2008; 64 : 71-87.
- 293.Senderek J., Müller J., Dusl M., Strom T., Guerguelcheva V., Diepolder I., Laval S., Maxwell S., Cossins J., Krause S., Muelas N., Vilchez J., Colomer J., Mallebrera C., Nascimento A., Nafissi S., Kariminejad A., Nilipour Y., Bozorgmehr B., Najmabadi H., Rodolico C., Sieb J., Steinlein O., Schlotter B., Schoser B., Kirschner J., Herrmann R., Voit T, Oldfors A, Lindbergh C, Urtizberea A, von der Hagen M, Hübner A, Palace J, Bushby K., Straub V., Beeson D., Abicht A., Lochmüller H. Hexosamine biosynthetic pathway mutations cause neuromuscular transmission defect. *Am J Hum Genet*. 2011; 88:162–72.
- 294.Sethi K., Rivner M., Swift T.. Ice pack test for myasthenia gravis. *Neurology*. 1987; 37(8):1383–1385.
- 295.Seybold, M., Lindstrom, J. Myasthenia gravis in infancy. *Neurology*. 1981; 31: 476–480.
- 296.Shen X., Selcen D., Brengman J., Engel A. Mutant SNAP25B causes myasthenia, cortical hyperexcitability, ataxia, and intellectual disability. *Neurology*. 2014; 83:2247–
297. Shinomiya N., Nomura Y., Segawa M. A variant of childhood-onset myasthenia gravis: HLA typing and clinical characteristics in Japan. *Clin Immunol* 2004; 110 (2) 154-158.
- 298.Shiraishi H., Motomura M., Yoshiruma T., et al. Acetylcholine receptors loss and postsynaptic damage in MuSK antibody-positivemyasthenia gravis. *Ann Neurol*. 57, 2005, 2: 289-93.
- 299.Singhal S., Kaiser L. Surgery for Myasthenia Gravis. — In: Pearson's Thoracic and esophageal surgery. Ed. FC Pearson. Churchill Livingstone, 2008, 1549-1562.

300. Sine S., Ohno K., Bouzat C., Auerbach A., Milone M., Pruitt J., Engel A. Mutation of the acetylcholine receptor α subunit causes a slow-channel myasthenic syndrome by enhancing agonist binding affinity. *Neuron*. 1995; 15: 229-239.
301. Sine S., Claudio T. Gamma and delta subunits regulate the affinity and the cooperativity of ligand binding to the acetylcholine receptor, *J. Biol. Chem.* 1991, 266 : 19369-19377.
302. Simpson J. A. Myasthenia gravis. *Proc. R. Soc. Med.*, 1960, 53, 823-826.
303. Skjei K., Lenon V., Kuntz N. Muscle specific kinase autoimmune myasthenia gravis in children: A case series. *Neuromuscul Disord*. 2013; 23:874-882.
304. Slater C., Fawcett P., Walls T., Lyons P., Bailey S., Beeson D., Young C., Gardner-Medwin D. Pre- and post-synaptic abnormalities associated with impaired neuromuscular transmission in a group of patients with 'limb-girdle myasthenia. *Brain*. 2006; 129: 2061-2076.
305. Sommer N., Sigg B., A. Melms et al., Ocular myasthenia gravis: response to long term immunosuppressive treatment. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 1997; 62 (2): 156–162.
306. Sommier F. , Skeie G.. EMG evidence of myopathy and the occurrence of titin autoantibodies in patients with myasthenia gravis. *European journal of neurology*. 1999; 6(5): 555-563.
307. Srivastava A., Kalita J., Misra UK. A comparative study of single fiber electromyography and repetitive nerve stimulation in consecutive patients with myasthenia gravis. *Electromyogr Clin Neurophysiol.*, 2007; 47 (2): 93-96.
308. Sri –Udomkajorn S., Panichai P., Liumsuwan S. Childhood myasthenia gravis: clinical features and outcomes. *J med Assoc Thai*. 2011, 3: 152-157.
309. Snead OC, Benton JW, Dwyer D, et. al. Juvenile myasthenia gravis. *Neurology* 1980;30:732-739.
310. Suzuki S, Utsugisawa K, Yoshikawa H, et al. Autoimmune targets of heart and skeletal muscles in myasthenia gravis. *Arch Neurol*. 2009; 66:1334–1338.
311. Suzuki S., Utsugisawa K., Nagane Y. et al. Three Types of Striational Antibodies in Myasthenia Gravis. *Autoimmune Diseases*. 2011, 7 : Article ID 740583.
312. Tan-Sindhunata M., Mathijssen I., Smit M., Baas F., de Vries J., van der Voorn J., Kluijft I., Hagen M., Blom E., Sistermans E., Meijers-Heijboer H., Waisfisz Q., Weiss M., Groffen A. Identification of a Dutch founder mutation in MUSK causing fetal akinesia deformation sequence. *Eur J Hum Genet*. 2015; 23:1151–7.
313. Téllez-Zenteno J., Hernández-Ronquillo L., Salinas V., Estanol B., da Silva O. Myasthenia gravis and pregnancy: clinical implications and neonatal outcome. *BMC Musculoskelet Disord*. 2004; 5:42.
314. Tindall R. S., J. A. Rollins, J. T. Phillips, R. G. Greenlee, L. Wells, and G. Belendiuk. Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of

- cyclosporine in myasthenia gravis, *The New England Journal of Medicine*.1987; 316 (12): 719–724.
315. Tracy M., McRae W., Millichap G.. Graded response to thymectomy in children with myasthenia gravis. *Journal of Child Neurology*.2009; 24 (4): 454–459.
 316. Trouth A., Solieman N, Kurukumbi M. Myastheniq gravis: A review. *Aautoimmune disease*. 2012; Published online 2012 Oct 31. doi: 10.1155/2012/874680
 317. Tsao C, Mendell JR, Lo WD, Luquette M, Rennebohm R. Myasthenia gravis and associated autoimmune diseases in children. *J Child Neurol*. 2000;15:767-769.
 318. Tsinzerling N, Lefvert AK , Matell G, et al. Myasthenia gravis: along term follow-up study of Swedish patients with specific reference to thymic histology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 78, 2007,10: 1109-12.
 319. Tsujino A, Maertens C, Ohno K, Shen XM, Fukuda T, Harper CM, Cannon SC, Engel AG. Myasthenic syndrome caused by mutation of the SCN4A sodium channel. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:7377–82.
 320. Vander J., Vajsar J., Jacob F., Kolski H., *Clinical Characteristics of Pediatric Myasthenia: A Surveillance Study*. *Pediatrics*. 2013, 132 (4): 939-944
 321. VermaA, BergerJ. Myasthenia gravis associated wit dual infection of HIV and HTLV-I. *Muscle Nerve*. 1996; 18: 1355-1356.
 322. Vernino S, Lennon VA. Autoantibody profiles and neurological correlations of thymoma. *Clinical Cancer Research*. 2004;10(21):7270–7275.
 323. Vial C. Charles N. Myasthenia gravis in childhood and infancy. *ArchNeurology*1991; 48:847-849.
 324. Vincent A, Leite MI. Neuromuscular junction autoimmune disease: muscle specific kinase antibodies and treatments for myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol*. 2005;18(5):519–525
 325. Vincent A, McConville J, Farrugia ME, Newsom-Davis J. Seronegative myasthenia gravis. *Seminars in Neurology*. 2004;24(1):125–133
 326. Vincent A, Newsom-Davis J. Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis: results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 1985;48(12):1246–1252.
 327. Vogt J, Harrison BJ, Spearman H, Cossins J, Vermeer S, ten Cate LN, Morgan NV, Beeson D, Maher ER. Mutation analysis of CHRNA1, CHRNB1, CHRND, and RAPSN genes in multiple pterygium syndrome/fetal akinesia patients. *Am J Hum Genet*. 2008;82:222–7.
 328. Vrinten C, van der Zwaag AM, Weinreich SS, Scholten RJ, Verschuuren JJ. Ephedrine for myasthenia gravis, neonatal myasthenia and the congenital myasthenic syndromes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(12):CD010028.

329. Yang ZX, Xiong H, Zhang YH, Bao XH, Jiang YW, Wu Y, Wang S, Chang XZ, Qin J, Lin Q, Wu XR. Clinical characteristics and follow-up management of 135 children with myasthenia gravis. *Experimental and therapeutic medicine*. 2011 ; 43(3):455-9.)
330. Zach H, Cetin H, Hilger E, et al. The effect of early prednisolone treatment on the generalization rate in ocular myasthenia gravis. *European Journal of Neurology*. doi: 0.1111/ene.12057. [Epub ahead of print], 2012.
331. Yun Jing, Qian Wu, Ran li. Prognosis and therapy of myasthenia gravis in children and adolescents. *Journal of Neuroimmunology*. 2014; 275(1):22-247.
332. Zhang B, Tzartos JS, Belimezi M, et al. Autoantibodies to lipoprotein-related protein 4 in patients with double-seronegative myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2012;69:445–451.
333. Zivadinov R, Jurjevic A, Willheim K, Cazzato G, Zorzon M. Incidence and prevalence of myasthenia gravis in the county of the coast and Gorski kotar, Croatia, 1976 through 1996. *Neuroepidemiology*. 1998;17(5):265–272 pmid:9705586.
334. Zhang X, Yang M, Xu J, et al. Clinical and serological study of myasthenia gravis in HuBei Province, China. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(4):386–390.
335. Zhang B, Tzartos JS, Belimezi M, et al. Autoantibodies to Lipoprotein-Related Protein 4 in Patients With Double-Seronegative Myasthenia Gravis. *Arch Neurol*. 69, 2012, 4: 445-51.
336. Zhi- Xiao Yang et al Clinical characteristics and therapeutic evaluation of childhood myasthenia gravis. *J. Experimental and therapeutic medicine*. 2015; 9(4):1363–1368.
337. Zhou S.Z., Li WH, Sun D.K. Clinical and immunological studies of juvenile myasthenia gravis. *Neuropediatrics*. 2006 (37): 33-38.
338. Vincent A, Palace J, Hilton Jones D., Seronegative myasthenia gravis, *Semin Neurol* 2004;24(1):125-33.
339. Walls T.J., Engel A.G., Nagel A.S., Harper C.M., Trastek V.F. Congenital myasthenic syndrome associated with paucity of synaptic vesicles and reduced quantal release. *Ann. NY Acad Sci*. 1993; 681: 461-468.
340. Wang H-L., Kinji Ohno, Margherita Milone, Joan M. Brengman, Amelia Evoli, Anna-Paola Batocchi, Lefkos T. Middleton, Kyproula Christodoulou, Andrew G. Engel, Steven M. Sine. Fundamental Gating Mechanism of Nicotinic Receptor Channel Revealed by Mutation Causing a Congenital Myasthenic Syndrome. *The Journal of General Physiology*. 2000, 116(3): 449-460.
341. Wang L, Zhang Y, He M. Clinical predictors for the prognosis of myasthenia gravis. *BMC Neurol*. 2017 19;17(1):77.
342. Werner P, Kiechl S, Löscher W, Poewe W, Willeit J. Distal myasthenia gravis - frequency and clinical course in a large prospective series. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2003;108(3):209–210.

343. Whittaker RG, Herrmann DN, Bansagi B, Hasan BA, Lofra RM, Logigian EL, Sowden JE, Almodovar JL, Littleton JT, Zuchner S, Horvath R, Lochmüller H. Electrophysiologic features of SYT2 mutations causing a treatable neuromuscular syndrome. *Neurology*. 2015;85:1964–71.
344. Wilks, Sir Samuel, Bart. In: Roll Munk's, editor. Reprinted by RCPs, 1955, P.86.
345. Wong V., Hawkins BR, Yu YL. Myasthenia gravis in Hong Kong Chinese. 2= Pediatric disease. *Acta Neurol Scand*. 1992; 86: 68-72.
346. Wylam M.E., P. M. Anderson, N. L. Kuntz, and V. Rodriguez. Successful treatment of refractory myasthenia gravis using rituximab: a pediatric case report. *Journal of Pediatrics*. 2003; 143 (5): 674–677.