

НЕМОТОРНИ СИМПТОМИ ПРИ МИАСТЕНИЯ ГРАВИС

К. Гърбатилова¹, Д. Тасков^{1,2}, М. Миланова^{1,2}

¹ УМБАЛНП „Св. Наум“ София

² Медицински университет – София

NON- MOTOR SYMPTOMS IN MYASTHENIA GRAVIS

K. Garbatilova¹, D. Taskov^{1,2}, M. Milanova^{1,2}

¹ St. Naum University Hospital – Sofia

² Medical University of Sofia

ABSTRACT

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disease characterized by pathological fatigue of the skeletal muscles and muscle weakness, which increases during the day. Along with motor, non-motor symptoms such as fatigue, sleep disturbances, psychiatric disorders and autoimmune comorbidities are often observed. Unusually, they have a greater significance in the clinical practice than muscle fatigue, but are significantly underestimated and not sufficiently studied and described in the literature. A link between fatigue and sleep disorders, as well as the presence of depression and anxiety in many of MG patients, has been proven. A relationship between non-motor symptoms and the possibility of developing a myasthenic crisis is also found. MG patients are exposed to a greater risk of developing another autoimmune disease, like most commonly thyroid gland diseases, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, etc. Early diagnosis of the non-motor symptoms in MG is necessary, as their study and treatment would greatly improve the quality of life of the patients.

KEY WORDS: Myasthenia gravis, non-motor symptoms, fatigue, sleep, depression, anxiety, comorbidity

РЕЗЮМЕ

Миастения гравис /МГ/ е аутоимунно заболяване, характеризиращо се с патологична уморемост на напречно-набраздената мускулатура и мускулна слабост, засилваща се в хода на деня. Наред с моторните, често се наблюдават и немоторни симптоми като умора, нарушения на съня, психически нарушения и аутоимунни коморбидности. Не рядко те са с по-голяма тежест в клиничната картина от мускулната уморемост, а са значително подценени и не достатъчно изследвани и описани в литературата. Доказана е връзка между умората и нарушенията на съня, както и наличието на депресия и тревожност при голяма част от пациентите с МГ. Открива се и връзка между немоторните симптоми и възможността за развитие на миастенна криза. Пациентите с МГ са изложени на по-голям риск от поява и на друго аутоимунно заболяване, като най-често се откриват заболявания на щитовидната жлеза, ревматоиден артрит, системен лупус еритематозус и др. Ранната диагностика на немоторните симптоми при МГ е необходима, тъй като тяхното познаване и лечение в голяма степен би подобрило качеството на живот на пациентите.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Миастения гравис, немоторни симптоми, умора, сън, депресия, тревожност, коморбидност

ВЪВЕДЕНИЕ

Миастения гравис (МГ) е аутоимунно заболяване, причи-

нено от антитела против ацетилхолиновите рецептори (AChR), мускулно-специфичната тирозин киназа (MusK) и други AChR-свързани протеини в постсинаптичната мембрана. Най-характерната изява на заболяването е патологична уморемост на напречно-набраздената мускулатура и мускулна слабост, засилваща се в хода на деня (2). Освен това при заболяването се наблюдават и различни немоторни симптоми като психически проблеми, нарушения на съня, умора и др. Някои автори предполагат, че възможна причина за тях е генерализирана холинергична недостатъчност. Други изказват предположение, че немоторните симптоми могат да са свързани със съпътстващи заболявания, особено при пациенти с тимом или да се появят без връзка с други такива. Доказателство за последното е, че немоторните оплаквания при пациенти с МГ не са свързани с антитела към AChR и следователно не възникват по аутоимунен механизъм, свързан с централните холинергични рецептори (18). Генетични фактори и нарушения в имунната регулация могат да увеличат изявата и на други аутоимунни заболявания при пациенти с МГ. В клиничната практика се обръща недостатъчно внимание на немоторните симптоми. Разпознаването и лечението им до голяма степен могат да подобрят качеството на живот при пациентите с МГ. В настоящия обзор ще бъдат разгледани някои от най-често срещаните немоторни симптоми при МГ – умора, нарушения на съня, депресия, тревожност, аутоимунни коморбидности.

Умора

По дефиниция умората представлява генерализирана, интензивна и продължителна слабост, която се появява след физическа или интелектуална активност (2). В някои случаи умората е неспецифичен белег на хронично заболяване (11). В клиничната практика се определя също като трудност в започването или поддържането на волевите действия (11). За невромускулните заболявания умората може да бъде класифицирана в два типа: периферна и централна (33). Периферната умора е директен резултат от мускулната слабост при увреждания на мускулите или нервномускулните структури. Централната умора е чувството за липса на енергия, която не е свързана с болка или мускулна слабост и се влияе от умствена или физическа активност (33). Умората е често срещан симптом при пациенти с МГ, въпреки че етиологията ѝ не е напълно изяснена. Много проучвания намират връзка между нарушенията на съня и умората. Сравнявайки пациенти с МГ с и без умора, тези с умора отчитат значително по-висок резултат по скалата за оценка на прекомерна дневна сънливост (Epworth Sleepiness Scale – ESS) (33). Значима връзка е намерена и между скалата за качество на съня – Pittsburgh Sleep Quality Index и умората, както и между нарушенията на съня и умората (12, 33). Умората се среща при 75% до 85% от миастениците и при някои от тях има дори по-голямо влияние върху ежедневието, отколкото мускулната слабост (16). Едно немско проучване, използвало скала за умора – Chalder fatigue scale и скала за тревожност и депресия – Hospital anxiety and Depression scale върху пациенти с МГ, е установило голямо преобладаване на умората сред пациентите и е показало негативно влияние върху качеството им на живот (16). Наличието на умора е открито при 56,1% от изследваните пациенти с МГ, което би могло да се обясни с по-голямата тежест на заболява-

нето. Наличието на MuSK антитела оказва по-голямо влияние върху субективната умора, въпреки че не е намерена голяма статистическа значимост (16).

Умората и депресията са чести коморбидности при много неврологични заболявания вкл. МГ (4). В едно проучване е установено, че депресивните симптоми са единствен фактор, който води до влошаване на умората. Сравнявайки депресивните симптоми при пациенти с МГ и здрави контроли са установени по-високи резултати за умора при женския пол, който е описан като независим рисков фактор за тежестта на когнитивната и психосоциална умора (4). Изследователите предполагат, че отношение имат имунологични и хормонални фактори, както и ранната изява и дългата продължителност на заболяването при жените (4). Лечението на умората е уместно да се състои от комбинация на психологически, физически и фармакологични подходи. При пациенти с МГ това е предизвикателство, тъй като симптомите на основното заболяване могат лесно да се влошат от различни видове медикаменти (16).

Нарушения на съня

Установено е, че пациентите с МГ имат повишена честота на различни нарушения на съня. В едно проучване е установено, че при 59% от пациентите с МГ се наблюдава патологичен резултат по скалата за качество на съня – Pittsburgh Sleep Quality Index (25). Използвана е и скала за качество на живот – The Myasthenia Gravis-Quality of Life 15 (MG-QOL15) за оценка на връзката между тежестта на заболяването и субективното качество на съня. 45 от общо 54 пациенти с МГ са категоризирани в три различни групи по отношение на основното заболяване: ремисия (без симптоми/признаци), очни и генерализирани форми. Приложени са следните три скали: скала за сънливост на Epworth (ESS), индекс за качество на съня в Питсбърг (PSQI) и MG-QOL15. Установена е статистически значима корелация между MG-QOL15 и PSQI за пациенти с активно заболяване (очна и генерализирана форма). В проучването не е установена връзка между въпросниците MG-QOL15 и ESS. Липсата на ремисия и нуждата от имunosупресивни средства са свързани с нарушения на съня. Авторите заключват, че тежестта на заболяването обяснява понижаването както на качеството на живот, така и на качеството на съня (25). Kassardjian и сътр. оценяват ефекта от почивката и съня върху тежестта на заболяването. Пациенти с генерализирана МГ са оценени чрез количествената скала за заболяването – Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) преди и след серия от дрямки. Дрямките са категоризирани като дрямки за почивка и дрямки за сън. Дрямка за почивка и сън с продължителност <5 минути водят до влошаване на QMG. Резултатът QMG се подобрява за периоди на сън ≥5 минути и това се оказва статистически значимо в сравнение с периоди на сън <5 минути. Авторите са изказали предположението, че дрямката може да бъде полезен начин за подобряване на слабостта при пациенти с МГ (20). Quera-Salva и сътр. са оценили съня при 20 пациенти с МГ и са установили, че при повече от половината има субективно и обективно нарушение на съня. Различни проучвания са установили, че честотата на нарушено дишане по време на сън при пациенти с МГ е между 11 и 75% като тази голяма разлика се дължи най-вероятно на разлики във включващите критерии за пациентите (31). Nicolle et al. са установили, че честотата на ОСА при пациенти с МГ е 36% сравнени с честота между 15 и 20% от общата популация. Освен това, дори пациентите с МГ и стабилен клиничен ход през деня могат да имат нарушения на дишането по време на сън, когато мускулният тонус в напречно-набраздената мускулатура допълнително спада (29).

Sieminski използва въпросник, за да определи наличието на синдрома на неспокойните крака (Restless Legs Syndrome, RLS)

при 73 МГ пациенти и 65 здрави контроли и заключава, че RLS е по-разпространен при пациентите с МГ в сравнение с общата популация. Установено е също, че разпространението на прекомерна дневна сънливост е високо сред пациенти с МГ, което е потвърдено от скалата за сънливост на Epworth (35).

Депресия

Разпространението на депресията сред общата популация варира от 7% до 17%, като пациентите с хронично заболяване имат 54% по-висока честота на депресия в сравнение със здравите контроли (9). Установено е, че една трета от хората с МГ страдат от депресия (24). Продължителността на заболяването, тежестта и съпътстващата го дихателна недостатъчност са свързани с повишени нива на депресия сред пациентите с МГ (30, 40). Депресията при миастениците е свързана с намалена мотивация за грижа за себе си и значителни ограничения във физическите способности, както и с повишена смъртност (3). Депресията също така корелира с повишени оплаквания от различни соматични системи, чести амбулаторни прегледи и повишени разходи за здравеопазване, като всичко това допринася за по-лошо качество на живот при пациенти с МГ (7). Депресивните симптоми трябва да се разграничат от оплакванията, свързани с основното заболяване. Лицевата слабост и птозата на клепачите обикновено създават впечатление за апатия и липса на настроение, дори и когато такива няма (23). Освен това, характерната флукуация на миастенната симптоматика, може да подведе клиницистите в посока на психиатричен произход на оплакванията. Едновременната поява на МГ и съпътстващите я депресивни симптоми увеличава риска от объркване на диагнозата в началото на заболяването (15). Забавеното разпознаване на депресивни симптоми при пациенти с МГ може да повлияе отрицателно хода на заболяването. Обратно, успешната психотерапия може да доведе до подобряване на миастенната симптоматика (21, 36). Друго проучване също потвърждава, че симптомите на депресия са силно преобладаващи при пациенти с МГ (15). Непредсказуемата природа на болестта, възникналите социални ограничения и неблагоприятните ефекти на хроничното лечение с кортикостероиди може да обясни високата честота на депресивни симптоми (28). За оценка на депресията се използват различни скали, като Beck Depression Inventory (BDI) е една от най-често използваните скали за самооценка при психиатрични и неврологични заболявания, вкл. МГ (14, 37).

Психосоциалната умора е най-силно асоциирана с по-високи резултати по BDI (15). Многоцентрично проучване от Източна Япония оценява 287 пациенти с МГ с помощта на BDI. При 13,6% от пациентите са установени наличие на депресивни симптоми. Дозата на оралните кортикостероиди е основен фактор, свързан с депресивните състояния при пациенти с МГ. Липсата на значим ефект от лечението и ранната изява на заболяването също са свързани с депресия, заедно с тежестта на заболяването.

В едно българско проучване е намерена значима връзка между развитието на миастенна криза и наличието на депресивно състояние. Приложението на дълготрайна кортикостероидна терапия при всички пациенти с депресия само по себе си е рисков фактор за развитието ѝ. Заболяването МГ може също така да е повод за разкриване на латентна депресия или за повторното ѝ влошаване. Дозата на кортикостероидите, липсата на ефект въпреки провежданата терапия, както и тежестта на заболяването показват корелация с наличието на депресивно състояние (1).

Тревожност

Подобно на широкото разпространение на депресията, при 46,3% от пациентите с МГ се диагностицира и тревожно раз-

стройство (30). Според проучване, използващо скалата за оценка на тревожността на Хамилтън – Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), тревожността е статистически значим предиктор за лошо качество на живот при лица с МГ (8). МГ е хронично и непредсказуемо заболяване, при което повтарящата се физическа активност води до мускулна умора и слабост, а физическите и емоционални стресови фактори могат да предизвикат обостряния на заболяването. Пациентите често развиват навици за прекомерно планиране на ежедневни дейности и избягване на социални събития, поради притеснения от влошаване (3). Булбарната слабост, водеща до дизартрия, дисфагия и дисфония, се свързва със статистически значимо лошо качество на живот, тъй като пациентите развиват социална тревожност от нарушена комуникация поради компроментирана реч, променено изражение на лицето и гълтателни нарушения (3, 10, 22, 40). Ограничаването на социалните контакти може да бъде свързано с по-ниско удовлетворение от живота (32). Пациентите с булбарна недостатъчност, които са преминали през интубация и инвазивна белодробна вентилация, са съобщили за по-лошо качество на живот, както и за емоционален дистрес (22). Експерти от водещи проучвания доказват, че по-високите нива на тревожни разстройства, включително генерализирана тревожност, паническо разстройство и агорафобия, се дължат на непредсказуемия, променлив характер на дихателната дисфункция, която може да бъде обострена от физически или емоционален стрес (21, 30). Следователно по-високите степени на тревожност при пациенти с МГ се дължат на опасенията от потенциално животозастрашаващи състояния като респираторен дистрес, както и на страх от лечение с механична вентилация (30). От друга страна тревожните и панически разстройства могат да доведат до хипервентилация, изчерпване на дихателните резерви и влошаване на МГ.

Автоимунни коморбидности

Пациентите с МГ са изложени на по-голям риск от автоимунни заболявания в сравнение с популацията без МГ. Честота на автоимунните коморбидности е 25-78% като по-високи стойности се наблюдават при жените и пациентите с ранно начало на МГ (13, 34). В проучване на индийски невролози, различни коморбидни болести при болни с МГ са налице при 88% от пациентите, ятрогенни усложнения има при 67% (транзиторна хипергликемия, остеопоротични фрактури, медикаментозно-обусловено покачване на теглото, дислипидемия, катаракта), а съпътстващите автоимунни заболявания се наблюдават при 10% от пациентите. Захарен диабет, хипертония и коронарна болест на сърцето са по-чести при МГ с късно начало. Пациентите с коморбидности също са с чести миастенни кризи и лош изход (27). В проучване върху 75 пациенти с МГ, автоимунни съпътстващи заболявания са налице при 21 (28%) и включват автоимунни заболявания на щитовидната жлеза при 16%, ревматоиден артрит при 4%, системен лупус еритематозус при 2,6% и миастенен синдром на Lambert-Eaton при 1,3%. При 10 пациенти е поставена диагноза на друго автоимунно заболяване преди диагностицирането на МГ (27). В същото проучване миастенна криза е настъпила при 28 пациенти и в 68% от случаите е свързана с прекарана инфекция. Други тригери, като недостатъчно дозиране или липса на лекарства, стрес от екстремна температура и оперативна интервенция са били налице при 35,7%. В по-ранно проучване на авторите върху 64 пациенти с МГ, 14 (22%) са имали миастенна криза, която се дължи на инфекция при 6, операция при 5, спиране на лекарствата при 2 и съпътстващо заболяване при 1 болен (27). Допълнителен риск носят и лекарствата, използвани при лечението на коморбидностите, защото много от тях могат да влошат МГ като напр. антихипертензивни средства и статини. В едно проучване е установено, че лекарства

като левофлоксацин, клиндамицин и верапамил влошават МГ, като това може да доведе и до миастенна криза. Пациентите с МГ имат по-висока честота на захарен диабет и при тях инсулин се предписва три пъти по-често от контролната група (5).

Автоимунните тиреоидни заболявания са хетерогенна група заболявания и включват три основни фенотипа: 1) пациенти с хипертиреозидизъм, заради Базедова болест; 2) пациенти с хипотиреоидизъм, заради тироидит на Хашимото и 3) еутиреоидни пациенти с положителни антититиреоидни антитела. Широкото разпространение на антититиреоидната автоимунност и връзката и с МГ е разгледано в множество проучвания. Установената процентна връзка между двете заболявания е между 5% и 14% (17). Алергичен конюнктивит, алергичен ринит, тироидит на Хашимото, Базедова болест, злокачествени заболявания или захарен диабет са свързани с повишен риск от развитие на МГ. Заболяванията на щитовидната жлеза са най-силно свързани с последващото развитие на МГ. В японско проучване 11,9% от пациентите с МГ са имали базедова болест или тироидит на Хашимото (19). В едно полско проучване 13,4% от пациентите са имали тиреоидни заболявания, като наличието на анти-тиреоидни антитела е почти еднакво при пациенти с ранно и късно начало на МГ (17). Пациентите с МГ или автоимунно тиреоидно заболяване и техните близки могат да имат широк спектър от органо-специфични антитела и съответните други автоимунни заболявания.

В българско проучване, обхващащо група от 97 случая на пациенти с МГ, при 22 от тях се открива друго автоимунно заболяване (1). Най-честа е патологията на щитовидната жлеза (15 случая), следвана от ревматоиден артрит (4 случая). При пациентите с миастенна криза 6 от 20 са със съпътстващо автоимунно заболяване – тироидит с изключение на един случай с болест на Крон. Резултатът от проучването показва, че съвместното наличие на МГ и друго автоимунно заболяване не повишава риска от миастенна криза (1).

Връзката между МГ и тиреоидните заболявания отразява сложния генетичен механизъм на автоимунната коморбидност (6). Thorner установява обратна връзка между нивата на тироидната активност и тежестта на МГ: терапевтичното или спонтанното намаляване на хипертиреоидният статус води до влошаване в миастенната симптоматика (38). Когато са налице и двете заболявания, прогнозата е по-лоша, отколкото когато са поотделно (26).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МГ е заболяване, при което водеща роля имат моторните симптоми. Въпреки това при заболелите могат да се срещнат освен класическите очна, булбарна и аксиална слабост, и някои немоторни симптоми. Умората, депресията, тревожността и нарушенията на съня са широко застъпени и са честа клинична изява при пациенти с МГ. Намира се и голяма връзка с други автоимунни заболявания. Скринингът за тези нарушения, както и за други психосоциални оплаквания ще помогне за по-ранната им диагностика и бъдещо лечение и подобряване на качеството на живот на пациентите с МГ.

ЛИТЕРАТУРА

- Денева, В. Миастенни кризи-диагностика, мониториране и съвременни терапевтични подходи, Автореферат на дисертация за присъждане на научна степен „Доктор на науките”, София, 2017 г. [Deneva, V. Miastenni krizi-diagnostika, monitorirane i savremenni terapevtichni podhodi, Avtoreferat na Disertatsiya za prisazhdane na nauchnata stepen „Doktor na naukite”, Sofia, 2017].
- Миланов, И. Неврология. Миланов, И., Варна, ИК Стено, 2021, 1430. [Milanov, I. Nevrologia. Milanov, I., Varna, IK Steno,

- 2021].
3. Alanazy, MH. Prevalence and associated factors of depressive symptoms in patients with myasthenia gravis: a cross-sectional study of two tertiary hospitals in Riyadh, Saudi Arabia. *Behav Neurol*, 2019, 453.
 4. Alekseeva, T., Gavrilov, Y., Kreis, O., Valko, P., Weber, K., Valko, Y. Fatigue in patients with myasthenia gravis. *J Neurol*, 2018, 2312-2321.
 5. Andersen, J., Owe, J., Engeland, A., Gilhus, N. Total drug treatment and comorbidity in myasthenia gravis; a population- base cohort study. *Eur J Neurol*, 2014, 948-995.
 6. Avidan, N., Le Panse, R., Harbo, H., Bernasconi, P., Poulas, K., Ginzburg, E., Miller, A. VAV1 and BAFF, via NFkappaB pathway, are genetic risk factors for myasthenia gravis. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 2014, 329-339.
 7. Bartel, P., Lotz, B. Neuropsychological test performance and affect in myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand*, 1995, 266-270.
 8. Basta, I., Pekmezović, T., Perić, S., Kisić-Tepavčević, D., Rakočević-Stojanović, V., Stević, Z., Lavrnić, D. Assessment of health-related quality of life in patients with myasthenia gravis in Belgrade (Serbia). *Neurol Sci*, 2012, 1375-1381.
 9. Blazer, D., Kessler, R., McGonagle, K., Swartz, M. The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: the National Comorbidity Survey. *Am J Psychiatry*, 1994, 979-986.
 10. Blum, S., Lee, D., Gillis, D., McEniery, D., Reddel, S., McCombe, P. Clinical features and impact of myasthenia gravis disease in Australian patients. *J Clin Neurosci*, 2015, 1164-1169.
 11. Chaudhuri, A., Behan, P. Fatigue in neurological disorders. *Lancet*, 2004, 978-988.
 12. Elsaïs, A., Wyller, V., Loge, J., Kerty, E. Fatigue in myasthenia gravis: is it more than muscular weakness? *BMC Neurol*, 2013, 132.
 13. Fang, F., Sveinsson, O., Thormar, G., Granqvist, M., Askling, J., Lundberg, I., Ye, W., Hammarström, L., et al. The autoimmune spectrum of myasthenia gravis: a Swedish population-based study. *J Intern Med*, 2015, 594-604.
 14. Fisher, J., Parkinson, K., Kothari, M. Self-reported depressive symptoms in myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis.*, 2003, 105-108.
 15. Gavrilov, Y., Alekseeva, T., Kreis, O., Valko, P., Weber, K., Valko, Y. Depression in myasthenia gravis: a heterogeneous and intriguing entity. *J Neurol.*, 2020, 1802-1811.
 16. Hoffmann, S., Ramm, J., Grittner, U., Kohler, S., Siedler, J., Meisel, A. Fatigue in myasthenia gravis: risk factors and impact on quality of life. *Brain Behav.*, 2016, 538.
 17. Kubiszewska, J., Szyłuk, B., Szczudlik, P., Bartoszewicz, Z., Dutkiewicz, M., Bielecki, M., Bednarczuk, T., Kostera-Pruszczyk, A. Prevalence and impact of autoimmune thyroid disease on myasthenia gravis course. *Brain Behav*, 2016, 537.
 18. Kaminski, H. J., & Kusner, L. Myasthenia gravis and related disorders. Humana Press, 2018.
 19. Kanazawa, M., Shimohata, T., Tanaka, K., Nishizawa, M. Clinical features of patients with myasthenia gravis associated with autoimmune diseases. *European Journal of Neurology*, 2007, 1403-1404.
 20. Kassardjian, C., Murray, B., Kokokyi, S., Jewell, D., Barnett, C., Bril, V., Katzberg, H. Effects of napping on neuromuscular fatigue in myasthenia gravis. *Muscle Nerve*, 2013, 816-818.
 21. Kulaksizoglu, I. Mood and anxiety disorders in patients with myasthenia gravis; aetiology, diagnosis and treatment. *CNS Drugs*, 2007, 473-481.
 22. Law, C., Flaherty, C., Bandyopadhyay, S. A Review of Psychiatric Comorbidity in Myasthenia Gravis. *Cureus*, 2020, 184.
 23. Lázaro, E., Amayra, I., López-Paz, J., Jometón, A., Martín, N., Caballero, P., De Nicolás, L., Hofmann, H., Kessler, H., Ruiz, B., Martínez, O. Facial affect recognition in myasthenia gravis. *Span J Psychol*, 2013, 52.
 24. Magni, G., Micaglio, G., Lalli, R., Bejato, L., Candeago, M., Merskey, H., Angelini, C. Psychiatric disturbances associated with myasthenia gravis. *Acta Psychiatr Scand*, 1988, 443-445.
 25. Martínez-Lapiscina, E., Erro, M., Ayuso, T., Jericó, I. Myasthenia gravis: sleep quality, quality of life, and disease severity. *Muscle Nerve*, 2012, 174-180.
 26. Millikan, C., Haines, S. The thyroid gland in relation to neuromuscular disease. *AMA Arch Intern Med*, 1953, 5-39.
 27. Misra, U., Kalita, J., Singh, V., Kumar, S. A study of comorbidities in myasthenia gravis. *Acta Neurol Belg.*, 2020, 59-64.
 28. Nagane, Y., Murai, H., Imai, T., Yamamoto, D., Tsuda, E., Minami, N., Suzuki, Y., Kanai, T., Uzawa, A., Kawaguchi, N., Masuda, M., Konno, S., Suzuki, H., Aoki, M., Utsugisawa, K. Social disadvantages associated with myasthenia gravis and its treatment: a multicentre cross-sectional study. *BMJ Open*, 2017, 278.
 29. Nicolle, M., Rask, S., Koopman, W., George, C., Adams, J., Wiebe, S. Sleep apnea in patients with myasthenia gravis. *Neurology*, 2006, 140-142.
 30. Ohta, K., Shigemoto, K., Fujinami, A., Maruyama, N., Konishi, T., Ohta, M. Clinical and experimental features of MuSK antibody positive MG in Japan. *Eur J Neurol*, 2007, 1029-34.
 31. Quera-Salva, M., Guilleminault, C., Chevret, S., Troche, G., Fromageot, C., Crowe McCann, C., Stoos, R., De Lattre, J., Raphael, J., Gajdos, P. Breathing disorders during sleep in myasthenia gravis. *Ann Neurol*, 1992, 86-92.
 32. Raggi, A., Leonardi, M., Antozzi, C., Confalonieri, P., Maggi, L., Cornelio, F., Mantegazza, R. Concordance between severity of disease, disability and health-related quality of life in myasthenia gravis. *Neurol Sci*, 2010, 41-45.
 33. Ruiter, A., Verschuuren, J., Tannemaat, M. Fatigue in patients with myasthenia gravis. A systematic review of the literature. *Neuromuscul Disord*, 2020, 631-639.
 34. Sardu, C., Cocco, E., Mereu, A., Massa, R., Cuccu, A., Marrosu, M., Contu, P. Population based study of 12 autoimmune diseases in Sardinia, Italy: prevalence and comorbidity. *PLoS One*, 2012, 487.
 35. Sieminski, M., Bilińska, M., Nyka, W. Increased frequency of restless legs syndrome in myasthenia gravis. *Eur Neurol*, 2012, 166-170.
 36. Sneddon, J. Myasthenia gravis – the difficult diagnosis. *Br J Psychiatry*, 1980, 92-93.
 37. Suzuki, Y., Utsugisawa, K., Suzuki, S., Nagane, Y., Masuda, M., Kabasawa, C., Shimizu, Y., Utsumi, H., Uchiyama, S., Fujihara, K., Suzuki, N. Factors associated with depressive state in patients with myasthenia gravis: a multicentre cross-sectional study. *BMJ Open*, 2011, 313.
 38. Thorner, M. Relation of myasthenia gravis to hyperthyroidism. *Arch Intern Med (Chic)*, 1939, 330-335.
 39. Wells, K., Golding, J., Burnam, M. Psychiatric disorder in a sample of the general population with and without chronic medical conditions. *Am J Psychiatry*, 1988, 976-981.
 40. Ybarra, M., Kummer, A., Frota, E., Oliveira, J., Gomez, R., Teixeira, A. Psychiatric disorders in myasthenia gravis. *Arq Neuropsiquiatr*, 2011, 176-179.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Камелия Гърбатылова

София, 1113, ул. „Любен Русев“ №1

МБАЛНП „Св. Наум“

Клиника за интензивно лечение на нервни болести

e-mail: kameellia@abv.bg

тел: +359 8 83332190

Correspondence address:

Dr. Kamelia Garbatilova

UMHATNP „St. Naum“

1, Louben Roussev Str.,

Sofia, 1113

e-mail: kameellia@abv.bg

tel: +359 8 83332190