

# Tijek i ishod trudnoća kompliciranih mijastenijom gravis

---

Miličević, Ozana

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:130301>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-29**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ozana Miličević**

**Tijek i ishod trudnoća kompliciranih  
mijastenijom gravis**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Vesne Elveđi Gašparović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## POPIS I OBJAŠNENJE KORIŠTENIH KRATICA

- MuSK** - mišićno specifična tirozin kinaza, (od engl. Muscle-Specific Kinase)
- LRP4** - protein 4 povezan s lipoproteinskim receptorima niske gustoće (od engl. Low-density lipoprotein receptor-related protein 4)
- AChR** - acetilkolinški receptor (od engl. acetylcholine receptor)
- MG** - mijastenija gravis
- HLA** – sustav antigena tkivne snošljivosti u ljudi (od engl. human leukocyte antigen)
- GMG** – generalizirani oblik mijastenije gravis
- OMG** – okularni oblik mijastenije gravis
- EOMG** – rano nastupajuća mijastenija gravis (od engl. early-onset MG)
- LOMG** – kasno nastupajuća mijastenija gravis (od engl. late-onset MG)
- MGFA** – engl. The Myasthenia Gravis Foundation of America
- MGFA-PIS** - engl. MGFA Post-intervention status
- RNS** – repetitivna stimulacija motornog živca (od engl. repetitive nerve stimulation)
- SFEMG** – stimulacija jednog vlakna elektromiografijom (od engl. single fiber electromyography)
- EMG** - elektromiografija
- CT** – kompjuterizirana tomografija
- MR** – magnetska rezonancija
- MGC** - kompozitni rezultat procjene MG, (od engl. Myasthenia Gravis Composite score)
- AMC** - višestruke prirođene kontrakture (od engl. arthrogryposis multiplex congenita)
- IVIG** – intravenski imunoglobulini
- PPROM** – preterminsko prijevremeno prsnuće plodovih ovoja (od engl. preterm premature rupture of membranes)
- IgG** – imunoglobulin G
- TNMG** – tranzitorna neonatalna mijastenija gravis

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1 Definicija i etiopatogeneza mijastenije gravis .....	1
1.2 Epidemiologija mijastenije gravis .....	2
1.3 Etiologija mijastenije gravis.....	3
1.4 Klinička slika i podjela mijastenije gravis .....	4
1.5 Dijagnostika i diferencijalna dijagnoza mijastenije gravis.....	6
1.6 Liječenje mijastenije gravis .....	8
2. MIJASTENIJA GRAVIS I TRUDNOĆA .....	10
2.1 Prekonceptijska skrb.....	10
2.2 Kako mijastenija gravis utječe na trudnoću?.....	11
2.3 Kako trudnoća utječe na mijasteniju gravis?.....	12
2.4 Antenatalna skrb trudnica s mijastenijom gravis .....	14
2.5 Liječenje mijastenije gravis u trudnoći.....	16
3. POROĐAJ TRUDNICE S MIJASTENIJOM GRAVIS.....	19
3.1 Odabir načina vođenja porođaja, anestezije i analgezije .....	19
4. BABINJE I MIJASTENIJA GRAVIS .....	21
4.1 Postpartalna skrb .....	21
4.2 Dojenje.....	22
5. NEONATALNA MIJASTENIJA GRAVIS .....	23
6. ZAHVALE .....	25
7. LITERATURA.....	26
8. ŽIVOTOPIS .....	36

## **SAŽETAK**

### **TIJEK I ISHOD TRUDNOĆA KOMPLICIRANIH MIJASTENIJOM GRAVIS**

**Ozana Miličević**

Mijastenija gravis (MG) je stečena autoimuna bolest koja nastaje kao posljedica stvaranja protutijela na acetilkolinске receptore (AChR) završne motorne ploče čime se narušava prijenos signala neuromuskularne spojnice. Usprkos nepoznavanju točnog uzroka smatra se da je bolest multifaktorijalne etiologije. Dobna raspodjela MG koja svoj vrh doseže u reproduktivnoj dobi žene zahtjeva pojačanu prekonceptijsku, antenatalnu i postpartalnu skrb. Prema raširenosti simptoma MG razlikuju se okularni oblik s razvojem ptoze i diplopije te generalizirani oblik koji uključuje slabost ekstraokularnih mišića. Mijastenička kriza sa zatajenjem disanja predstavlja hitno neurološko stanje, a često je provocirana trudnoćom i postpartalnim razdobljem. Dijagnoza MG se postavlja na temelju anamneze, fizikalnog pregleda, serologije te dodatnih farmakoloških i elektrofizioloških ispitivanja. Liječenje uključuje inhibitore acetilkolinesteraze, imunosupresivnu terapiju, timektomiju te intravenske imunoglobuline i plazmaferezu. Prekonceptijsko savjetovanje žena je neophodno kako bi se osigurala kontrola majčine bolesti, a istovremeno izbjegle teratogene posljedice imunosupresivne terapije na fetus. Trudnoća ima različite učinke na tijek MG, a moguće su egzacerbacije, remisije ili nepromijenjen tijek bolesti. Tijekom antenatalne skrbi provode se redoviti testovi plućne funkcije, individualna prilagodba terapije te fetalni ultrazvuk u svrhu određivanja pokreta ploda. Zbog hemodinamskih promjena prilagođava se doza lijeka, a odabir sigurne terapije u trudnoći može predstavljati izazov. Prilikom odabira načina porođaja u većini slučajeva se pristupa spontanom vaginalnom porođaju u epiduralnoj anesteziji. Dojenje se podupire uz praćenje stanja novorođenčeta i majke zbog mogućnosti postpartalne egzacerbacije u 30% slučajeva. Tranzitorna neonatalna mijastenija gravis (TNMG) nastaje kao posljedica transplacentarnog prijenosa majčinih protutijela, a prepoznaje se unutar prvih 12-48 h praćenjem kvalitete disanja novorođenčeta.

**Ključne riječi** : antenatalna skrb, mijastenija gravis, tranzitorna neonatalna mijastenija gravis

## **SUMMARY**

### **THE COURSE AND OUTCOME OF PREGNANCIES COMPLICATED WITH MYASTHENIA GRAVIS**

**Ozana Miličević**

Myasthenia gravis (MG) is an acquired autoimmune disease which occurs from the production of antibodies targeting the acetylcholine receptors on the motor end plate, thereby disrupting signal transmission of neuromuscular junction. Even though the exact cause is still unknown, MG is considered to have multifactorial etiology. The age distribution of MG that reaches its peak in the female's reproductive age indicates the need for enhanced preconceptional, antenatal and postpartum care. According to the distribution of symptoms, MG is classified into the ocular MG with the development of ptosis and diplopia and the generalized MG which includes extraocular muscles weakness. Myasthenic crisis with respiratory failure presents urgent neurological condition and is frequently provoked during pregnancy and postpartum period. The diagnosis is based on medical history, physical examination, serology, and additional pharmacological and electrophysiological testing. Treatment includes acetylcholinesterase inhibitors, immunosuppressive therapy, thymectomy, intravenous immunoglobulins and plasmapheresis. Preconception counseling is mandatory in an attempt to ensure disease control and to prevent teratogenic effect of immunosuppressants at the same time. Pregnancy has various effects on the course of the disease. Remission and exacerbation are possible while the severity of the disease may remain unchanged. Antenatal care includes regular pulmonary function tests, individual dose adjustment and fetal ultrasound to determine fetal movements. Due to hemodynamic changes during pregnancy, drug dose adjustment and deciding on a safe therapy in pregnancy can be very challenging. Spontaneous vaginal delivery under epidural anesthesia is usually encouraged while choosing the mode of delivery. Breastfeeding is recommended with continuous monitoring of the newborn and mother due to the possibility of postpartum exacerbation in 30% of the cases.

Transient neonatal myasthenia gravis (TNMG) occurs as a result of transplacental transmission of maternal antibodies and is recognized within the first 12-48 h when it is important to monitor the quality of respiration.

**Keywords:** antenatal care, myasthenia gravis, transient neonatal myasthenia gravis

## 1. UVOD

### 1.1 Definicija i etiopatogeneza mijastenije gravis

Mijastenija gravis (MG) je stečena autoimuna bolest koja dovodi do fluktuirajuće slabosti okularnih, bulbarnih i respiratornih mišića te mišića udova. Navedeno je posljedica protutijelima posredovane destrukcije acetilkolinskih receptora (AChR) na postsinaptičkom dijelu neuromuskularne spojnice.

Neuromuskularna spojica predstavlja mjesto prijenosa impulsa između terminalnog živca i mišićnih vlakana. Za normalan prijenos impulsa nužno je presinaptičko oslobađanje acetilkolina i njegovo vezanje za AChR. Do oslobađanja vezikula s acetilkolinom dolazi nakon što akcijski potencijal aktivira kalcijske voltažne kanale na presinaptičkoj membrani što dovodi do ulaska kalcija u terminalni živac i oslobađanja vezikula (1). Protutijela su u najvećem broju slučajeva usmjerena prema acetilkolinskom receptoru (AChR), dok se rjeđe nađu protutijela usmjerena na mišićno specifičnu tirozin kinazu (MuSK) ili na protein 4 povezan s lipoproteinskim receptorima niske gustoće (LRP4) (2). U trećine oboljelih, koji nemaju protutijela na AChR, nalaze se protutijela na MuSK autoantigen čija patogeneza i dalje nije u potpunosti razjašnjena (3,4).

Kada je riječ o MG, razlikuju se dva osnovna klinička oblika: generalizirani oblik i okularni oblik (5). Protutijela usmjerena na AChR ili MuSK pronađu se u većine pacijenata, dok se seronegativni oblik javlja u 50 % slučajeva okularne MG i u 20 % slučajeva generaliziranog oblika (6).

MG je s fenotipskog i patogenetskog gledišta vrlo heterogena bolest. Spekter simptoma varira od isključivo okularnog do vrlo teškog generaliziranog oblika mišićne slabosti (7). Iako je MG primarno autoimuna B-stanično posredovana bolest, aktivacija različitih podskupina T-stanica i njihovih citokina igraju važnu ulogu u patogenezi. MG karakterizira reakcija IgG na intracelularne i ekstracelularne antigene što rezultira oštećenjem tkiva (8). Prema dosadašnjim spoznajama timus se pokazao kao ključni organ u razvoju autoimunosti u pacijenata oboljelih od MG (9). Prilikom stvaranja protutijela pokazala se važna uloga timusa u nastanku disregulacije centralne tolerancije kao glavnog mehanizma eliminacije autoreaktivnih limfocita (10,11).



I dalje ostaje nepoznat uzrok poremećaja tolerancije u MG, ali ipak brojna istraživanja ukazuju na multifaktorijalnu etiopatogenezu i interakciju brojnih čimbenika (12). Ovisno o vrsti protutijela uviđa se razlika u histopatologiji timusa te se u onih s protutijelima na AChR češće javljaju abnormalnosti timusa uključujući hiperplaziju, atrofiju i timom (12). Hiperplazija timusa se javlja u 65 % slučajeva, dok se u 15 % slučajeva nalazi timom (6).

## **1.2 Epidemiologija mijastenije gravis**

MG predstavlja rijetku neurološku bolest, a incidencija i prevalencija pokazuju značajnu geografsku varijabilnost i znatan porast pojavnosti u proteklih 70 godina. Prevalencija je između 1915. i 1934. iznosila 1 oboljeli na 200 000, a 1969. došlo je do porasta prevalencije na 1 oboljeli na 17 000 (13). Zamijećeni porast kroz godine se često pripisuje ranijem prepoznavanju, postavljanju dijagnoze i cjelokupnom produljenju životnog vijeka koji pruža suvremena medicina. Važno je imati na umu činjenicu da različita metodologija, dijagnostički kriteriji i ostali uzroci sustavne pogreške utječu na različitu statistiku kroz vrijeme i na različitim geografskim područjima (8).

Prevalencija MG prema većini autora iznosi 20 oboljelih na 100 000, s određenom varijabilnošću između različitih zemalja (14–16). U Mađarskoj su na temelju podataka o otpustima iz bolnice proveli istraživanje s ciljem određivanja prevalencije, incidencije i prosječne dobi prilikom postavljanja dijagnoze MG. Opažena incidencija u studiji je 2,76 na 100 000, a prevalencija 17,42 na 100 000 (16). Sve dobivene vrijednosti u navedenom istraživanju odgovaraju vrijednostima prevalencije i incidencije koje su pokazala i druga istraživanja (17,18).

MG se kod žena uglavnom javlja u drugom i trećem desetljeću, dok se kod muškaraca javlja u šestom i sedmom desetljeću (19). Uzimajući u obzir epidemiološke podatke koji ukazuju na najveću pojavnost MG u žena tijekom reproduktivnog razdoblja, važno je pružiti adekvatnu skrb i osigurati zadovoljavajući ishod za majku i dijete. Žene prije 40. godine života, u odnosu na muškarce, češće obolijevaju, a omjer je 3:1. Od MG u 5. desetljeću života jednako obolijevaju muškarci i žene, a nakon 50. godine pojavnost je veća u muškaraca u odnosu na žene, u omjeru 3:2 (6). Bimodalna distribucija incidencije MG uočena je samo u žena s vrhom pojavnosti u 30. i 50. godini života. U

muškaraca incidencija raste s godinama, a najveća pojavnost je između 60. i 89. godine života (17).

Tijek i klinička slika MG mogu vrlo često pokazivati varijabilnost ovisno o etničkom podrijetlu. Provedena istraživanja su pokazala veću učestalost oftalmoplegije i ptoze refraktorne na terapiju u crne rase, dok se u bijele rase češće viđa generalizirani oblik MG otporan na terapiju (20). Napredak liječenja MG je praćen značajnim padom stope smrtnosti od početka 20. stoljeća. Remisija se postiže u velikom broju slučajeva, a prema zadnjim spoznajama smrtnost je manja od 5 % (6).

### **1.3 Etiologija mijastenije gravis**

MG je vrlo rijetko nasljedna bolest, samo 3.8 % do 7.1 % pacijenata ima pozitivnu obiteljsku anamnezu. Monozigotni blizanci su pogođeni u 35 % slučajeva, što ukazuje na utjecaj genetike u razvoju bolesti (21). Česta je prisutnost i drugih autoimunih bolesti u pacijenata oboljelih od MG kao i u njihovih bliskih srodnika, na primjer: reumatoidni artritis i bolesti štitnjače. Ova činjenica potvrđuje zajednički utjecaj genetike i okoliša u razvoju bolesti (22). Genetska podloga MG pronađena je u povezanosti sa sustavom antigena tkivne snošljivosti, u ljudi (HLA). MG s ranim nastupom simptoma (EOMG), koju češće vidamo u žena, povezana je s HLA-A1, B8 i DR3 alelima, dok je MG s nastupom u kasnijoj dobi (LOMG), koja se češće javlja u muškaraca, povezana je s HLA-A3, B7 i DR2 alelima (23). Razvoju MG može doprinijeti prethodna bakterijska ili virusna infekcija te korištenje antibiotika. Poznata je konkretna povezanost između autoimunih bolesti i infekcija uzrokovanih virusom hepatitisa C, herpes simpleks virusom, Epstein-Barr virusom i citomegalovirusom (24). U provocirajuće čimbenike spadaju: emocionalni stres, fizička trauma, kirurški zahvati, trudnoća i porođaj (13).

SARS-CoV-2 se na određenom broju primjera pokazao kao mogući okidač MG. U opisanim slučajevima simptomi MG su se javili 5 do 7 dana nakon početka vrućice u pacijenata bez prethodne anamneze neurološke i autoimune bolesti (25).

Mnogi toksini biljnog, životinjskog i bakterijskog podrijetla mogu ometati funkciju neuromuskularne spojnice. U tom kontekstu posebno se istraživao utjecaj insekticida te se kroz nekoliko provedenih istraživanja pronašla povezanost izlaganja insekticidima i razvoja MG u muškaraca iz ruralnih područja koji su im dugotrajno bili izloženi (26). Teorija razvoja MG, koja se pokazala najtočnijom, govori u prilog

postojanja genetske predispozicije za razvoj autoimune bolesti koju egzacerbira djelovanje čimbenika okoliša (23).

#### **1.4 Klinička slika i podjela mijastenije gravis**

MG karakteriziraju razdoblja relapsa i remisije, a težina bolesti se određuje prema bodovnim sustavima koji najčešće uključuju: MGFA (engl. The Myasthenia Gravis Foundation of America), MGFA-PIS (engl. MGFA Post-intervention status) i MGC (engl. The Myasthenia Gravis Composite score) (27).

U oboljelih se javlja širok spektar simptoma koji se manifestiraju fluktuirajućom mišićnom slabošću. Simptomi se karakteristično pogoršavaju nakon fizičke aktivnosti i svoj vrhunac doživljavaju kroz dan, dok oporavak slijedi nakon odmora (6). Približno 50 % pacijenata se prezentira okularnim simptomima, 15 % se prezentira simptomima bulbarne paralize, a samo manje od 5 % pacijenata se prezentira izoliranom proksimalnom mišićnom slabošću (28).

Okularni simptomi uključuju ptozu i diplopiju, a bulbarna paraliza zahvaća mišiće jezika, ždrijela i grkljana sa simptomima dizartrijske, disfagijske, nazalnog govora i otežanog smijeha zbog slabosti mišića lica (6).

U pacijenata s okularnim oblikom se u određenom broju slučajeva može očekivati progresija u generalizirani oblik unutar 2 godine (29).

U MG češće je zahvaćena fleksija vrata u odnosu na ekstenziju, a udovi su zahvaćeni simetrično sa slabošću u proksimalnim dijelovima. Na šakama je obično pogođena ekstenzija, dok se na stopalima javlja nemogućnost dorzifleksije. Sve navedeno narušava kvalitetu života i obavljanje svakodnevnih aktivnosti kao što su ustajanje, dulje hodanje i penjanje po stepenicama (6).

Važno je naglasiti da u oboljelih ne nalazimo poteškoće s osjetom, refleksima i koordinacijom (19).

Mijastenička kriza, koju često provociraju kirurški zahvati, infekcije, lijekovi, trudnoća i postpartalno razdoblje, predstavlja hitno neurološko stanje koje karakterizira slabost dijafragme i pomoćnih respiratornih mišića. Zatajivanje disanja je važno pravovremeno prepoznati i liječiti kortikosteroidima, intravenskim imunoglobulinima i plazmaferezom uz pružanje adekvatne ventilacije.

U pacijenata s MuSK protutijelima prezentacija bolesti može biti atipična sa zahvaćanjem mišića ramenog obruča i ekstenzornih mišića vrata. Refraktorni oblik

MG se definira kao pogoršanje simptoma ili odsutnost odgovora na primjenu kortikosteroida i barem dva druga imunosupresiva u adekvatnoj dozi i kroz dovoljno dugo razdoblje (6).

MG se može klasificirati u različite podskupine prema distribuciji bolesti, težini, serološkom statusu, stanju timusa i dobi pri nastupu simptoma. Navedeno je vrlo važno s obzirom da postoji varijabilnost u odabiru i odgovoru na terapiju ovisno o skupini u kojoj se pacijent nalazi (30).

MG možemo podijeliti ovisno o postojanju hiperplazije timusa ili timoma jer se u tim slučajevima radi o težem obliku koji zahtijeva timektomiju.

Razlikujemo generalizirani oblik MG (GMG) i okularni oblik MG (OMG) koji zahtijeva manje agresivan pristup u liječenju u odnosu na GMG. Prilikom razlikovanja OMG i GMG u obzir se uzima i trajanje bolesti, budući da OMG često prelazi u GMG unutar 2 godine od početka simptoma. Stoga, MG definiramo kao OMG ukoliko u pacijenta postoji izolirani okularni oblik u trajanju duljem od 2 godine.

MG se prema dobi pojavnosti može podijeliti na rano nastupajuću (EOMG) i kasno nastupajuću MG (LOMG) (30). Dobna granica koja MG dijeli na rani i kasni oblik je 50 godina, s tim da najnovije preporuke uzimaju 45 godina kao dobnu granicu (31). Klinička klasifikacija MG prema MGFA bazira se na težini simptoma i kliničkim karakteristikama bolesti, a navedeno je prikazano u tablici broj 1 (32).

Tablica 1 MGFA – klinička klasifikacija MG (32).

<b>Klasa I</b>	Slabost očnih mišića bez slabosti u ostalim mišićima.
<b>Klasa II</b>	Blaga slabost koja zahvaća ostale mišiće (može se javiti slabost okularnih mišića bilo koje težine).
<b>Ila</b>	Predominantno zahvaćanje mišića udova i/ili aksijalnih mišića (može slabije zahvaćati orofaringealne mišiće).
<b>Ilb</b>	Predominantno zahvaćanje orofaringealnih i/ili respiratornih mišića

	(može jednako ili slabije zahvaćati mišiće udova i/ili aksijalne mišiće).
<b>Klasa III</b>	Umjerena slabost koja zahvaća ostale mišiće (može se javiti slabost okularnih mišića bilo koje težine).
<b>IIIa</b>	Predominantno zahvaćanje mišića udova i/ili aksijalnih mišića, (može slabije zahvaćati orofaringealne mišiće).
<b>IIIb</b>	Predominantno zahvaćanje orofaringealnih i/ili aksijalnih mišića (može jednako ili slabije zahvaćati mišiće udova i/ili aksijalne mišiće).
<b>Klasa IV</b>	Teška slabost koja zahvaća ostale mišiće (može se javiti slabost okularnih mišića bilo koje težine).
<b>IVa</b>	Predominantno zahvaćanje mišića udova i/ili aksijalnih mišića (može slabije zahvaćati orofaringealne mišiće).
<b>IVb</b>	Predominantno zahvaćanje orofaringealnih i/ili respiratornih mišića (može jednako ili slabije zahvaćati mišiće udova i/ili aksijalne mišiće).
<b>Klasa V</b>	Potreba za intubacijom s ili bez mehaničke ventilacije.

### 1.5 Dijagnostika i diferencijalna dijagnoza mijastenije gravis

Dijagnoza MG se postavlja na temelju anamneze, fizikalnog pregleda, serologije, elektrodijagnostičkih postupaka i primjenom različitih testova uključujući test ledom i test acetilkolinesterazom (33).

Prilikom postavljanja dijagnoze prvi korak je serološko testiranje. Protutijela usmjerena na AChR, MuSK i LRP-4 su specifična i osjetljiva te od iznimne važnosti prilikom određivanja podgrupe (34). Anti-AChR protutijela su vrlo karakteristična za MG, a nalazimo ih u 80 % pacijenata s GMG te u 50 % s OMG (11). Lažno pozitivni rezultati mogu se pojaviti u onih koji boluju od Guillain-Barréova sindroma ili imaju timom bez MG, a lažno negativni rezultati mogu se javiti u inicijalnoj fazi bolesti prije nastupa serokonverzije. U pacijenata koji su negativni na AChR protutijela provodi se ispitivanje na MuSK protutijela, a u najrjeđim slučajevima dvostruko negativnog rezultata ispituju se protutijela na LRP-4 (6). Ukoliko je serološki test pozitivan, tada nije nužna daljnja obrada testom acetilkolinesteraze i elektrofiziološkim testiranjem. U slučaju negativnog testa na protutijela, elektrofiziološki testovi i farmakološki testovi otkrivaju definitivnu dijagnozu (34).

Kod seronegativnih pacijenata važno je unutar 12 mjeseci ponoviti serološko testiranje obzirom da će u 15 % slučajeva nakon tog perioda serološko testiranje dati pozitivan rezultat (35).

Testom acetilkolinesteraze, prilikom kojeg se koristi edrofonij-klorid kao brzodjelujući reverzibilni inhibitor acetilkolinesteraze, daje se 2 - 10 mg edrofonija intravenski. Test se sastoji od praćenja oporavka mišićne funkcije unutar 1 - 2 minute. Imajući na umu mogućnost pojave teških muskarinskih nuspojava, kao što su bradikardija i bronhospazam, prilikom izvođenja testa važno je osigurati primjenu atropina u slučaju potrebe (6).

Kao alternativa testu acetilkolinesteraze koristi se test ledom, a provodi se postavljanjem leda na zatvoreno oko kroz 2 minute uz praćenje oporavka ptoze. Test ledom se drži pozitivnim ukoliko je oporavak ptoze  $>2$  mm (36). U seronegativnih pacijenata elektrofiziološke metode imaju veliki značaj te su sigurne za primjenu u trudnoći (37). Elektrofiziološke metode uključuju repetitivnu stimulaciju motornog živca (RNS) i stimulaciju jednog vlakna elektromiografijom (SFEMG). EMG s repetitivnom stimulacijom motornog živca frekvencijom 2 - 5 Hz će dovesti do smanjenje amplitude složenih akcijskih mišićnih potencijala u oboljelih. U slučaju normalnog nalaza RNS-a, pristupa se SFEMG-u pri čemu elektrode bilježe akcijske potencijale pojedinog mišićnog vlakna (38).

U trenutku postavljanja dijagnoze MG svi pacijenti se podvrgavaju radiološkoj obradi medijastinuma u svrhu otkrivanja timoma ili hiperplazije timusa. Kao najbolja metoda

izbora navodi se CT s kontrastom. Osjetljivost CT-a za timom je <90 %, dok je osjetljivost za hiperplaziju timusa između 30 i 60 % (39).

Neki radovi govore u prilog korištenja CT-a bez kontrasta kao metodi izbora u oboljelih s obzirom da kontrast može dovesti do egzacerbacije simptoma MG.

U trudnoći se preporuča korištenje MR bez kontrasta sa slabijom vizualizacijom prednjeg medijastinuma u odnosu na CT (40,41).

## **1.6 Liječenje mijastenije gravis**

Terapija MG uključuje inhibitore acetilkolinesteraze, imunosupresivnu terapiju, intravensku primjenu imunoglobulina, plazmaferezu i timektomiju.

Osnovni cilj terapije je postići potpunu remisiju što znači potpunu odsutnost znakova i simptoma mišićne slabosti. Ukoliko nije moguća potpuna remisija, pokušava se postići minimalna manifestacija bolesti koju karakterizira odsutnost subjektivnih simptoma uz blago abnormalni nalaz tijekom neurološke obrade (6).

Inhibitori acetilkolinesteraze predstavljaju inicijalnu simptomatsku terapiju u većine bolesnika, a kortikosteroidi i ostali imunosupresivi se uvode ukoliko monoterapija piridostigminom ne daje zadovoljavajuće rezultate (27). Piridostigmin je najčešće korišteni inhibitor acetilkolinesteraze te predstavlja simptomatsku terapiju u OMG, blažim oblicima GMG te u težim oblicima GMG u kombinaciji s imunosupresivima. (6). Inhibitori acetilkolinesteraze svoj učinak ostvaruju parasimpatomimetičkim djelovanjem što može dovesti do bronhokonstrikcije i hipermotiliteta gastrointestinalnog trakta. Zbog navedenog potreban je oprez prilikom korištenja ovih lijekova u astmatičara, kroničnog bronhitisa i pacijenata s dijarejom (42,43).

Kortikosteroidi predstavljaju prvu liniju terapije u OMG i GMG koja ne odgovara adekvatno na monoterapiju piridostigminom.

Nesteroidni imunosupresivi s naglaskom na azatioprin, ciklosporin, mikofenolat mofetil, metotreksat i takrolimus, uvode se kao monoterapija ukoliko postoji kontraindikacija za liječenje kortikosteroidima. Nesteroidni imunosupresivi se dodaju u terapiju s kortikosteroidima kada odgovor na terapiju kortikosteroidima nije zadovoljavajući, postoje znatnije nuspojave ili nije moguće smanjiti dozu kortikosteroida bez pojave relapsa. Postizanjem terapijskog učinka kortikosteroidima ili nesteroidnim imunosupresivima slijedi razdoblje postupnog smanjivanje doze do razine doze održavanja koja će biti dovoljna za dugoročnu kontrolu bolest.

U refraktornih oblika, terapijske opcije su intravenski imunoglobulini, plazmafereza te monoklonalna protutijela kao što je rituksimab (27). Plazmafereza i intravenski imunoglobulini se koriste kao brzodjelujuća imunoterapija u teških akutnih egzacerbacija s životno ugrožavajućom respiratornom insuficijencijom i disfagijom, prije operativnih zahvata te kada izostaje odgovor na prethodne linije liječenja (6,27). Rituksimab, inače predmet brojnih istraživanja u pogledu djelotvornosti u teškim i refraktornim oblicima MG, svojim djelovanjem postiže remisiju u pacijenata s teškim oblikom MG i u onih koji imaju pozitivna MuSK protutijela (44–46).

Timektomija je od posebnog značaja u pacijenata s timomom koji ima ulogu u nastanku MG kao i sposobnost lokalne invazije (47). Randomizirana kontrolirana klinička studija, koju su proveli Gil I. Wolfe i suradnici, pokazala je prednost timektomije i u pacijenata koji nemaju timom. Timektomija je dovela do kliničkog poboljšanja, smanjene potrebe za imunosupresivnom terapijom i smanjenog broja hospitalizacija (48). U pacijenata bez timoma, timektomija predstavlja zahvat koji pomaže u redukciji doze imunoterapije. Zahvat je prvenstveno elektivan s obzirom da se rezultati postižu s vremenskim odmakom i nužno ga je provesti kada je pacijent stabilan (27).



## 2. MIJASTENIJA GRAVIS I TRUDNOĆA

### 2.1 Prekonceptcijska skrb

Unazad nekoliko desetljeća, ženama oboljelim od MG, koje bi dosegle reproduktivnu dob, savjetovalo bi se da izbjegavaju trudnoću. Takve odluke su se donosile zbog prirode bolesti i njezinog utjecaja na trudnoću, mogućih egzacerbacija i teratogenog učinka lijekova na plod (49). Planiranje terapije i prekonceptcijsko savjetovanje u tercijarnom centru je važno započeti dovoljno rano jer tijekom bolesti i liječenje mogu imati dalekosežne posljedice na fertilitet i trudnoću (50). Okupljanje tima i multidisciplinarni pristup neurologa i opstetričara je od presudne važnosti kako bi se izbjegle teratogene posljedice liječenja MG na fetus, a istovremeno postigla dobra kontrola majčine bolesti. U sklopu prekonceptcijske skrbi važno je majku educirati o svim rizicima i izazovima s kojima se oboljeli suočavaju prilikom začeća, trudnoće i porođaja. Prekonceptcijski se provodi detaljna klinička obrada na autoimune bolesti koje mogu biti povezane s MG i utjecati na tijek trudnoće. Navedeno obuhvaća analizu protutijela štitnjače, antifosfolipidnih protutijela i cjelokupnu obradu sistemskog eritematoznog lupusa (51).

Prema dosadašnjim spoznajama, MG nema utjecaja na plodnost, ali teškoće prilikom začeća se mogu javiti zbog učestalih preklapanja MG s ostalim autoimunim bolestima (52). Unatoč napretku prekonceptcijske skrbi, ispostavilo se da žene oboljele od MG imaju manji broj djece u odnosu na zdrave žene. Pokazalo se da navedeno nije povezano s plodnošću, već se pripisuje drugim razlozima i njihovim odlukama. Prema rezultatima presječne studije provedene u Njemačkoj, u više od 50 % slučajeva pacijentice su se odricale roditeljstva i izbjegavale trudnoću. Najčešći razlog takve odluke bio je strah od mogućih štetnih posljedica lijekova za liječenje MG na fetus, a najveći utjecaj prilikom donošenja odluke imali su partner i liječnici (53). Pacijentice u kojih je tek dijagnosticiran OMG predstavljaju rizičnu skupinu za razvoj teškog GMG. Navedeno je posebno izraženo tijekom prve 2 godine od postavljanja dijagnoze kada se predlaže odgoda začeća (37). Rana prekonceptcijska skrb osigurava izbjegavanje štetnih posljedica imunomodulatorne terapije na rani razvoj fetusa te se tijekom prestanka uzimanja imunosupresivne terapije prije planirane trudnoće primjenjuju kontraceptivi kroz 6 mjeseci prije začeća (40).

Odabir terapije u žena reproduktivne dobi provodi se na temelju težine i distribucije simptoma, a u svakom pojedinačnom slučaju provodi se individualni pristup. Prilikom edukacije majke, bitno je naglasiti važnost planiranja trudnoće kako bi se na vrijeme prekinula terapija koja je kontraindicirana i nastavila ona koja je sigurna. Prilikom započinjanja imunosupresivne terapije neposredno prije trudnoće, obično se pribjegava prednizonu. U lakšim oblicima uvodi se piridostigmin, a u srednje teškim oblicima kortikosteroidi mogu biti od koristi. Metotreksat je kontraindiciran u žena koje planiraju trudnoću, a njegova primjena se prekida 3 mjeseca prije samog začeća (54). Mikofenolat mofetil je, također, kontraindiciran, te se zbog utvrđene povezanosti s embriopatijom prekida 6 tjedana prije začeća (55,56). Korištenje takrolimusa se i dalje ne može sa sigurnošću povezati s nastankom embriopatije jer se nije potvrdilo postojanje određenog obrasca malformacija. Neovisno o nejasnom učinku takrolimusa, ipak se preporuča prekid terapije u vrijeme planiranja trudnoće (49,57). Unazad nekoliko godina provedeno je istraživanje u svrhu otkrivanja toksičnog i teratogenog učinka takrolimusa u kombinaciji s prednizolonom. Ispitivanje je provedeno u in vitro uvjetima na embrijskim stanicama štakora, a otkriveno je kako prednizolon povećava teratogeni učinak takrolimusa pri zajedničkoj primjeni (58). U žena koje planiraju trudnoću, a bile su liječene rituksimabom, uvodi se kontracepcija kroz 12 mjeseci od prekida terapije (54). Podatci o sigurnosnom profilu azatioprina u prekonceptijskom periodu i trudnoći se razlikuju u različitim istraživanjima. U određenim studijama se ispostavila povezanost primjene azatioprina s nižom porođajnom težinom i prijevremenim porođajem (59). Azatioprin, također, ne pokazuje određeni obrazac malformacija, a incidencija kongenitalnih malformacija varira od 0 do 11,8 % ovisno o provedenom istraživanju (60). Mnogi izvori podržavaju nastavak terapije azatioprinom zajedno s piridostigminom i kortikosteroidima (37,57). Timektomija je često opcija u žena koje planiraju trudnoću jer se time postiže bolja kontrola bolesti i reducira korištenje imunosupresiva (48). Zbog odgođenog terapijskog učinka i mogućih kirurških komplikacija, timektomiji se obično pristupa prije trudnoće ili u stabilnoj fazi postpartalnog perioda (37).

## **2.2 Kako mijastenija gravis utječe na trudnoću?**

Na samom početku je potrebno majku informirati o nemogućnosti predviđanja tijeka sadašnje trudnoće prema iskustvima prethodnih. U trudnica koje boluju od MG,

slabost respiratornih mišića i podizanje dijafragme zbog rastućeg fetusa dovode do smanjenog kapaciteta pluća. Depresija disanja, koja predstavlja jednu od najvećih opasnosti u oboljelih, javlja se u 20 % slučajeva i zahtijeva kontinuirano praćenje kako bi se u trudnoći izbjegla potreba za mehaničkom ventilacijom (37). Prema većini provedenih istraživanja, nije pronađena povezanost MG s većom učestalosti spontanog pobačaja, preeklampsije, eklampsije i zaostajanja u rastu fetusa (40,61). Međutim, ukoliko dođe do razvoja preeklampsije izbjegava se primjena magnezijeva sulfata koji dovodi do egzacerbacije mišićne slabosti (62). Magnezij svojim djelovanjem blokira ulazak kalcija, te na taj način onemogućava oslobađanje acetilkolina, stoga se u svrhu prevencije konvulzija u žena s preeklampsijom i eklampsijom primjenjuje levetiracetam intravenski (40). Kao vrlo rijetka komplikacija MG u trudnoći, zabilježena je supresija koštane srži koja se javlja kao rezultat autoimune reakcije prema megakariocitnoj lozi (63).

Retrospektivnim kohortnim istraživanjem koje je provedeno u SAD-u je ustanovljena zanemariva razlika u tijeku i ishodu trudnoća kompliciranih MG u odnosu na one koje to nisu. Ipak se u žena oboljelih od MG, kao rezultat brojnih komorbiditeta, uočilo lošije opće zdravlje te se istaknula važnost pristupa trudnoći s MG kao visokorizičnoj koja zahtijeva specijaliziranu skrb u tercijarnom centru. Istraživanje je potvrdilo dulji boravak u bolnici u ovih žena te povećani rizik za razvoj respiratorne insuficijencije koja se uglavnom nadovezivala na neki stresni podražaj (64).

### **2.3 Kako trudnoća utječe na mijasteniju gravis?**

Trudnoća kratkotrajno može dovesti do pogoršanja kliničke slike, ali dugoročno gledano nema utjecaja na tijek bolesti (40). Trudnoća ima različite individualne učinke na tijek bolesti, koji znatno variraju, u svake žene kao i od trudnoće do trudnoće u iste žene. Moguće su egzacerbacije, remisije, ali isto tako težina i tijek bolesti mogu ostati nepromijenjeni. Prema dosadašnjim spoznajama, egzacerbacije se javljaju u 41 % pacijentica, 29 % pacijentica pokazuju remisiju, a u 30 % slučajeva trudnoća protekne bez ikakvih promjena. Postpartalni period i prvo tromjesečje predstavljaju razdoblja najvećeg rizika za pojavu egzacerbacije s tim da se rjeđe javljaju ukoliko je u trudnice prethodno učinjena timektomija (37,65). U trudnoći se, nerijetko, javljaju uz trudnoću vezane infekcije, cistitis i korioamnionitis, te kao takve mogu biti predisponirajući

čimbenici za egzacerbaciju simptoma MG pa ih je važno pravovremeno prepoznati i liječiti (19).

Trudnoća je praćena brojnim imunološkim i endokrinim promjenama koje imaju svoj utjecaj na autoimune bolesti (66). Uslijed imunoloških promjena u trudnoći MG se prvi put može javiti u trudnoći, a pozadinske mehanizme čini estrogenom izazvana produkcija citokina i imunoglobulina (50). Postoje pojedinačni opisani slučajevi nastupa MG prvi put tijekom trudnoće, a dodatne odgovore su dali putem kohortne studije temeljene na populacijskom uzorkovanju korištenjem podataka Nizozemske i Norveške. Provedenim istraživanjem se uočio zanemariv rizik za pojavu MG tijekom trudnoće, dok je uočen povećan rizik u prvih 6 mjeseci postpartalno (67). Poboljšanje simptoma se može očekivati tijekom drugog i trećeg tromjesečja zbog imunosupresivnog djelovanja kasnijih faza trudnoće. Poboljšanje kliničke slike se tumači visokim razinama alfa-fetoproteina u tom razdoblju. Alfa-fetoprotein inhibira vezanje protutijela na AChR te na taj način doprinosi remisiji MG. (68). Provedeno je retrospektivno istraživanje utjecaja trudnoće na rijetku podskupinu MG pozitivnu na MuSK protutijela. Pacijentice su bile podijeljene u dvije skupine, I. grupa je uključivala one u kojih je MG dijagnosticirana prije trudnoće, dok je II. grupa uključivala pacijentice u kojih je MG nastupila u prosjeku 17 godina nakon trudnoće. U I. grupi je 25 % pacijentica iskusilo srednje teško pogoršanje kliničke slike, dok se u preostalih zamijetila vrlo blaga egzacerbacija simptoma. Prikazani rezultati ukazuju na zanemarivi utjecaj trudnoće na tijek MuSK-MG, a takva zapažanja se tumače dugogodišnjom MG koja je u trenutku trudnoće već bila pod kontrolom. Iz rezultata za II. grupu zaključili su da trudnoća ne predstavlja provocirajući čimbenik za razvoj MG. MuSK-MG pripada rjeđim oblicima MG te je shodno tome i ovo istraživanje provedeno na skupini od 17 žena, stoga je za točnije rezultate potrebno provesti multicentrično istraživanje na većoj kohorti ispitanika (69).

Trudnoća predstavlja izniman fizički napor za žene oboljele od MG, stoga je važno kontinuirano praćenje i dodatno liječenje u slučaju potrebe. Iako se smatra da nije moguće predvidjeti ponašanje i tijek bolesti u trudnoći, neka istraživanja pokazuju da određeni parametri, kao što je kompozitni rezultat procjene MG (MGC, engl. Myasthenia Gravis Composite score) i RNS, imaju svoju važnost prilikom predviđanja tijeka i težine bolesti u trudnoći. U studiji koja je provedena koristio se MGC koji prema simptomima i znakovima mjeri klinički status MG, a viši rezultat odgovara težem obliku bolesti. Studijom je otkriven viši MGC prije trudnoće u pacijentica koje su tijekom

trudnoće doživjele poboljšanje simptoma u odnosu na grupu s pogoršanjem ili nepromijenjenim stanjem. Za navedeno se kao objašnjenje nudi promjena u mehanizmu imunotolerancije kao posljedica same trudnoće u žena s višim MGC rezultatom. U žena koje su bile svrstane u skupinu s nepromijenjenim tijekom MG, bolest je prije trudnoće trajala dulje i pokazivala normalne rezultate na RNS-u. Ovakvi rezultati ukazuju na utjecaj duljine trajanja bolesti na promjene u imunotoleranciji tijekom trudnoće. Provođenje RNS-a prije, za vrijeme i nakon trudnoće s ciljem predviđanja težine MG u trudnoći jedan je od prijedloga za buduća istraživanja (70).

## **2.4 Antenatalna skrb trudnica s mijastenijom gravis**

U trudnica oboljelih od MG od presudne važnosti je multidisciplinarni pristup tima koji uključuje opstetričara, neurologa, anesteziologa, pulmologa, neonatologa i intenzivista u najtežim slučajevima.

Tijekom cjelokupne antenatalne skrbi provodi se edukacija pacijentice i individualna prilagodba terapije. Trudnicu je tijekom trudnoće važno informirati o sigurnim opcijama liječenja piridostigminom i kortikosteroidima (61). Ukoliko je trudnoća nastupila neplanirano, a pacijentica je na terapiji metotreksatom ili mikofenolat mofetilom, daljnja odluka o prekidu terapije može biti vrlo zahtjevna. Usprkos prekidu terapije vrlo često je prekasno za sprječavanje teratogenih posljedica, a nagli prekid terapije može dovesti do naglog pogoršanja simptoma. Folna kiselina se, kao dodatak prehrani, jednako koristi u žena s MG kao i u zdravih sa standardnom dozom od 400 mg (71). Ukoliko se na MG prvi put posumnja u trudnoći, važno je provesti cjelokupnu obradu. Prvi korak je određivanje protutijela na AChR, a ukoliko je test negativan provodi se ispitivanje na MuSK i LRP4 protutijela. U slučaju negativnih seroloških testova, pristupa se elektrofiziološkim metodama. Slikovne pretrage timusa se odgađaju jer se učinak timektomije postiže s odgodom te takva intervencija ne donosi prednosti za trudnoću koja je u tijeku (27). Kao posljedica promjena u imunološkom sustavu tijekom trudnoće, infekcije postaju ključni okidač za razvoj mijasteničke krize. Sukladno tome, posvećuje se pozornost pravovremenom otkrivanju infekcija i adekvatnom liječenju. Poseban oprez se pridaje odabiru antibiotika s obzirom da je važno izbjegavati fluorokinolone i aminoglikozide koji mogu provocirati mijasteničku krizu (50). U studiji koja je uključivala 65 trudnica, kod 4 pacijentice razvile su se

trudničke infekcije uključujući mastitis, endometritis i pijelonefritis koje su se u svih manifestirale egzacerbacijom MG (72).

Antenatalna skrb u žena s MG zahtijeva redovito obavljanje testova plućne funkcije kao i testova funkcije hormona štitnjače (40). Trudnice se potiču na praćenje pokreta ploda, osobito nakon 24. tjedna gestacijske dobi. Ukoliko se zamijeti redukcija pokreta indicirano je daljnje ultrazvučno praćenje veličine i pokreta ploda (61). Ultrazvuk između 11. i 13. tjedna potvrđuje normalan fetalni razvoj koji može biti narušen djelovanjem majčine terapije za MG (51). U prvom tromjesečju provodi se rani probir na kromosomske anomalije, a to uključuje određivanje nuhalnog nabora i različite neinvazivne prenatalne testove (73). Isto tako se preporuča obaviti probir na preeklampsiju, iako se mišljenja o povezanosti MG i preeklampsije razlikuju (51). Rani probir na anomalije između 16. i 18. tjedna može otkriti postojanje višestrukih prirodnih kontraktura (AMC, od engl. arthrogryposis multiplex congenita) koje se javljaju u manje od 1 % fetusa majki oboljelih od MG (74). U svake žene oboljele od MG u slučaju redukcije pokreta i porasta razine abdomena postavlja se sumnja na AMC i polihidramnij. AMC nastaje kao posljedica transplacentarnog prijenosa majčinih protutijela i vezanja za fetalne acetilkolinske receptore između 14. i 16. tjedna (75). U nekim slučajevima AMC predstavlja prvi znak MG u asimptomatskih slučajeva. Na ultrazvučnom pregledu fetus pokazuje redukciju pokreta, a zglobovi bivaju fiksirani u fleksiji ili ekstenziji. AMC zahvaća brojne dijelove tijela, a u najtežim slučajevima kao rezultat abnormalnog razvoja prsnog koša, nastaje hipoplazija pluća i polihidramnij što često završava zatajenjem disanja i smrću. Ovisno o želji majke provodi se rutinski probir na anomalije između 20. i 24. tjedna s tim da u žena oboljelih od MG ne postoji veći rizik za razvoj genetskih i strukturnih anomalija ploda (51). Približavanjem kraja trudnoće, u kasnijoj fazi drugog i u trećem tromjesečju, pacijentice se upućuju opstetričkom anesteziologu s obzirom na osobitosti anestezije u ovakvim slučajevima (61).

## 2.5 Liječenje mijastenije gravis u trudnoći

Za postizanje potpune kontrole bolesti, liječenje MG uključuje simptomatsku i imunosupresivnu/imunomodulatornu terapiju. Prilikom liječenja MG neophodno je imati na umu sve hemodinamske promjene koje se javljaju i zahtijevaju prilagodbu doze lijekova.

Karakteristične promjene koje uključuju povećanje volumena cirkulirajuće krvi, povećanje bubrenog klirensa, učestala povraćanja i odgođeno pražnjenje želudca mogu interferirati s apsorpcijom lijeka. Uslijed odabira terapije primjenjuje se individualni pristup koji u obzir uzima težinu i distribuciju simptoma te moguće nuspojave. Timektomiji se ne pristupa kroz razdoblje trudnoće s obzirom na odgođeni terapijski učinak i sve rizike koje kirurški zahvat nosi tijekom trudnoće (37). Prvu liniju terapije čine inhibitori acetilkolinesteraze čija se primjena smatra sigurnom u trudnoći. Inhibitori acetilkolinesteraze s naglaskom na piridostigmin koriste se kao simptomatska terapija, a preporučena doza koja je neškodljiva za fetus je <600 mg/dan. Piridostigmin se koristi u blažim slučajevima i u izoliranom OMG (50). Ukoliko je zbog učestalog povraćanja narušena intestinalna apsorpcija lijeka, lijek se može primijeniti intravenski s visokim oprezom zbog moguće provokacije kontrakcija maternice i prijevremenog porođaja (76). Kortikosteroidi predstavljaju drugu liniju terapije te se uvode kada adekvatna doza piridostigmina ne postiže željenu kontrolu bolesti. Na početku terapije kortikosteroidima moguće je prolazno pogoršanje simptoma. Kortikosteroidi su se pokazali djelotvornima u većine trudnica s MG, ali je ipak potreban povećan oprez zbog povezanosti s prijevremenim prsnućem plodovih ovoja i prijevremenim porođajem (42). Kortikosteroidi s naglaskom na prednizon imaju vrlo nizak teratogeni potencijal sa zanemarivim rizikom za razvoj rascjepa nepca ukoliko se koriste u prvom tromjesečju (76). U slučaju refraktnog obliku MG ili intolerancije kortikosteroida, uvodi se imunosupresivna terapija. Iako se započinjanje imunosupresivne terapije u trudnoći ne preporuča, prekid ili redukcija od prije uvedene kontinuirane terapije može rezultirati egzacerbacijama i mijasteničkom krizom stoga je racionalnom primjenom imunosupresivne terapije cilj postići dobru kontrolu bolesti i spriječiti teratogeni učinak lijekova na fetus (61). Mnogi izvori govore u prilog korištenja azatioprina kao sigurne terapije tijekom trudnoće. Iako azatioprin prolazi posteljicu, fetus je zaštićen od štetnih učinaka zbog nezrelosti jetre koja ne sadržava enzime

nužne za konverziju azatioprina u njegove aktivne metabolite (61,77). Novorođenčad majki koje su zbog MG bile tijekom trudnoće izložene azatioprinu pokazali su veće izgleda za razvoj mijelosupresije i imunosupresije (68). Imunosupresivno liječenje ciklosporinom A se također smatra sigurnim u trudnoći. Pri visokim dozama azatioprina i ciklosporina A dolazi do porasta rizika za spontani pobačaj, prijevremeni porođaj i nisku porođajnu težinu te je prilikom odabira ove terapije u žena reproduktivne dobi važno procijeniti odnos rizika i prednosti u kontroli mijasteničkih simptoma (28). Metotreksat, mikofenolat mofetil i rituksimab su kontraindicirani u trudnoći te se prekid terapije započinje u prekonceptijskom periodu. Mikofenolat mofetil je teratogen budući da uzrokuje sindrom koji uključuje hipoplastične nokte, skraćeni peti prst, mikrotiju, mikrognatiju, rascjep nepca i dijafragmalnu herniju (50,61). Intravenski imunoglobulini (IVIG) i plazmafereza također predstavljaju sigurne terapijske opcije za MG u trudnoći (37). Navedene terapijske opcije dovode do naglog poboljšanja simptoma, ali se zbog svog kratkog djelovanja uglavnom koriste za liječenje mijasteničke krize i teških egzacerbacija MG (42). U najtežim slučajevima zatajenja disanja i disfagije plazmafereza i IVIG dovode do značajnog poboljšanja (27).

U istraživanju o učinku IVIG-a kao monoterapije u trudnoći, IVIG se pokazao kao siguran i djelotvoran izbor liječenja. Drži se da bi ova terapija u budućnosti mogla biti od posebnog značaja u onih koji su izloženi imunosupresivima teratogenog ili nepoznatog djelovanja. Istraživanje je provedeno na manjem broju ispitanika te bi se u većim multicentričnim studijama ovaj rezultat trebao potvrditi (49). IVIG može dovesti do volumnog preopterećenja i hiperviskoznosti (68). Plazmafereza je povezana s promjenama u cirkulirajućem volumenu i čimbenicima zgrušavanja (19). Plazmafereza izaziva hipotenziju i prijevremeni porođaj zbog eliminacije hormona nužnih za održavanje trudnoće što je važno pratiti i prepoznati na vrijeme (68). Hipotenzija predstavlja ozbiljnu komplikaciju plazmafereze te se tijekom primanja terapije kontinuirano prati hemodinamika (37). Premda se plazmafereza i IVIG smatraju jednako učinkovitim, plazmafereza se treba primjenjivati kao druga linija terapije zbog prethodno navedenih posljedica koje može imati na trudnoću (19). U trudnica oboljelih od MG primjenjuje se poseban oprez prilikom liječenja ostalih opstetričkih stanja. Kao što je prethodno navedeno, u preeklampsiji izbjegava se korištenje magnezijeva sulfata koji doprinosi razvoju mišićne slabosti smanjenim otpuštanjem acetilkolina.



Levetiracetam i valproična kiselina primjenjuju se u svrhu prevencije epileptičnih napadaja, dok se fenitoin koristi u refraktornim slučajevima. Beta blokeri i blokatori kalcijevih kanala mogu provocirati pogoršanje MG stoga ih u liječenju preeklampsije treba izbjegavati. Za blaže oblike koristi se metildopa i oralni hidralazin, a intravenski hidralazin primijenjuje se u teškim oblicima hipertenzije (42).

### 3. POROĐAJ TRUDNICE S MIJASTENIJOM GRAVIS

#### 3.1 Odabir načina vođenja porođaja, anestezije i analgezije

MG se neće ispoljiti u prvom porođajnom dobu zbog aktivnosti glatkih mišića koji nisu pogođeni u MG, dok će u drugom porođajnom dobu aktivacijom poprečno-prugastih mišića, slabost i umor roditelje doći do izražaja (68). Multidisciplinarnim pristupom i planiranjem porođaja svi naponi se usmjeravaju prema postizanju spontanog vaginalnog porođaja u terminu. U idealnim uvjetima, u ustanovi koja pruža visokospecijaliziranu zdravstvenu skrb, multidisciplinarni tim bi trebao osigurati mogućnost intervencije neurologa i neonatologa u slučaju potrebe. U žena u kojih je postignuta dobra kontrola bolesti najčešće se pristupa vaginalnom porođaju. Za vrijeme porođaja važno je ne prekidati terapiju koju je roditeljica primala do tada (61). Inhibitori acetilkolinesteraze, piridostigmin i neostigmin, mogu se koristiti tijekom porođaja kako bi se umor i slabost mišića sveli na najnižu razinu (68). Tijekom porođaja dolazi do odgođenog pražnjenja želudca i usporene gastrointestinalne apsorpcije što zahtijeva prijelaz s oralne na parenteralnu primjenu lijekova (19). Posebna pozornost se pridaje doziranju parenteralne terapije, 60 mg oralno primijenjenog piridostigmina odgovara 2 mg piridostigmina primijenjenog parenteralno (50). Uslijed usporavanja progresije porođaja, opstetričar mora biti spreman na korištenje forcepsa ili vakuum ekstraktora (37). Generalno gledano, u trudnica s MG češće se pristupa instrumentalnom vođenju porođaja u svrhu prevencije produljenog i iscrpljujućeg porođaja (51). U pacijentica u kojih se javi egzacerbacija simptoma tijekom porođaja, u praksi se u drugom porođajnom dobu pristupa asistiranom porođaju u svrhu smanjenja fizičkog napora majke. Navedeno i dalje nije prihvaćeno kao standard pa se prema trenutnim smjernicama, ipak, teži postizanju spontanog vaginalnog porođaja (27). Svaki kirurški zahvat tijekom trudnoće predstavlja mogući okidač za egzacerbaciju MG stoga se carski rez ostavlja kao opcija isključivo u slučaju drugih opstetričkih indikacija. Većina novijih istraživanja sugerira vaginalni porođaj kao jedan od glavnih ciljeva kojem se teži u trudnica s MG (61,68). Pacijentice oboljele od MG mogu biti posebno osjetljive na odabir anestetika u porođaju te je važna konzultacija s anesteziologom na samom početku trudnoće. Epiduralnoj anesteziji se pristupa kada god je to moguće jer se na taj način izbjegavaju nuspojave koje prijete ukoliko se primijeni opća anestezija ili narkotici. Prilikom odabira anestetika prednost

ima amidna skupina (lidokain, bupivakain) u odnosu na estersku skupinu (tetrakain) koja može provocirati simptome MG (19). Epiduralna anestezija se ne primjenjuje iznad razine Th10 zbog opasnosti od zahvaćanja respiratorne muskulature (40). Opioidi i opća anestezija mogu pojačati učinak AChR protutijela zbog čega se njihova primjena pokušava izbjeći (19). Nedepolarizirajući mišićni relaksansi svojim djelovanjem mogu dodatno pogoršati prijenos na razini neuromuskularne spojnice (37). Istraživanje u Brazilu, koje je provedeno u svrhu analize ishoda trudnoća u žena s MG, pokazalo je kako vaginalni porođaj predstavlja sigurnu opciju koja je u navedenom istraživanju uglavnom prolazila bez komplikacija. U provedenom istraživanju je čak 66.7 % ispitanica bilo podvrgnuto carskom rezu, a u 75 % slučajeva je postojala opstetrička indikacija. Kao najčešća opstetrička komplikacija u istraživanju se navodi pretermansko prijevremeno prsnuće plodovih ovoja (PPROM). Neovisno o odabiru načina porođaja primjenjivala se regionalna anestezija koja se pokazala sigurnom i nije dovođila do egzacerbacija (70). Retrospektivna studija provedena u Norveškoj je, koristeći registar porođaja, utvrdila učestalost carskog reza u žena oboljelih od MG u 17 % slučajeva u usporedbi s općom populacijom u kojih je učestalost bila 8.6 %. Isto tako je broj intervencija tijekom porođaja bio udvostručen u odnosu na zdravu populaciju (78). U većem broju retrospektivnih istraživanja stopa carskog reza, u sklopu različitih opstetričkih indikacija, varira između 30.7 % i 66.7 % (32,68,70,79,80). Veća učestalost carskog u trudnica oboljelih od MG vrlo često se opravdava boljim planiranjem porođaja radi izbjegavanja hitnog carskog reza koji u ovih pacijentica može biti poguban (79). Pretermansko prijevremeno prsnuće plodovih ovoja (PPROM) u brojnim radovima navodi se kao jedna od najčešćih opstetričkih komplikacija u sklopu MG (5,70,78,81). PPRM se prema različitim izvorima različito tumači. Neki tvrde da se PPRM javlja zbog same MG, drugi tvrde da je zbog korištenja steroida u prvom tromjesečju trudnoće (70,78). PPRM se u žena oboljelih od MG javlja u 6.7 % slučajeva što je češće nego li u općoj populaciji gdje se javlja u 3 % slučajeva (5,70). Sistematski pregled koji je obuhvatio brojne izvore koji su analizirali ishode trudnoće komplicirane MG, otkriva veću učestalost niže porođajne težine u djece oboljelih majki. Prema provedenom istraživanju u 14.1 % novorođenčadi se javljala porođajna težina ispod 10. percentile za odgovarajuću dob (82). U ovih pacijentica je učestalost opstetričkih komplikacija iznosila 30 % (78,79). Prema nekim izvorima težina majčine bolesti ne korelira s težinom i učestalosti komplikacija tijekom porođaja, a navedeno potkrjepljuje činjenica da se opstetričke

komplikacije često viđaju i u asimptomatskih slučajeva (83). Uz navedeno, kao neke od češćih opstetričkih komplikacija spominju se produljeni porođaj i fetalni distress (78,79).

U Sveučilišnoj bolnici i tercijarnom centru u Istanbulu provedeno je retrospektivno istraživanje u koje su bile uključene trudnice s postavljenom dijagnozom MG. Neurološko praćenje je provedeno prekonceptijski, za vrijeme trudnoće i postpartalno. Ispitanice su bile podijeljene u tri skupine: grupa s poboljšanjem simptoma, grupa s pogoršanjem simptoma i grupa bez promjene kliničke slike MG tijekom trudnoće.

Tijekom istraživanja su se pratili brojni parametri, a među ostalim način porođaja, opstetričke komplikacije, porođajna težina i petominutni APGAR. Od opstetričkih komplikacija koje se najčešće povezuju s MG, spontani pobačaj se javio u 14.8 % slučajeva, prijevremeni porođaj u 11.1 % slučajeva, a PPRM u 14.8 % slučajeva. Veća učestalost prijevremenog porođaja, PPRM-a i spontanog pobačaja je zabilježena u grupi s pogoršanjem simptoma tijekom trudnoće. U istoj skupini je bila niža gestacijska dob, porođajna težina i petominutni APGAR u odnosu na preostale 2 skupine. Niža porođajna težina i niži petominutni APGAR se pripisuje prijevremenom porođaju koji je u ovoj skupini nastupao češće. U ovom istraživanju je težina kliničke slike u trudnoći imala utjecaj na učestalost pojave opstetričkih komplikacija što se u nekim prethodno spomenutim radovima ne povezuje (5).

## **4. BABINJE I MIJASTENIJA GRAVIS**

### **4.1 Postpartalna skrb**

Postpartalni period zajedno s prvim tromjesečjem predstavlja razdoblje najvećeg rizika za egzacerbaciju MG, a pogoršanje simptoma postpartalno javlja se u 30 % slučajeva (84). Bez obzira na odsutnost simptoma MG tijekom trudnoće, pogoršanje kliničke slike može se očekivati u svake oboljele žene. Zbog navedenog, postporođajno razdoblje zahtijeva aktivnu njegu, praćenje respiratornog i neurološkog statusa. Jedno od objašnjenja postpartalne egzacerbacije simptoma MG leži u padu razine alfa-fetoproteina nakon porođaja. Padom razine alfa-fetoproteina dolazi do gubitka njegove funkcije u inhibiciji vezanja AChR protutijela na AChR (67).

Po završetku trudnoće za majku započinje razdoblje većih potreba i pojačane brige za novorođenče. Redukcija sna, hranjenje djeteta i fizički napor uslijed povećane brige

za dijete mogu u konačnici rezultirati pogoršanjem simptoma MG (40). Egzacerbacija simptoma se uglavnom javlja u prvih 6 - 8 tjedana postpartalno (37). Pacijentice je u tom periodu neophodno informirati i educirati o mogućoj potrebi za suportivnom terapijom i mehaničkom ventilacijom koju bi, u slučaju potrebe, trebao izvesti iskusan intenzivistički tim (61). Postpartalna egzacerbacija češće se javlja u žena u kojih je MG nastupila nedavno. U tim slučajevima egzacerbacija simptoma često nastupa vrlo naglo i u teškom obliku sa zatajenjem disanja (19). U tom periodu važno je pravovremeno prepoznati svaki simptom koji ukazuje na postojanje postpartalne infekcije, kao što su mastitis, cistitis i pneumonija koje mogu provocirati simptome MG (19). Nesteroidni protuupalni lijekovi i paracetamol primjenjuju se za postoperativnu bol, a opioidni analgetici izbjegavaju se zbog mogućeg razvoja depresije disanja (42).

## **4.2 Dojenje**

MG ne predstavlja kontraindikaciju za dojenje, ukoliko je bolest pod kontrolom i nema znakova neonatalne mijastenije gravis, majku treba poticati na dojenje (19). Kada je posrijedi loše kontrolirana bolest, dojenje predstavlja dodatni izvor napora što u konačnici može dovesti do egzacerbacije simptoma MG, stoga se u opisanom slučaju dojenje ne preporuča. Slika novorođenčeta koje pokazuje znakove mišićne slabosti nakon dojenja može ukazivati na tranzitornu neonatalnu mijasteniju gravis (TNMG) ili na prijenos majčinih IgG putem mlijeka pa je u tom slučaju potrebno zaustaviti dojenje (19). Razina majčinog IgG u mlijeku čini samo 2 % od ukupne količine u serumu, stoga neki izvori govore u prilog neškodljivosti dojenja, čak, i u djece s TNMG (85). Poticanje dojenja proizlazi iz činjenice da je u dojene djece dokazan smanjeni rizik za razvoj autoimunih bolesti kroz život (86).

Boldingh i suradnici su usporedbom rezultata u Norveškoj i Nizozemskoj zaključili da je nastup simptoma MG postpartalno bio češći u Nizozemskoj u odnosu na Norvešku. Navedeno se protumačilo duljim periodom dojenja u Norveškoj u odnosu na Nizozemsku što se pokazalo protektivnim čimbenikom (67). Veliki broj lijekova se izlučuje putem majčinog mlijeka i na taj način može utjecati na novorođenče. Iz navedenog razloga odabir odgovarajućeg lijeka za kontrolu MG u periodu dojenja često predstavlja izazov (87). Većina dostupnih informacija o sigurnosnom profilu imunosupresiva temelje se na radovima koji prate pacijente nakon transplantacije organa. Doza kortikosteroida ispod 20 mg/dan sigurna je za dojilju te se u tim dozama

lijek nalazi u izrazito niskim i bezopasnim koncentracijama za novorođenče (88). Američka pedijatrijska akademija ističe sigurnost korištenja prednizona, prednizolona i piridostigmina tijekom dojenja (87). Različiti izvori nisu konzistentni glede primjene ciklosporina i azatioprina postpartalno. Ciklosporin i azatioprin, prema nekim autorima, kontraindicirani su zbog mogućeg razvoja poremećaja u razvoju i zbog svog imunosupresivnog i potencijalnog karcinogenog djelovanja (40). Međutim, brojni izvori opovrgavaju štetnost ciklosporina i azatioprina te ih predlažu kao moguću opciju liječenja MG tijekom dojenja (50,88). Dojenje je kontraindicirano ukoliko je majka na terapiji mikofenolat mofetilom ili metotreksatom (19). Rituksimab je, također, dvojbenog sigurnosnog profila pa se njegova primjena u vrijeme dojenja izbjegava (89).

## **5. NEONATALNA MIJASTENIJA GRAVIS**

Tranzitorna neonatalna MG, koja se javlja u novorođenčadi majki oboljelih od MG, predstavlja prolazni oblik MG. Novorođenčad koja boluje od TNMG ne pokazuju veći rizik za pojavu MG kasnije kroz život. Navedeno je jedna od važnijih razlika u odnosu na kongenitalnu MG, autosomno recesivnu bolest, koja se javlja u trenutku rođenja i traje doživotno. TNMG se, također, razlikuje od juvenilnog oblika MG koji klinički odgovara adultnom obliku MG. Juvenilna MG se, za razliku od TNMG, javlja u kasnijem djetinjstvu (90). TNMG se pojavljuje u 10 – 20 % novorođenčadi majki koje boluju od MG (91). Nije pronađena povezanost između težine majčine bolesti i pojave TNMG (90). Pokazano je da se neonatalni oblik MG izrazito rijetko javlja u seronegativnih majki (92,93). Radi se o bolesti autoimune etiologije koja nastaje kao posljedica transplacentarnog prolaska IgG usmjerenih prema AChR ili u manjem broju slučajeva prema MuSK. TNMG, koja nastaje kao posljedica stvaranja protutijela na MuSK, pokazala se kao rjeđi, ali znatno teži oblik (93). Navedeno dovodi do pojave simptoma u djeteta nakon rođenja, a rjeđe prije porođaja s redukcijom pokreta in utero u sklopu AMC kada dolazi do razvoja višestrukih prirođenih kontraktura. Protutijela mogu biti usmjerena na fetalne AChR koji su prisutni do 33. tjedna gestacije ili na adultne AChR koji se pojavljuju kasnije (90). Simptomi najčešće nastupaju unutar prvih 12 - 48 h s povlačenjem unutar 4 tjedna, a, iznimno, simptomi mogu trajati i do 4 mjeseca (76,93).

Simptomi koji pobuđuju sumnju na TNMG uključuju slabašan plač, otežano dojenje, generaliziranu hipotoniju i respiratorne poteškoće. Simptomi variraju od blage hipotonije do teškog oblika s potrebom za mehaničkom ventilacijom (42). U odnosu na juvenilni oblik MG, ptoza i oftalmoplegija se rjeđe javljaju u TNMG (90,94).

Prilikom postavljanja dijagnoze, povijest majčine bolesti i fizikalni pregled mogu biti dovoljni. U manjem broju slučajeva klinička prezentacija je atipična, a majka ima asimptomatski oblik MG i tada ulogu u postavljanju dijagnoze preuzimaju standardni testovi uključujući serološko testiranje, elektrofiziološke metode i test acetilkolinesterazom. Unutar prvih 12 - 48 h važno je pratiti kvalitetu disanja novorođenčadi i osigurati spremne jedinice intenzivne skrbi. U blažim oblicima je dovoljna suportivna terapija koja obično uključuje postavljanje nazogastrične sonde ili manje obroke i češće hranjenje djeteta u svrhu sprječavanja disfagije. U istu svrhu se mogu primijeniti neostigmin ili piridostigmin 30 minuta prije obroka (90). Ukoliko se jave znakovi mišićne slabosti i poteškoće s disanjem primjenjuje se umjetna ventilacija i piridostigmin do povlačenja simptoma (37). U teškim oblicima koriste se intravenski imunoglobulini, plazmafereza i kortikosteroidi koji dovode do naglog pada cirkulirajućih protutijela i oporavka mišićne funkcije (90).

Provedeno je mnogo studija s ciljem otkrivanja čimbenika koji bi mogli imati prediktivnu vrijednost u predviđanju TNMG. U većini istraživanja se ispitala povezanost koncentracije majčinih protutijela i TNMG, ali s brojnim neslaganjima u rezultatima. U tercijarnom referentnom centru za patologiju trudnoće u Hrvatskoj, provedena je prospektivna studija s ciljem otkrivanja povezanosti TNMG s duljinom trajanja majčine bolesti i terapijom koju je primala. Istraživanje je provedeno u devetogodišnjem periodu, a uključene su bile trudnice s MG i njihova djeca. Trudnice su bile grupirane prema trajanju bolesti u 3 skupine: <5 godina, 5 - 10 godina i >10 godina te prema vrsti terapije koju su dobivale: bez terapije, terapija piridostigminom, terapija kortikosteroidima i terapija kombinacijom piridostigmina i kortikosteroida.

Rezultati su pokazali da trajanje majčine bolesti i vrsta terapije koju uzima nemaju prediktivnu vrijednost prilikom prognoziranja razvoja TNMG. Istraživanje je pokazalo važnost porađanja ove djece u tercijarnom centru upravo zbog nemogućnosti predviđanja neonatalne MG prema prenatalnim podacima (95).

## **6. ZAHVALE**

Zahvaljujem se svojoj mentorici prof.dr.sc. Vesni Elveđi Gašparović na brojnim savjetima te iskazanoj motivaciji i strpljenju tijekom pisanja ovog rada.

Na poseban način želim zahvaliti svojoj obitelji, majci Tereziji, ocu Draženu, braći Valentinu i Anti Dominiku te sestri Leonardi koji su u svakom trenutku bili neiscrpan izvor podrške i ljubavi na mom putu.

Zahvaljujem cijeloj svojoj obitelji i prijateljima koji su me molitvama i podrškom pratili kroz posljednjih 6 godina.



## 7. LITERATURA

1. Koneczny I, Herbst R. Myasthenia Gravis: Pathogenic Effects of Autoantibodies on Neuromuscular Architecture. *Cells*. 2019 Jul 2;8(7):E671.
2. Vincent A, Huda S, Cao M, Cetin H, Koneczny I, Rodriguez Cruz PM, et al. Serological and experimental studies in different forms of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 2018 Feb;1413(1):143–53.
3. Ghazanfari N, Trajanovska S, Morsch M, Liang SX, Reddel SW, Phillips WD. The mouse passive-transfer model of MuSK myasthenia gravis: disrupted MuSK signaling causes synapse failure. *Ann N Y Acad Sci*. 2018 Jan;1412(1):54–61.
4. Guptill JT, Yi JS, Sanders DB, Guidon AC, Juel VC, Massey JM, et al. Characterization of B cells in muscle-specific kinase antibody myasthenia gravis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2015 Apr;2(2):e77.
5. Tanacan A, Fadiloglu E, Ozten G, Gunes AC, Orgul G, Beksac MS. Myasthenia gravis and pregnancy: retrospective evaluation of 27 pregnancies in a tertiary center and comparison with previous studies. *Ir J Med Sci 1971 -*. 2019 Nov;188(4):1261–7.
6. Ciafaloni E. Myasthenia Gravis and Congenital Myasthenic Syndromes. *Contin Minneap Minn*. 2019 Dec;25(6):1767–84.
7. McGrogan A, Sneddon S, de Vries CS. The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review. *Neuroepidemiology*. 2010;34(3):171–83.
8. Dresser L, Wlodarski R, Rezaia K, Soliven B. Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. *J Clin Med*. 2021 May 21;10(11):2235.
9. Cron MA, Maillard S, Villegas J, Truffault F, Sudres M, Dragin N, et al. Thymus involvement in early-onset myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 2018 Jan;1412(1):137–45.

10. Le Panse R, Berrih-Aknin S. Autoimmune myasthenia gravis: autoantibody mechanisms and new developments on immune regulation. *Curr Opin Neurol*. 2013 Oct;26(5):569–76.
11. Romi F, Hong Y, Gilhus NE. Pathophysiology and immunological profile of myasthenia gravis and its subgroups. *Curr Opin Immunol*. 2017 Dec;49:9–13.
12. Mantegazza R, Bernasconi P, Cavalcante P. Myasthenia gravis: from autoantibodies to therapy. *Curr Opin Neurol*. 2018 Oct;31(5):517–25.
13. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2008 Feb;37(2):141–9.
14. Breiner A, Widdifield J, Katzberg HD, Barnett C, Bril V, Tu K. Epidemiology of myasthenia gravis in Ontario, Canada. *Neuromuscul Disord NMD*. 2016 Jan;26(1):41–6.
15. Park SY, Lee JY, Lim NG, Hong YH. Incidence and Prevalence of Myasthenia Gravis in Korea: A Population-Based Study Using the National Health Insurance Claims Database. *J Clin Neurol Seoul Korea*. 2016 Jul;12(3):340–4.
16. Foldvari A, Kovacs N, Sipos V, Merth G, Vincze F, Szucs M, et al. Estimation of incidence, prevalence, and age-at-diagnosis of myasthenia gravis among adults by hospital discharge records. *Wien Klin Wochenschr*. 2015 Jun;127(11–12):459–64.
17. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol*. 2010 Jun 18;10:46.
18. Heldal AT, Eide GE, Gilhus NE, Romi F. Geographical distribution of a seropositive myasthenia gravis population. *Muscle Nerve*. 2012 Jun;45(6):815–9.
19. Varner M. Myasthenia gravis and pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2013 Jun;56(2):372–81.
20. Heckmann JM, Owen EP, Little F. Myasthenia gravis in South Africans: racial differences in clinical manifestations. *Neuromuscul Disord NMD*. 2007 Dec;17(11–12):929–34.

21. Renton AE, Pliner HA, Provenzano C, Evoli A, Ricciardi R, Nalls MA, et al. A genome-wide association study of myasthenia gravis. *JAMA Neurol.* 2015 Apr;72(4):396–404.
22. Avidan N, Le Panse R, Berrih-Aknin S, Miller A. Genetic basis of myasthenia gravis - a comprehensive review. *J Autoimmun.* 2014 Aug;52:146–53.
23. Bubuioc AM, Kudebayeva A, Turuspekova S, Lisnic V, Leone MA. The epidemiology of myasthenia gravis. *J Med Life.* 2021 Mar;14(1):7–16.
24. Meyer A, Levy Y. Geoepidemiology of myasthenia gravis [corrected]. *Autoimmun Rev.* 2010 Mar;9(5):A383-386.
25. Restivo DA, Centonze D, Alesina A, Marchese-Ragona R. Myasthenia Gravis Associated With SARS-CoV-2 Infection. *Ann Intern Med.* 2020 Dec 15;173(12):1027–8.
26. Nemet AY, Kaiserman I, Mimouni M, Segal O, Vinker S. High prevalence of myasthenia gravis among rural adult populations. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2014 Dec;16(2):47–50.
27. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology.* 2016 Jul 26;87(4):419–25.
28. Roth CK, Dent S, McDevitt K. Myasthenia Gravis in Pregnancy. *Nurs Womens Health.* 2015 Jun;19(3):248–52.
29. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol.* 2009 May;8(5):475–90.
30. Gwathmey KG, Burns TM. Myasthenia Gravis. *Semin Neurol.* 2015 Aug;35(4):327–39.
31. Akaishi T, Yamaguchi T, Suzuki Y, Nagane Y, Suzuki S, Murai H, et al. Insights into the classification of myasthenia gravis. *PLoS One.* 2014;9(9):e106757.
32. Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology.* 2000 Jul 12;55(1):16–23.

33. Melzer N, Ruck T, Fuhr P, Gold R, Hohlfeld R, Marx A, et al. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *J Neurol*. 2016 Aug;263(8):1473–94.
34. Chiou-Tan FY, Gilchrist JM. Repetitive nerve stimulation and single-fiber electromyography in the evaluation of patients with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome: Review of recent literature. *Muscle Nerve*. 2015 Sep;52(3):455–62.
35. Chan KH, Lachance DH, Harper CM, Lennon VA. Frequency of seronegativity in adult-acquired generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2007 Nov;36(5):651–8.
36. Fakiri MO, Tavy DLJ, Hama-Amin AD, Wirtz PW. Accuracy of the ice test in the diagnosis of myasthenia gravis in patients with ptosis. *Muscle Nerve*. 2013 Dec;48(6):902–4.
37. Massey JM, De Jesus-Acosta C. Pregnancy and myasthenia gravis. *Contin Minneap Minn*. 2014 Feb;20(1 Neurology of Pregnancy):115–27.
38. Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord NMD*. 2006 Jul;16(7):459–67.
39. Priola AM, Priola SM. Imaging of thymus in myasthenia gravis: from thymic hyperplasia to thymic tumor. *Clin Radiol*. 2014 May;69(5):e230-245.
40. Waters J. Management of Myasthenia Gravis in Pregnancy. *Neurol Clin*. 2019 Feb;37(1):113–20.
41. Choi Decroos E, Hobson-Webb LD, Juel VC, Massey JM, Sanders DB. Do acetylcholine receptor and striated muscle antibodies predict the presence of thymoma in patients with myasthenia gravis? *Muscle Nerve*. 2014 Jan;49(1):30–4.
42. Hassan A, Yasawy Z. Myasthenia Gravis: Clinical management issues before, during and after pregnancy. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2017 Oct 10;e259-267.

43. Echaniz-Laguna A, Pisteu C, Philippi N, Enache I, Oswald-Mammosser M, De Sèze J, et al. Asthma as a Cause of Persistent Dyspnea in Treated Myasthenia Gravis Patients. *Eur Neurol*. 2012;68(5):300–3.
44. Tandan R, Hehir MK, Waheed W, Howard DB. Rituximab treatment of myasthenia gravis: A systematic review. *Muscle Nerve*. 2017 Aug;56(2):185–96.
45. Silvestri NJ, Wolfe GI. Rituximab in Treatment-Refractory Myasthenia Gravis. *JAMA Neurol*. 2017 Jan 1;74(1):21–3.
46. Hehir MK, Hobson-Webb LD, Benatar M, Barnett C, Silvestri NJ, Howard JF, et al. Rituximab as treatment for anti-MuSK myasthenia gravis: Multicenter blinded prospective review. *Neurology*. 2017 Sep 5;89(10):1069–77.
47. Stafford IP, Dildy GA. Myasthenia gravis and pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2005 Mar;48(1):48–56.
48. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo HC, Marx A, et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med*. 2016 Aug 11;375(6):511–22.
49. Gamez J, Salvado M, Casellas M, Manrique S, Castillo F. Intravenous immunoglobulin as monotherapy for myasthenia gravis during pregnancy. *J Neurol Sci*. 2017 Dec 15;383:118–22.
50. Hamel J, Ciafaloni E. An Update: Myasthenia Gravis and Pregnancy. *Neurol Clin*. 2018 May;36(2):355–65.
51. Cimpoia-Raptis BA, Ciobanu AM, Gica N, Peltecu G, Mitrea D, Panaitescu AM. Fetal Surveillance in Pregnancies with Myasthenia Gravis. *Med Kaunas Lith*. 2021 Nov 20;57(11):1277.
52. Deroux A, Dumestre-Perard C, Dunand-Faure C, Bouillet L, Hoffmann P. Female Infertility and Serum Auto-antibodies: a Systematic Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017 Aug;53(1):78–86.

53. Ohlraun S, Hoffmann S, Klehmet J, Kohler S, Grittner U, Schneider A, et al. Impact of myasthenia gravis on family planning: How do women with myasthenia gravis decide and why? *Muscle Nerve*. 2015 Sep;52(3):371–9.
54. Roche P, Bouhour F. Myasthenia gravis and pregnancy. *Rev Neurol (Paris)*. 2021 Mar;177(3):215–9.
55. Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial T, Finkel-Pekarsky V, Stephens S, Clementi M, et al. Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. *Am J Med Genet A*. 2012 Mar;158A(3):588–96.
56. Perez-Aytes A, Marin-Reina P, Boso V, Ledo A, Carey JC, Vento M. Mycophenolate mofetil embryopathy: A newly recognized teratogenic syndrome. *Eur J Med Genet*. 2017 Jan;60(1):16–21.
57. Leroy C, Rigot JM, Leroy M, Decanter C, Le Mapihan K, Parent AS, et al. Immunosuppressive drugs and fertility. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Dec;10(1):136.
58. Unver Dogan N, Uysal II, Fazliogullari Z, Karabulut AK, Acar H. Investigation of developmental toxicity and teratogenicity of cyclosporine A, tacrolimus and their combinations with prednisolone. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2016 Jun;77:213–22.
59. Goldstein LH, Dolinsky G, Greenberg R, Schaefer C, Cohen-Kerem R, Diav-Citrin Orna, et al. Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2007 Oct;79(10):696–701.
60. Polifka JE, Friedman JM. Teratogen update: azathioprine and 6-mercaptopurine. *Teratology*. 2002 May;65(5):240–61.
61. Norwood F, Dhanjal M, Hill M, James N, Jungbluth H, Kyle P, et al. Myasthenia in pregnancy: best practice guidelines from a UK multispecialty working group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 May 1;85(5):538–43.
62. Mao ZF, Yang LX, Mo XA, Qin C, Lai YR, He NY, et al. Frequency of autoimmune diseases in myasthenia gravis: a systematic review. *Int J Neurosci*. 2011 Mar;121(3):121–9.

63. Ellison J, Thomson AJ, Walker ID, Greer IA. Thrombocytopenia and leucopenia precipitated by pregnancy in a woman with myasthenia gravis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2000 Aug;107(8):1052–4.
64. Nicholls-Dempsey L, Czuzoj-Shulman N, Abenhaim HA. Maternal and neonatal outcomes among pregnant women with myasthenia gravis. *J Perinat Med*. 2020 Oct 25;48(8):793–8.
65. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol*. 2015 Oct;14(10):1023–36.
66. Borba VV, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Exacerbations of autoimmune diseases during pregnancy and postpartum. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019 Dec;33(6):101321.
67. Boldingh MI, Maniaol AH, Brunborg C, Weedon-Fekjær H, Verschuuren JJGM, Tallaksen CME. Increased risk for clinical onset of myasthenia gravis during the postpartum period. *Neurology*. 2016 Nov 15;87(20):2139–45.
68. Ferrero S, Pretta S, Nicoletti A, Petrera P, Ragni N. Myasthenia gravis: management issues during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005 Aug 1;121(2):129–38.
69. Santos E, Braga A, Gabriel D, Duarte S, Martins da Silva A, Matos I, et al. MuSK myasthenia gravis and pregnancy. *Neuromuscul Disord*. 2018 Feb;28(2):150–3.
70. Ducci RD, Lorenzoni PJ, Kay CSK, Werneck LC, Scola RH. Clinical follow-up of pregnancy in myasthenia gravis patients. *Neuromuscul Disord NMD*. 2017 Apr;27(4):352–7.
71. Shawe J, Delbaere I, Ekstrand M, Hegaard HK, Larsson M, Mastroiacovo P, et al. Preconception care policy, guidelines, recommendations and services across six European countries: Belgium (Flanders), Denmark, Italy, the Netherlands, Sweden and the United Kingdom. *Eur J Contracept Reprod Health Care Off J Eur Soc Contracept*. 2015 Apr;20(2):77–87.
72. Djelmis J, Sostarko M, Mayer D, Ivanisevic M. Myasthenia gravis in pregnancy: report on 69 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002 Aug 5;104(1):21–5.

73. Gil MM, Galeva S, Jani J, Konstantinidou L, Akolekar R, Plana MN, et al. Screening for trisomies by cfDNA testing of maternal blood in twin pregnancy: update of The Fetal Medicine Foundation results and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019 Jun;53(6):734–42.
74. Polizzi A, Huson SM, Vincent A. Teratogen update: maternal myasthenia gravis as a cause of congenital arthrogyriposis. *Teratology*. 2000 Nov;62(5):332–41.
75. Ciobanu AM, Dumitru AE, Gica N, Botezatu R, Peltecu G, Panaitescu AM. Benefits and Risks of IgG Transplacental Transfer. *Diagn Basel Switz*. 2020 Aug 12;10(8):E583.
76. Ciafaloni E, Massey JM. Myasthenia gravis and pregnancy. *Neurol Clin*. 2004 Nov;22(4):771–82.
77. Ostensen M, Brucato A, Carp H, Chambers C, Dolhain RJEM, Doria A, et al. Pregnancy and reproduction in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatol Oxf Engl*. 2011 Apr;50(4):657–64.
78. Hoff JM, Daltveit AK, Gilhus NE. Myasthenia gravis: consequences for pregnancy, delivery, and the newborn. *Neurology*. 2003 Nov 25;61(10):1362–6.
79. Hoff JM, Daltveit AK, Gilhus NE. Myasthenia gravis in pregnancy and birth: identifying risk factors, optimising care. *Eur J Neurol*. 2007 Jan;14(1):38–43.
80. Braga AC, Pinto C, Santos E, Braga J. Myasthenia gravis in pregnancy: Experience of a portuguese center. *Muscle Nerve*. 2016 Oct;54(4):715–20.
81. Batocchi AP, Majolini L, Evoli A, Lino MM, Minisci C, Tonali P. Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy. *Neurology*. 1999 Feb;52(3):447–52.
82. Banner H, Niles K, Ryu M, Sermer M, Bril V, Murphy K. Myasthenia Gravis in Pregnancy: Case Series and Systematic Review [Internet]. Preprints; 2020 Aug [cited 2022 Jun 3]. Available from: <https://www.authorea.com/users/352615/articles/476782-myasthenia-gravis-in-pregnancy-case-series-and-systematic-review?commit=a6ac633017a14237078961e750a66e6fd34a6840>



83. Hoff JM, Daltveit AK, Gilhus NE. Asymptomatic myasthenia gravis influences pregnancy and birth. *Eur J Neurol*. 2004 Aug;11(8):559–62.
84. Téllez-Zenteno JF, Hernández-Ronquillo L, Salinas V, Estanol B, da Silva O. Myasthenia gravis and pregnancy: clinical implications and neonatal outcome. *BMC Musculoskelet Disord*. 2004 Nov 16;5:42.
85. Gilhus NE. Myasthenia Gravis Can Have Consequences for Pregnancy and the Developing Child. *Front Neurol*. 2020 Jun 12;11:554.
86. Vieira Borba V, Sharif K, Shoenfeld Y. Breastfeeding and autoimmunity: Programing health from the beginning. *Am J Reprod Immunol N Y N 1989*. 2018 Jan;79(1).
87. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics*. 2001 Sep;108(3):776–89.
88. Constantinescu S, Pai A, Coscia LA, Davison JM, Moritz MJ, Armenti VT. Breast-feeding after transplantation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014 Nov;28(8):1163–73.
89. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016 May;75(5):795–810.
90. Bardhan M, Dogra H, Samanta D. Neonatal Myasthenia Gravis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Jun 4]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558935/>
91. Cheng I, Lin CH, Lin MI, Lee JS, Chiu HC, Mu SC. Outcome of myasthenia gravis mothers and their infants. *Acta Paediatr Taiwanica Taiwan Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. 2007 Jun;48(3):141–5.
92. O'carroll P, Bertorini TE, Jacob G, Mitchell CW, Graff J. Transient neonatal myasthenia gravis in a baby born to a mother with new-onset anti-MuSK-mediated myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2009 Dec;11(2):69–71.

93. Niks EH, Verrips A, Semmekrot BA, Prick MJJ, Vincent A, van Tol MJD, et al. A transient neonatal myasthenic syndrome with anti-musk antibodies. *Neurology*. 2008 Apr 1;70(14):1215–6.
94. Gamio S, Garcia-Erro M, Vaccarezza MM, Minella JA. Myasthenia gravis in childhood. *Binocul Vis Strabismus Q*. 2004;19(4):223–31.
95. Gveric-Ahmetasevic S, Čolić A, Elvedji-Gašparović V, Gverić T, Vukelić V. Can neonatal myasthenia gravis be predicted? *J Perinat Med [Internet]*. 2008 Jan 1 [cited 2022 Mar 16];36(6). Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/JPM.2008.070/html>

## 8. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Zagrebu 13.6.1997. gdje sam 2012. godine završila OŠ Jordanovac. Tijekom školovanja sam pohađala Glazbenu školu Vatroslav Lisinski, bavila se plesom i trenirala atletiku. 2016. godine sam završila XV. Gimnaziju (MIOC) te iste godine upisala studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studiranja bila sam demonstrator na kolegiju Patofiziologije (2019/2020) i Kliničke propedeutike (2021/2022). U vrijeme COVID-19 pandemije sam se uključila u volontiranje pod vodstvom KB Sv Duh. Za vrijeme studija pokazala sam interes i uključivala se u pisanje nekoliko znanstvenih radova. Isto tako sam sudjelovala u većem broju studentskih kongresa i skupova kao aktivni sudionik.