

NEUROMUSCULAR DISEASES IN ELDERLY

NEUROMIŠIĆNE BOLESTI U STARIJOJ POPULACIJI

Stojan Perić^{1,2}, Ivana Basta^{1,2}

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

² Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za neurologiju, Beograd, Srbija

Correspondence: ivanabasta@yahoo.com

Abstract

Introduction: Even though neuromuscular diseases are not the first association in the elderly, the results of previous epidemiological studies record an increase in the incidence of acquired immune-mediated neuropathies, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), myasthenia gravis (MG), inflammatory myopathies (IM) and inclusion body myositis (IBM). Bearing that in mind, this study aims to review neuromuscular diseases in people over 65 years of age.

Discussion: In the population of elderly people, there is a significant increase in the incidence of ALS, with the peak of the disease between the ages of 70 and 80. Myasthenia gravis (MG) represents a heterogeneous group of diseases whose common features is weakness and excessive fatigue of skeletal muscles during prolonged or repeated activity. It is known to have two peaks. The first peak is recorded between the ages of 20 and 29, with more frequent disease in women, while the second peak is registered between the ages of 60 and 69 with a more frequent occurrence of the disease in men. Regarding acquired polyneuropathies CIDP and dysimmune polyneuropathies show a significant incidence in the geriatric population. Inflammatory myopathies such as polymyositis and dermatomyositis are of particular importance because they most often occur in patients over 65 years of age.

Conclusion: Although neuromuscular diseases are not the first association when considering the differential diagnosis of neurological diseases in elderly patients, it can still be said that this group of diseases is often present in the geriatric population. The importance of early recognition of neuromuscular diseases in elderly patients is great, bearing in mind that most of them are curable neurological diseases. Timely diagnosis and early initiation of adequate treatment is a prerequisite for a favorable course and outcome of the disease in these patients.

Keywords:

neuromuscular diseases,
geriatric population,
motor neuron disease,
polyneuropathies,
myasthenia gravis,
inflammatory myopathies

Sažetak

Uvod: Iako na prvi pogled neuromišićne bolesti nisu prva asocijacija kod osoba starije životne dobi, rezultati dosadašnjih epidemioloških studija beleže porast incidencije stečenih imunski posredovanih neuropatija, amiotrofične lateralne skleroze (ALS), miastenije gravis (MG), inflamatornih miopatija (IM) i miozitisa sa inkluzionim telašcima (IBM). Imajući to u vidu, cilj ovog rada je pregled neuromišićnih bolesti kod osoba starijih od 65 godina.

Diskusija: Poznato je da incidencija ALS u svetu iznosi između 1 - 2/100.000 stanovnika, dok se prevalencija kreće u intervalu između 5 - 7/100.000 stanovnika. U populaciji osoba starije životne dobi beleži se značajan porast incidencije ovog oboljenja, sa pikom obolevanja između 70. i 80. godine života, što je registrovano i u našoj zemlji. Miastenija gravis je heterogeno oboljenje koje se karakteriše slabošću i prekomernom zamorljivošću skeletnih mišića tokom produžene ili ponavljane aktivnosti. Poznato je da MG ima dva pika obolevanja. Prvi pik se beleži između 20. i 29. godine života, sa češćim obolevanjem osoba ženskog pola, dok se drugi pik registruje kod uzrasta između 60. i 69. godine života, sa češćom pojavom bolesti kod muškaraca. Kada govorimo o stečenim imunski posredovanim neuropatijama, pokazan je trend porasta incidencije hronične inflamatorne demijelinizirajuće poliradikuloneuropatije (HIDP) i disimunih neuropatija u gerijatrijskoj populaciji. Inflamatorne miopatije, poput polimiozitisa i dermatomiozitisa, imaju poseban značaj jer se najčešće javljaju kod pacijenata starijih od 65 godina.

Zaključak: Iako neuromišićne bolesti ne predstavljaju prvu asocijaciju pri razmatranju diferencijalne dijagnoze neuroloških oboljenja kod pacijenata starije životne dobi, ipak se može reći da je ova grupa oboljenja često prisutna u gerijatrijskoj populaciji. Značaj ranog prepoznavanja neuromišićnih bolesti kod pacijenata starije životne dobi je veliki, imajući u vidu da se najvećim delom radi o lečivim neurološkim oboljenjima. Pravovremeno postavljanje dijagnoze i rano započinjanje adekvatnog lečenja predstavljaju preduslove za povoljan tok i ishod bolesti kod ovih pacijenata.

Ključne reči:

neuromišićne
bolesti,
gerijatrijska
populacija,
bolest motornog
neurona,
polineuropatije,
miastenija gravis,
inflamatorne miopatije

Uvod

Gerijatrija predstavlja granu interne medicine koja se bavi zdravljem i opštim blagostanjem starijih osoba (1). Značaj gerijatrije se ogleda u činjenici da stanovništvo stari na globalnom nivou. Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO), predviđa se da će se do 2050. godine populacija starija od 60 godina udvostručiti, dok će biti više od 400 miliona osoba starijih od 80 godina (1). Poznato je da hronološka definicija starenja nije dovoljna jer je to proces koji zavisi od mnogih karakteristika koje su individualne i specifične za svakog pojedinca (2). Radi lakšeg definisanja pacijenata starije životne dobi, mnogi autori uzimaju hronološku odrednicu starosti preko 65 godina, koja će biti korišćena i u ovom preglednom radu (1-3).

Kao što je opštepoznato, većina bioloških funkcija se smanjuje tokom godina (4). Dosadašnje studije ukazuju da mišićna snaga svake osobe opada za približno 30% u periodu od treće do osme decenije života, kao i da izmene senzitivnog nervnog sistema svakog pojedinca imaju sličan trend (5). Uprkos ovom podatku, kada govorimo o neurološkim oboljenjima u gerijatrijskoj populaciji, neuromišićne bolesti lekarima najčešće nisu prva asocijacija, za razliku od neurodegenerativnih ili cerebrovaskularnih bolesti, na koje se često pomisli tokom rada sa pacijentima starije životne dobi (6,7). Rezultati dosadašnjih istraživanja su, ipak, pokazali da neuromišićne bolesti nisu tako retke u starijoj populaciji, što je važno imati u vidu u

svakodnevnom kliničkom radu (8). Pored degenerativnih oboljenja kičmenog stuba, pokazano je da se kod osoba starije životne dobi često javljaju i druge neuromišićne bolesti. Rezultati dosadašnjih epidemioloških studija beleže porast incidencije tokom godina stečenih imunski posredovanih neuropatija, amiotrofične lateralne skleroze (ALS), miastenije gravis (MG), inflamatornih miopatija (IM) i miozitisa sa inkluzionim telašcima (IBM) (8-11). Imajući to u vidu, kao i činjenicu da se funkcija mišićno-skeletnog sistema postepeno smanjuje sa godinama kao deo fiziološkog procesa starenja, od velikog je interesa adekvatno sagledavanje specifičnih simptoma i znakova pomenutih neuromišićnih oboljenja kod osoba starije životne dobi radi što ranijeg postavljanja prave dijagnoze (9,10).

Cilj ovog preglednog rada je stoga osvrst na učestalost, kliničku prezentaciju, način postavljanja dijagnoze i terapijski pristup pacijentima sa različitim neuromišićnim bolestima u populaciji osoba starijih od 65 godina.

Amiotrofična lateralna skleroza

Amiotrofična lateralna skleroza (ALS) predstavlja hroničnu, progresivnu neurodegenerativnu bolest koja se karakteriše uporednim oštećenjem centralnog i perifernog motornog neurona mozga i kičmene moždine (12). Etiopatogeneza ovog oboljenja još uvek nije poznata (12). Postoje dve forme ovog oboljenja, sporadična, koja se sreće u 90% slučajeva i familijarna forma bolesti, prisutna kod

oko 10% pacijenata (12, 13). Do sada su definisani određeni geni za koje je pokazano da su povezani sa nastankom ALS, sa najčešćim mutacijama u *C9orf72* i *SOD1* genu (14). Incidencija ALS u svetu iznosi između 1 - 2/100.000 stanovnika, dok se prevalencija kreće u intervalu između 5 - 7/100.000 stanovnika. U populaciji osoba starije životne dobi beleži se značajan porast incidencije ovog oboljenja, sa pikom obolevanja između 70. i 80. godine života (15). U epidemiološkoj studiji koja je sprovedena u našoj zemlji, na teritoriji grada Beograda, u periodu od 1985. do 1991. godine registrovane su niža incidencija i prevalencija ovog oboljenja (0,54/100.000 stanovnika i 1,07/100.000 stanovnika) (16). Najveća prosečna uzrasno specifična stopa incidencije zabeležena je u populaciji obolelih u sedmoj deceniji života, između 60. i 64. godine života i iznosila je 3,66 na 100.000 stanovnika (16). Navedeni podaci su u skladu sa podacima iz literature, koji pokazuju da bolest uglavnom počinje između 55. i 65. godine života, sa češćim obolevanjem osoba muškog pola (15). Nakon 65. godine života registruje se podjednaka zastupljenost ALS među pripadnicima oba pola (15).

U zavisnosti od inicijalne kliničke prezentacije, razlikujemo bolest sa spinalnim početkom, koja se javlja kod oko dve trećine pacijenata (70%), sa bulbarnim početkom, koji je prisutan kod oko 25% obolelih, dok kod svega 5% pacijenata bolest počinje respiratornim simptomima (13). Prognoza ovog oboljenja je generalno loša, sa prosečnim vremenom preživljavanja od 3 godine (12, 13). Kod pacijenata sa bulbarnim početkom bolesti registruje se značajno lošiji ishod, sa prosečnim vremenom preživljavanja između 1 - 2 godine od početka prvih tegoba. Pokazano je da kod svega 20% pacijenata bolest traje pet godina ili neznatno duže, a letalni ishod najčešće nastupa usled razvoja respiratorne insuficijencije (12, 13).

Dijagnoza ALS se postavlja na osnovu specifičnog kliničkog nalaza udruženog oštećenja centralnog i perifernog motornog neurona. Dijagnoza se definitivno potvrđuje elektromioneurografskim (EMNG) pregledom, znacima denervacije koji ukazuju na oštećenje perifernog motornog neurona u najmanje 3 od 4 ispitivana regiona tela (17, 18).

Terapijski pristup ovim pacijentima podrazumeva primenu kauzalne i simptomatske terapije. Kauzalno lečenje se odnosi na primenu antioksidativne terapije. Jedini lek koji je pokazao efikasnost u lečenju ALS je riluzol, antagonist glutamata (12). U studijama koje su ispitivale njegovu efikasnost u lečenju obolelih sa ALS pokazano je da produžava životni vek u proseku za 6 meseci (12, 19). Važno je naglasiti da primena ovog leka u starijoj populaciji obolelih nema ograničenja. Kao i kod svih pacijenata, tokom primene terapije neophodno je redovno kontrolisati vrednosti jetrinih enzima, imajući u vidu da riluzol može imati hepatotoksični efekat (19). U poslednjih godinu dana je od strane američke i evropske agencije za hranu i lekove (FDA i EMA) registrovana primena genske terapije (lek tofersen), za pacijente koji su nosioci mutacije u *SOD1* genu (20). Pored kauzalne terapije, kod svih pacijenata sa ALS veoma je važna i primena simptomatske terapije

(12, 13). Ona se ogleda u pružanju adekvatne respiratorne podrške pacijentima koji imaju smetnje sa disanjem, kroz pravovremeno obezbeđivanje neinvazivne i invazivne mehaničke ventilacije. Kod pacijenata sa bulbarnom formom bolesti kod kojih postoje smetnje sa gutanjem savetuje se primena odgovarajućeg higijensko-dijetetskog režima ishrane u smislu uzimanja visokoproteinske ishrane, a kod bolesnika sa veoma izraženim smetnjama sa gutanjem savetuje se plasiranje perkutane gastrostome (12, 13). Kod pacijenata sa izraženim smetnjama u govoru preporučuje se logopedski tretman, kao i korišćenje različitih pomagala. Svakako, kod svih pacijenata od momenta postavljanja dijagnoze ALS preporučuje se primena različitih procedura fizikalne terapije, umerena kineziterapija i masaže, uz redovne konsultacije sa fizijatrom (12).

Akutni poliradikuloneuritis

Akutni poliradikuloneuritis (APN) je akutna stečena imunska posredovana neuropatija koja se smatra najčešćim uzrokom mlitave oduzetosti ekstremiteta u svetu (21). Klinički se karakteriše progresivnim razvojem simetričnih slabosti mišića, koje se razvijaju tokom perioda od 4 nedelje udruženo sa postojanjem senzitivne simptomatologije (21). Neurološkim pregledom se kod pacijenata sa tipičnim kliničkim ispoljavanjem registruje postojanje flakcidne parapareze ili kvadripareze, udruženo sa sniženim ili ugašenim mišićnim refleksima u zahvaćenim ekstremitetima, kao i oštećenjem svih modaliteta senzibiliteta, posebno površnog senzibiliteta. Kod oko dve trećine obolelih javlja se bol koji može imati karakteristike neuropatskog, lokalizovanog lumbalnog ili radikularnog bola (22).

I pored do sada sprovedenih brojnih istraživanja etiopatogeneza ove neuropatije još uvek nije u potpunosti jasna (23). Smatra se da ključnu ulogu u oštećenju perifernih nerava i korenova ima mehanizam antigenske mimikrije, indukovanoj provokativnim faktorom, što dovodi do aktivacije imunskog sistema koji se usmerava prema mijelinskom omotaču ili aksonu sopstvenih perifernih nerava (21-23). Dosadašnje studije su pokazale da u većini slučajeva klinička slika APN nastaje između 3. i 42. dana od provokativnog faktora (22). Najčešći provokativni faktori, prisutni kod oko dve trećine obolelih (65%), jesu infekcija bakterijama *C. jejuni*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, zatim virusima, kao što su citomegalovirus (CMV), Epstein-Barov virus (EBV), Hepatitis E, dok u nekim slučajevima bolest može nastati nakon vakcinacije, hirurške intervencije ili traume (21, 23). Poznato je da bolest ima sezonske varijacije, sa najčešćim obolevanjem u proleće i jesen, što koincidira sa povećanom učestalošću respiratornih i gastrointestinalnih infekcija u tom periodu. Epidemiološki podaci takođe ukazuju da kod više od trećine obolelih provokativni faktor ostaje neidentifikovan (24).

Akutni poliradikuloneuritis spada u grupu retkih neuroloških bolesti, sa godišnjom incidencijom 0,8 - 1,9/100.000 stanovnika u svetu (24). Bolest se češće javlja kod osoba muškog pola (21, 24). Pokazano je da postoje dva pika obolevanja od APN, prvi u četvrtoj, a drugi u

sedmoj deceniji života, sa veoma retkim slučajevima pojave bolesti kod starijih od 80 godina (21,24). U skladu sa tim su i rezultati epidemiološke studije sprovedene u našoj sredini, u kojoj je registrovana incidencija APN u Srbiji od 0,9/100.000 stanovnika, sa češćim obolevanjem muškaraca, posebno starosti od 50. do 80. godine života (25).

U kliničnom pogledu, APN se karakteriše heterogenim ispoljavanjem sa postojanjem nekoliko podtipova bolesti (21,22). Najčešća forma APN u Evropi i Severnoj Americi je akutna inflamatorna demijelinizacija poliradikuloneuropatija (AIDP), koja uglavnom nastaje nakon prethodne respiratorne infekcije EBV ili CMV. Druge, značajno ređe forme bolesti su akutna motorna aksonalna neuropatija (AMAN), koja se najčešće javlja nakon prethodne gastrointestinalne infekcije bakterijom *Campylobacter jejuni*, zatim akutna senzomotorna aksonalna neuropatija (AMSAN) i Miler-Fišerov (engl. *Miller-Fisher*) sindrom (MFS) (21,22). Dijagnoza ovog oboljenja se postavlja kliničkim pregledom. Definitivnu potvrdu dijagnoze i definisanje forme bolesti omogućavaju elektrofiziološko testiranje, elektroneurografija, kao i nalaz albuminocitološke disocijacije u likvoru (22).

Imajući u vidu da APN spada u grupu lečivih neuropatija, veoma je važno pravovremeno postaviti dijagnozu bolesti i na vreme započeti lečenje (22). Terapijski pristup zavisi od težine kliničke prezentacije. U slučaju blage forme bolesti, koja minimalno utiče na svakodnevne aktivnosti i kvalitet života pacijenata, savetuje se primena simptomatske terapije, koja se odnosi na lečenje neuropatskog bola i primenu polivitaminske terapije (22). Kod pacijenata sa težim kliničkim ispoljavanjem (težom kliničkom manifestacijom,) koja narušava funkcionalnost obolelih, indikovana je primena imunoterapije, humanih imunoglobulina (IVIG) primenjenih u intravenskoj infuziji u dozi od 0,4g po kg telesne težine tokom 5 dana ili sprovođenje terapijskih izmena plazme (TIP), 5 - 6 procedura tokom 10 - 14 dana (22). Izbor terapije zavisi od postojanja pridruženih komorbiditeta, što je posebno važno razmotriti kod pacijenata starije životne dobi, kod kojih veoma često postoje pridružene kardiovaskularne bolesti koje mogu biti potencijalna kontraindikacija za primenu nekog od pomenutih vidova imunoterapije (21,22). Kod pacijenata kod kojih dolazi do razvoja slabosti respiratorne muskulature neophodno je lečenje u jedinicama intenzivne nege, uz suportivnu terapiju u vidu mehaničke ventilacije. Važno je naglasiti da je kod svih pacijenata sa APN, posebno u starijoj populaciji obolelih, veoma bitno voditi računa o opštim merama lečenja, kao što su redovna aspiracija, plasi-ranje nazogastrične sonde kod pacijenata sa postojanjem bulbarne slabosti i smetnjama sa gutanjem (22). Takođe, veoma je važno na vreme započeti sa odgovarajućim procedurama fizikalne terapije u cilju što bržeg poboljšanja funkcionalnosti obolelih (22). Prognoza adekvatno lečenih pacijenata sa APN je dobra i kod više od 80% pacijenata očekuje se potpuni oporavak tokom dve godine od početka bolesti. Letalni ishod se javlja kod 1 - 20% obolelih u različitim studijama, a kao najčešći uzrok smrti navodi se respiratorna insuficijencija (24,25).

Hronična inflamatorna demijelinizacija poliradikuloneuropatija

Hronična inflamatorna demijelinizacija poliradikuloneuropatija (HIDP) predstavlja najčešću od svih hroničnih stečenih imunski posredovanih neuropatija koja se karakteriše progresivnim razvojem simetričnih slabosti mišića dva ili više ekstremiteta, udruženim sa senzitivnim poremećajima koje se razvijaju tokom perioda dužeg od 8 nedelja (26). Prevalencija ove neuropatije kreće se u intervalu 1 - 9/100.000 stanovnika (27). Najčešće se javlja kod osoba starije životne dobi, u periodu između 5. i 7. decenije života, sa većom učestalošću obolevanja kod osoba muškog pola (26,27). Kao i kod APN, etiopatogeneza ove hronične imunski posredovne neuropatije nije u potpunosti jasna.

Dijagnoza tipične forme bolesti se postavlja na osnovu kliničkog nalaza, dok se dijagnoza HIDP definitivno potvrđuje elektroneurografijom (28). Kod pacijenata koji ne ispunjavaju kliničke i elektrofiziološke kriterijume za postavljanje dijagnoze ove hronične neuropatije preporučuje se lumbalna punkcija. Nalaz albuminocitološke disocijacije u likvoru govori u prilog ovoj dijagnozi (28). Pored tipične kliničke prezentacije, ovo oboljenje se karakteriše izraženom heterogenošću u kliničkom ispoljavanju. U tom smislu, danas postoji nekoliko varijanti ove neuropatije: motorna, senzorna, distalna, fokalna i multifokalna HIDP (28,29). U diferencijalnoj dijagnozi, posebno u gerijatrijskoj populaciji, važno je isključiti druge neuropatije, pleksopatije i radikulopatije, zatim bolest motornog neurona, kao i bolesti mišića, posebno miozitis sa inkluzionim telima, imajući u vidu značajnu učestalost navedenih bolesti kod osoba starije životne dobi (28,29).

U terapijskom pogledu, kod pacijenata sa HIDP se takođe preporučuje individualizovani pristup svakom pojedinačnom pacijentu koji zavisi od težine kliničke slike i postojanja pridruženih komorbiditeta (28). Kod pacijenata sa blagom formom bolesti, koja ne dovodi do funkcionalne onesposobljenosti, ne savetuje se primena specifične terapije (28). Kod pacijenata kod kojih postoji značajna onesposobljenost indikovana je što ranija primena specifične imunoterapije u cilju prevencije zaostajanja trajnog neurološkog deficita. Inicijalna imunoterapija podrazumeva primenu kortikosteroida, IVIG ili TIP, sa ciljem da se pacijentima poboljša stanje i omogući postizanje remisije bolesti (28). Odluku kojim vidom imunoterapije će se započeti lečenje ovih pacijenata, pored težine kliničke slike determiniše i postojanje drugih pridruženih komorbiditeta (26,28). To se posebno odnosi na gerijatrijsku populaciju obolelih, imajući u vidu da većina njih boluje od drugih hroničnih oboljenja, kao što su kardiovaskularne bolesti i diabetes melitus, a koje predstavljaju potencijalnu kontraindikaciju za primenu imunoterapije (5,26,28). Pored toga, kao i kod svih pacijenata sa HIDP, u grupi bolesnika starije životne dobi potrebno je pažljivo pratiti eventualnu pojavu neželjenih efekata imunoterapije, koji u ovoj populaciji obolelih mogu imati trajno negativne posledice za njihovo opšte zdravlje i kvalitet života (5). Kod

pacijenata kod kojih je na vreme postavljena dijagnoza HIDP i započeto adekvatno lečenje prognoza je dobra, sa postizanjem remisije kod oko 80% obolelih (26,27). Dužina primene imunoterapije je individualna, pri čemu je neophodno naglasiti da cilj lečenja ovih pacijenata ne bi trebalo da bude isključivo postizanje kompletnog kliničkog oporavka već je u nekim slučajevima, posebno kod starijih, moguće postići samo poboljšanje stanja i sprečiti pojavu novih relapsa bolesti (26,28).

Paraproteinemijske neuropatije

Paraproteinemijske neuropatije spadaju u grupu hroničnih imunski posredovanih neuropatija, udruženih sa prisustvom paraproteina u serumu, koji se sekretuju od strane patološkog klon B-limfocita ili plazma ćelija (30,31). Paraprotein ili monoklonski protein može sadržati teške lance imunoglobulina (IgG, IgM, IgA, retko IgD ili IgE), kao i lake lance kapa ili lambda tipa (32). Poznato je da paraproteinemija u serumu može postojati kod oko 1% osoba u opštoj populaciji, ali se značajno češće javlja kod pacijenata sa polineuropatijom. Učestalost paraproteinemije raste sa starošću, pa se paraprotein u serumu može registrovati kod oko 3,2% osoba starijih od 50 godina, 5,3% starijih od 70 godina, kao i kod 10% osoba starijih od 80 godina. Paraproteinemijske neuropatije se karakterišu postojanjem izrazite heterogenosti u kliničkom i elektrofiziološkom ispoljavanju, koja potiče od heterogenosti klase, imunoreaktivnosti i patogenosti paraproteina koji postoji u serumu (IgG, IgM, IgA) (30,31,33). Kod 2/3 pacijenata paraproteinemijske neuropatije su benignog toka, kada govorimo o monoklonskoj gamapatiji neutvrđene značajnosti (MGUS), dok su kod 1/3 obolelih malignog toka, udružene sa limfoproliferativnim oboljenjima (30,31,34). Zbog toga je kod svih pacijenata sa paraproteinemijskim neuropatijama neophodan detaljan skrining u cilju isključenja hematoloških bolesti koje mogu postojati u osnovi neurološkog ispoljavanja (31,33). U tom smislu je potreban oprez kod starijih bolesnika sa paraproteinemijskim neuropatijama kod kojih se simptomatologija često pripisuje samo procesu starenja. Pored toga, važno je naglasiti da se kod oko 1% pacijenata godišnje benigna monoklonska gamapatija može transformisati u hematološko oboljenje (31).

Distalna stečena simetrična senzitivna demijelinizirajuća polineuropatija (DADS) predstavlja najčešću formu paraproteinemijskih polineuropatija, koja se ispoljava postojanjem sporo progresivne, distalne, predominantno senzitivne neuropatije (34). Najčešće se javlja kod starijih muškaraca, sa početkom tegoba u šestoj ili sedmoj deceniji života (33). Elektrofiziološki se kod ovih bolesnika registruje postojanje demijelinizacione neuropatije (31). Kod dve trećine pacijenata u serumu postoji IgM kapa paraproteinemija (DADS-M) u sklopu MGUS, dok se ređe radi o udruženosti sa hematološkim malignitetom (30,31,33,34). Kod više od polovine ovih pacijenata nalaze se antitela usmerena prema glikoproteinu povezanom sa mijelinom (anti-MAG antitela), sa jasnim dokazima za direktnu

patogenetsku ulogu IgM paraproteina u oštećenju perifernih nerava (31). Tok bolesti je sporo progresivan i nakon više godina kod ovih pacijenata nastaje značajna funkcionalna onesposobljenost usled izražene senzorne ataksije (34).

Kada govorimo o drugoj grupi paraproteinemijskih neuropatija, koje su udružene sa postojanjem IgG ili IgA paraproteina u serumu, njih karakteriše izrazito heterogeno kliničko ispoljavanje (33). Klinička prezentacija može odgovarati postojanju simetrične, senzomotorne aksonalne neuropatije, neuropatije koja odgovara HIDP, ređe DADS neuropatiji ili bolnoj aksonalnoj neuropatiji koja se najčešće sreće kod pacijenata sa primarnom sistemskom amiloidozom (31). Za razliku od IgM paraproteinemijskih neuropatija, kod većine ovih bolesnika u kliničkoj prezentaciji dominira progresivan razvoj mišićnih slabosti koje uzrokuju značajnu funkcionalnu onesposobljenost veoma brzo od početka prvih tegoba. Osim toga, razlika se ogleda i u tome što su IgG i IgA paraproteinemijske neuropatije češće udružene sa hematološkim malignitetima, najčešće sa multiplim mijelomom ili POEMS sindromom, kod kojih se u okviru kliničkog ispoljavanja, pored polineuropatije, nalaze i druge sistemske manifestacije, kao što su organomegalija, endokrinopatija i kožne promene (31). Posebno je važno u starijoj populaciji obolelih misliti i na primarnu sistemsku amiloidozu, koja se najčešće javlja kod muškaraca u šestoj ili sedmoj deceniji života i ispoljava se u vidu bolne neuropatije tankih vlakana, udružene sa znacima autonomne disfunkcije (33). Što se tiče neurološkog lečenja ovih pacijenata, ono podrazumeva primenu simptomatske i imunoterapije, uporedo sa lečenjem od strane hematologa (31). Simptomatska terapija se odnosi na lečenje neuropatskog bola i primenu različitih procedura fizikalne terapije. Kada govorimo o imunoterapiji, ona podrazumeva primenu različitih terapijskih modaliteta (kortikosteroidi, TIP, IVIG i ciklofosfamid) koji, međutim, kod pacijenata sa IgM paraproteinemijskim neuropatijama nisu pokazale značajnu efikasnost (31). U ovoj grupi obolelih, posebno onih sa prisutnim anti-MAG antitelima, registrovan je povoljan odgovor samo na primenu imunoterapije monoklonskim antitelima (rituksimabom) (33). Za razliku od njih, pacijenti sa IgG ili IgA paraproteinemijskim neuropatijama veoma dobro reaguju na primenu standardnih vidova imunoterapije (kortikosteroidi, IVIG i TIP), zbog čega je važno dijagnozu postaviti na vreme i što ranije započeti lečenje, uporedo sa lečenjem hematološke bolesti koja postoji u osnovi (31,33).

Mijastenija gravis

Mijastenija gravis (MG) predstavlja heterogenu grupu oboljenja čije su zajedničke karakteristike slabost i prekomerna prekomer zamorljivost skeletnih poprečnih mišića tokom produžene ili ponavljane aktivnosti, kao i poboljšanje mišićne snage nakon odmora ili primene antiholinesteraznog leka (35). U osnovi etiopatogeneze MG nalaze se antitela usmerena prema različitim antigenima neuromišićne spojnice, najčešće prema

nikotinskim acetilholinskim receptorima (nAChR) postsinaptičke membrane mišića, koja uzrokuju postsinaptički blok neuromišićne transmisije i dovode do slabosti i patološke zamorljivosti mišića (35). Smatra se da kod ovih pacijenata senzibilizacija na nAChR najverovatnije nastaje unutar timusa, usled poremećaja regulatornog imunskog sistema, na terenu multifaktorske osnove, od kojih najveći značaj ima interakcija genetičkih faktora i faktora spoljašnje sredine. Upravo zbog toga su kod ovih pacijenata prisutne česte abnormalnosti timusa (35). Incidencija MG u svetskoj populaciji kreće se u intervalu između 0,25 - 15/1.000.000, a prevalencija između 45 - 204/1.000.000 stanovnika (36). U skladu sa ovim podacima su i rezultati epidemiološke studije koja je sprovedena u našoj sredini u tridesetogodišnjem periodu od 1979. do 2008. godine, koji su pokazali da je incidencija MG iznosila 13,3, a prevalencija 188/1.000.000 stanovnika (37). Poznato je da MG ima dva pika obolevanja (35-37). Prvi pik se beleži između 20. i 29. godine života, sa češćim obolevanjem osoba ženskog pola, dok se drugi pik registruje na uzrastu između 60. i 69. godine života, sa češćom pojavom bolesti kod muškaraca (35-37). I u našoj sredini je takođe zabeležena bimodalna distribucija obolevanja žena, sa prvim pikom u trećoj, a drugim u sedmoj deceniji života, dok je kod pripadnika oba pola zabeležen značajan porast incidencije u starijoj životnoj dobi, posebno kod osoba starijih od 60. godina (37).

U zavisnosti od kliničke prezentacije razlikujemo izolovano očnu formu MG, generalizovanu i fokalnu formu bolesti. Očni simptomi, u vidu spuštanja kapaka i dvoslika predstavljaju inicijalni simptom kod oko polovine obolelih, dok su u daljem toku ovi mišići zahvaćeni kod oko 90% pacijenata (35,36). Kod 5 - 25% pacijenata kod kojih očni simptomi predstavljaju jedine znake bolesti postavlja se dijagnoza očne forme bolesti (35). Ova forma bolesti je često prisutna kod osoba starije životne dobi, posebno muškog pola i dosta često je udružena sa timomom (35).

U odnosu na prisustvo antitela, kod 80 - 90% pacijenata sa generalizovanom i 50 - 70% pacijenata sa okularnom MG postoje antitela prema nAChR, dok se kod 40% seronegativnih pacijenata registruju anti-MuSK antitela (35,36). Musk MG predstavlja posebnu formu bolesti koja se karakteriše specifičnostima u pogledu patogeneze, kliničkog ispoljavanja i lečenja (35). Ova forma bolesti se u kliničkom pogledu tipično manifestuje faciobulbarnom slabošću (35). Pored toga, pokazano je da kod ovih pacijenata timus nema značajnu ulogu u patogenezi bolesti, zbog čega se timektomija ne sprovodi u terapijskom postupku (36,37).

Dijagnoza MG se postavlja na osnovu tipične kliničke slike i pozitivnih testova zamaranja. Najčešće su prisutni ptoza i diplopije, slabost i zamorljivost mišića lica, smetnje u govoru, gutanju i žvakanju, slabost mišića vrata sa padanjem glave, kao i slabost i zamorljivost mišića ruku i nogu. Dijagnoza se potvrđuje pozitivnim farmakološkim testom, pozitivnim testom neuromišićne transmisije i detekcijom specifičnih antitela u serumu (35,38).

Zahvaljujući savremenoj terapiji koja nam danas stoji na raspolaganju, prognoza ovog oboljenja je dobra, sa stopom mortaliteta ispod 5% (36,38). Lečenje podrazumeva primenu simptomatske (inhibitori acetilholinesteraze) i kauzalne terapije (imunosupresivna terapija). Kauzalna terapija se odnosi na primenu kortikosteroida, kao i nesteroidnih imunosupresivnih lekova, azatioprina, ciklofosfamida, ciklosporina A i mikofenolat-mofetila u preporučenim dozama (35,38). Ovi lekovi se primenjuju u situacijama kada se steroidnom terapijom ne postigne poboljšanje stanja ili kada se pojave neželjeni efekti steroidne terapije, o čemu je potrebno voditi računa, posebno u starijoj populaciji obolelih (38,39). Oprez je potreban zbog činjenice da stariji pacijenti često imaju komorbiditete koji se mogu pogoršati dugoročnom primenom steroida, kao što su dijabetes melitus, hipertenzija i osteoporoza, zbog čega su neoophodne redovne kontrole pridruženih bolesti i njihovo adekvatno lečenje (3,5,38,39). Pored toga, kod 10 - 15% pacijenata koji ne odgovore povoljno na konvencionalnu imunosupresivnu terapiju preporučuju se novi vidovi imunomodulatorne terapije (40). Pored medikamentozne terapije, kao deo terapijskog postupka kod pacijenata sa MG sprovodi se i timektomija (38,39). Timektomija se preporučuje kod seropozitivnih pacijenata mlađih od 50 godina, sa generalizovanom formom bolesti, kao i kod svih pacijenata sa timomom nezvezano od uzrasta i forme bolesti (38). Kod pacijenata sa najtežom kliničkom prezentacijom i pretećom miasteničnom krizom primenjuju se i privremeni terapijski postupci (IVIG i TIP) (35,39).

Na osnovu svega iznetog, može se pretpostaviti da lečenje MG kod starijih pacijenata može biti izazov. Razlog tome leži u činjenici da starija populacija pacijenata ima veću opterećenost komorbiditetima koji mogu komplikovati tok MG, ali je takođe važno napomenuti da se pridružena oboljenja mogu pogoršati tokom dugoročne imunosupresivne terapije (35,38-40). Pored toga, pacijenti starije životne dobi često uzimaju politerapiju, uključujući i medikamente koji remete neuromišićnu transmisiju, što može doprineti lošijem toku bolesti (1,3,5). Novija istraživanja, međutim, zapravo ukazuju da starija populacija obolelih, posebno pacijenti stariji od 70 godina, dobro reaguju na standardne terapijske procedure koje se preporučuju u lečenju MG. Pokazano je, takođe, da su učestalost i težina neželjenih efekata steroidne i nesteroidne imunosupresivne terapije slične kao i u populaciji mlađih pacijenata sa MG (36-38).

Inflamatorne miopatije

Idiopatska inflamatorna miopatija (IM) spada u grupu imunski posredovanih bolesti mišića. Javlja se u odrasloj životnoj dobi i karakteriše se postojanjem slabosti proksimalne muskulature ekstremiteta, udružene sa poremećajem hoda (41). U pogledu patogeneze poznato je da oštećenje mišića kod ovih pacijenata nastaje aktivacijom celularnog imuniteta, predominantno CD8+ citotoksičnih T-limfocita, koji dovode do nekroze miofibrila (41,42).

Bolest se javlja posle dvadesete godine života, češće kod osoba ženskog pola, sa pikom prevalencije u starijoj populaciji, kod osoba starijih od 65 godina (42). Dijagnoza se postavlja na osnovu karakteristične kliničke slike u vidu simetričnih proksimalnih mišićnih slabosti koje se razvijaju u periodu od nekoliko nedelja do nekoliko meseci, udruženih sa bolovima u mišićima koji postoje kod trećine do polovine obolelih (43).

Kod svih pacijenata se u aktivnoj fazi bolesti u laboratorijskim analizama registruje povišena vrednost mišićnih enzima, kreatin kinaze, i do 100 puta iznad normalnih vrednosti (41,42). U okviru dijagnostičkog postupka kod IM je neophodno uraditi i imunološke analize krvi, uključujući i specifičan miozitis profil (anti-nuklearna antitela - ANA, anti-SRP, anti-PM/Scl, anti-Mi-2 i antisintetazna antitela), što je od značaja za donošenje odluke u vezi sa terapijskim pristupom ovim pacijentima, kao i za predikciju toka i ishoda bolesti (43). Pored laboratorijske potvrde, dijagnoza IM se postavlja i elektrofiziološki, elektromiografijom, sa nalazom miopatskih potencijala. Biopsija mišića je neophodna kod pacijenta kod kojih se dijagnoza ne može sa sigurnošću postaviti na osnovu prethodno sprovedenih dijagnostičkih procedura (41,43). Osnov lečenja inflamatornih miopatija podrazumeva primenu imunosupresivne terapije. Kortikosteroidi se preporučuju kao prva terapijska linija i pozitivan odgovor na primenu steroidne terapije registruje se kod oko 65% obolelih. Ukoliko je odgovor na primenu kortikosteroida nepotpun ili izostane, savetuje se primena nesteroidnih imunosupresivnih lekova poput azatioprina, metotreksata ili mikfenolata mofetila. U slučajevima izostanka pozitivnog odgovora i na ovu terapiju, preporučuje se davanje IVIG ili monoklonskog antitela, rituksimaba. Važno je naglasiti da je cilj lečenja kod ovih pacijenata poboljšanje mišićne snage, a ne redukcija nivoa kreatin kinaze (CK) u serumu (43).

Miozitis sa inkluzionim telima

Miozitis sa inkluzionim telima predstavlja oboljenje podmuklog toka koje se karakteriše postepenim početkom i sporoprogresivnim razvojem neurološke simptomatologije (44). Prosečno dijagnostičko kašnjenje kod ovih pacijenata iznosi oko 7 godina. U kliničkoj slici dominira asimetrična slabost proksimalnih i distalnih mišića ekstremiteta (42,44). Bolešću su najčešće zahvaćeni distalni mišići ruku, fleksori ručja i prstiju, kao i proksimalni mišići donjih ekstremiteta, sa slabošću i hipotrofijom m. quadricepsa (sedlasti kvadriceps). U oko trećine obolelih javljaju se smetnje sa gutanjem, bez zahvatanja drugih organa (44). U osnovi etiopatogeneze miozitisa sainskluzionim telima leži aktivacija celularnog imuniteta sa infiltracijom mišićnih vlakana CD8+ T-limfocitima i makrofagima, kao i kod polimiozitisa. Međutim, za razliku od polimiozitisa, gde postoje samo inflamatorne promene u mišićima, kod IBM se registruje degeneracija mišićnih vlakana, što se histopatološki ispoljava postojanjem "rimmed" vakuola koje predstavljaju patološku akumulaciju različitih prionskih proteina (45).

Pored kliničke slike, za postavljanje dijagnoze ove inflamatorne miopatije neophodan je elektromioneurografski pregled kojim se potvrđuje postojanje miopatske lezije. Osim toga, kod trećine obolelih elektrofiziološki se registruje i postojanje polineuropatije. Za razliku od polimiozitisa, kod pacijenata sa miozitisom sa inkluzionim telima vrednosti CK u serumu su normalne ili blago povišene (obično 5 - 10 puta), dok se kod manje od 20% pacijenata u imunološkim analizama nalaze specifična autoantitela, najčešće ANA (42,44). U pogledu lečenja miozitisa sa inkluzionim telima IBM pokazano je da kortikosteroidi i nesteroidni imunosupresivni lekovi nisu pokazali efikasnost u poređenju sa placebom. Postoje dokazi da jedino IVIG imaju efikasnost u lečenju pacijenata sa IBM ukoliko se primene što ranije na početku bolesti, što često nije slučaj imajući u vidu značajno dijagostičko kašnjenje. Pored imunoterapije, savetuje se upućivanje bolesnika na fizikalnu rehabilitaciju, a kod pacijenata sa prisutnom disfagijom preporučuje se plasiranje perkutane gastrostome radi adekvatnog hranjenja (42,45).

Neuromišićna oboljenja prilikom primene "checkpoint" inhibitora

Inovativna onkološka terapija „checkpoint“ inhibitorima (CI) uvela je revoluciju u lečenju onkoloških pacijenata u odmaklim stadijumima osnovne bolesti, značajno im poboljšavajući preživljavanje i prognozu (46). S druge strane, ovi medikamenti mogu uzrokovati mnogobrojne imunski posredovane neželjene događaje (engl. *immune related adverse events* - irAEs). Najčešća oboljenja nervnog sistema koja se ubrajaju u irAEs su imunski posredovani encefalitis, aseptični meningitis i neuromišićna oboljenja koja čine više od 50% neuroloških irAEs. U neuromišićna oboljenja udružena sa primenom terapije CI spadaju miozitis, mijastenija gravis, AIDP i HIDP (46,47).

Miozitis

Miozitis se razvija kod 1% pacijenata koji primaju onkološku terapiju CI, najčešće 4 nedelje nakon započinjanja onkološkog lečenja. Bolest se značajno češće javlja kod muškaraca, pretežno u 6. deceniji života. Pokazano je da aktivirani T-limfociti kod ovih pacijenata dovode do rabdomiolize, a patohistološki nalaz biopsije mišića najpre odgovara nekrotizirajućem miozitisu. Klinička slika kod ovih pacijenata slična je kliničkoj prezentaciji polimiozitisa, sa češćim zahvatanjem bulbarnih i okularnih mišića. Često se u serumu nalaze pozitivna anti-Yo antitela (46-48).

Mijastenija gravis

Mijastenija gravis nastaje kod 1% pacijenata na terapiji CI, najčešće kod muškaraca u 6. deceniji života. Klinička slika se razvija 4 - 6 nedelja nakon započinjanja onkološkog tretmana. Iako patogeneza MG kod pacijenata na terapiji CI nije u potpunosti jasna, smatra se da timus nema značajnu ulogu u nastanku bolesti. Klinička slika

kod ovih pacijenata odgovara kliničkoj slici stečene autoimune mijastenije gravis, sa češće prisutnom bulbarnom simptomatologijom. U oko 60% slučajeva reč je o seronegativnim pacijentima, dok se kod preostalih 40% obolelih u serumu detektuju specifična antitela (AChR, MUSK ili LRP4 At). Pored toga, kod više od polovine bolesnika elektrofiziološki se ne registruje postojanje poremećaja neuromišićne transmisije (46, 48, 49).

Mijastenija/miozitis/miokarditis „overlap“ sindrom

Kod više od trećine pacijenta koji su na terapiji CI može doći do udruženog javljanja više oboljenja koja se manifestuju u vidu „overlap“ mijastenija/miozitis/miokarditis sindroma. Zbog toga je, u cilju preciznog postavljanja dijagnoze, u slučajevima pojedinačne pojave svakog od navedenih entiteta veoma važno pažljivo ispitati postojanje simptoma i znakova svakog od njih u okviru pomenutog sindroma. Ova forma bolesti ima lošu prognozu, sa stopom mortaliteta od preko 60% (47, 48).

Lečenje

Terapija neuroloških irAEs najčešće podrazumeva obustavu primene onkološke terapije CI, uz lečenje bolesti koja se javila kao komplikacija ovih medikamenata. Rano prepoznavanje ovih oboljenja i što ranije započinjanje lečenja značajno poboljšava ishod ovih potencijalno fatalnih komplikacija koje nastaju tokom lečenja malignih bolesti inovativnom biološkom terapijom (50).

Zaključak

Iako neuromišićne bolesti ne predstavljaju prvu asocijaciju pri razmatranju diferencijalne dijagnoze neuroloških oboljenja kod pacijenata starije životne dobi, ipak se može reći da je ova grupa bolesti često prisutna u gerijatrijskoj populaciji. Značaj ranog prepoznavanja neuromišićnih bolesti kod pacijenata starije životne dobi je veliki, imajući u vidu da se najvećim delom radi o lečivim neurološkim oboljenjima. Pravovremeno postavljanje dijagnoze i rano započinjanje adekvatnog lečenja predstavljaju preduslove za povoljan tok i ishod bolesti kod ovih pacijenata, omogućavajući održavanje dobre funkcionalnosti i kvaliteta života obolelih u poznom životnom dobu. Potrebno je imati u vidu i da učestalost malignih bolesti raste sa starošću, kao i da se u lečenju onkoloških pacijenata sve češće primenjuje inovativna imunoterapija CI, što nosi povećani rizik od razvoja neželjenih dejstava u smislu pojave neuromišićnih autoimunih bolesti u starijoj populaciji.

Imajući u vidu da fiziološki procesi starenja značajno utiču na smanjenje funkcionalnosti mišićno-skeletnog i nervnog sistema, u svakodnevnom kliničkom radu sa pacijentima starije životne dobi susrećemo se sa velikim izazovima u postavljanju adekvatne dijagnoze neuromišićnih oboljenja. Veoma se često dešava i da se tegobe u vidu mišićne slabosti, zamorljivosti, afekcije senzitivnog nervnog sistema, poremećaja govora, gutanja i disanja

pripisuju ne samo fiziološkim procesima koji se dešavaju tokom starenja već i drugim internističkim, ortopedskim i reumatološkim bolestima koje su, takođe, veoma često prisutne u gerijatrijskoj populaciji. Upravo zbog toga je kod svih pacijenata sa postojanjem senzomotorne simptomatologije neophodan detaljan pregled neurologa kako bi se postavila adekvatna dijagnoza bolesti i na vreme započelo lečenje. Pored toga, neophodno je imati u vidu da kod pacijenata starije životne dobi nastaju različite fiziološke promene drugih sistema i organa kao deo procesa starenja, a koje se ogledaju u smanjenju bubrežne funkcije, većoj opterećenosti komorbiditetima, istovremenoj primeni više različitih medikamenata koji mogu stupati u interakcije sa terapijom neuromišićnih bolesti, o čemu je potrebno voditi računa tokom njihovog lečenja i praćenja.

Literatura

1. Van Den Noortgate N, Petrovic M. The importance of a geriatric approach in medicine. *Acta Clin Belg.* 2009; 64(1):7-10.
2. Grimley Evans J. Geriatric medicine: a brief history. *BMJ.* 1997; 315(7115):1075-7.
3. Naughton C, Bennett K, Feely J. Prevalence of chronic disease in the elderly based on a national pharmacy claims database. *Age Ageing.* 2006; 35(6):633-6.
4. Wolff JL, Starfield B, Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch Intern Med.* 2002; 162(20):2269-76.
5. Salive ME. Multimorbidity in older adults. *Epidemiol Rev.* 2013; 35:75-83.
6. Broe GA, Akhtar AJ, Andrews GR, Caird FI, Gilmore AJ, McLennan WJ. Neurological disorders in the elderly at home. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1976; 39(4):362-6.
7. Czira ME, Baune BT, Roesler A, Pfadenhauer K, Trenkwalder C, Berger K. Association between neurological disorders, functioning, and mortality in the elderly. *Acta Neurol Scand.* 2014; 130(5):283-91.
8. Aragonés JM, Altimiras J, Molist N, Roura P, Ambblas-Novellas J. [Under-diagnosis of neuromuscular diseases in patients of 80 years and older]. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2019; 54(2):99-102.
9. Bhatt JM. The Epidemiology of Neuromuscular Diseases. *Neurol Clin.* 2016; 34(4):999-1021.
10. Kusumi M, Nakashima K, Nakayama H, Takahashi K. Epidemiology of inflammatory neurological and inflammatory neuromuscular diseases in Tottori Prefecture, Japan. *Psychiatry Clin Neurosci.* 1995; 49(3):169-74.
11. Li L, Xiong WC, Mei L. Neuromuscular Junction Formation, Aging, and Disorders. *Annu Rev Physiol.* 2018; 80:159-88.
12. Feldman EL, Goutman SA, Petri S, Mazzini L, Savelieff MG, Shaw PJ, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet.* 2022; 400(10360):1363-80.
13. Grad LI, Rouleau GA, Ravits J, Cashman NR. Clinical Spectrum of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017; 7(8):a024117.
14. Mathis S, Goizet C, Soulaiges A, Vallat JM, Masson GL. Genetics of amyotrophic lateral sclerosis: A review. *J Neurol Sci.* 2019; 399:217-26.
15. Demetriou CA, Hadjivasiliou PM, Kleopa KA, Christou YP, Leonidou E, Kyriakides T, et al. Epidemiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis in the Republic of Cyprus: A 25-Year Retrospective Study. *Neuroepidemiology.* 2017; 48(1-2):79-85.
16. Alcaz S, Jarebinski M, Pekmezovic T, Stevic-Marinkovic Z, Pavlovic S, Apostolski S. Epidemiological and clinical characteristics of ALS in Belgrade, Yugoslavia. *Acta Neurol Scand.* 1996; 94(4):264-8.
17. Braun N, Macklin EA, Sinani E, Sherman A, Weber M. Pooled Resource Open-Access ALSCTC. The revised El Escorial

- criteria "clinically probable laboratory supported ALS"-once a promising now a superfluous category? Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2020; 21(1-2):24-8.
18. Johnsen B. Diagnostic criteria for amyotrophic lateral sclerosis from El Escorial to Gold Coast. Clin Neurophysiol. 2020; 131(8):1962-3.
19. Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). Cochrane Database Syst Rev. 2012; 2012(3):CD001447.
20. Blair HA. Tofersen: First Approval. Drugs. 2023; 83(11):1039-43.
21. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barre syndrome. Lancet. 2021; 397(10280):1214-28.
22. van Doorn PA, Van den Bergh PYK, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Attarian S, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society Guideline on diagnosis and treatment of Guillain-Barre syndrome. Eur J Neurol. 2023; 30(12):3646-74.
23. van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barre syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. Nat Rev Neurol. 2014; 10(8):469-82.
24. McGrogan A, Madle GC, Seaman HE, de Vries CS. The epidemiology of Guillain-Barre syndrome worldwide. A systematic literature review. Neuroepidemiology. 2009; 32(2):150-63.
25. Perić S, Milosević V, Berisavac I, Stojiljković O, Beslac-Bumbasirević L, Marjanović I, et al. Clinical and epidemiological features of Guillain-Barre syndrome in the Western Balkans. J Peripher Nerv Syst. 2014; 19(4):317-21.
26. Ponnala M, Mullen B, Nawab K, Ullah S, Khan S, Ali F. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP): Overview, Treatment, and a Case Study. Cureus. 2023; 15(10):e47475.
27. Iijima M, Sobue G. [Epidemiology and clinical symptoms of CIDP]. Nihon Rinsho. 2015; 73 Suppl 7:400-7.
28. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. J Peripher Nerv Syst. 2022; 27(1):94.
29. Kokubun N. [CIDP Variants]. Brain Nerve. 2024; 76(5):520-5.
30. Kwan JY. Paraproteinemic neuropathy. Neurol Clin. 2007; 25(1):47-69.
31. Joint Task Force of the E, the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--first revision. J Peripher Nerv Syst. 2010; 15(3):185-95.
32. Kelly JJ, Jr, Kyle RA, O'Brien PC, Dyck PJ. Prevalence of monoclonal protein in peripheral neuropathy. Neurology. 1981; 31(11):1480-3.
33. Rison RA, Beydoun SR. Paraproteinemic neuropathy: a practical review. BMC Neurol. 2016; 16:13.
34. Wicklund MP, Kissel JT. Paraproteinemic Neuropathy. Curr Treat Options Neurol. 2001; 3(2):147-56.
35. Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren J. Myasthenia gravis. Nat Rev Dis Primers. 2019; 5(1):30.
36. Bubuioc AM, Kudebayeva A, Turuspekova S, Lisnic V, Leone MA. The epidemiology of myasthenia gravis. J Med Life. 2021; 14(1):7-16.
37. Lavrnić D, Basta I, Rakocević-Stojanović V, Stević Z, Perić S, Nikolić A, et al. Epidemiological study of adult-onset myasthenia gravis in the area of Belgrade (Serbia) in the period 1979-2008. Neuroepidemiology. 2013; 40(3):190-4.
38. 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; 87(4):419-25.
39. Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. Clin Exp Immunol. 2014; 175(3):408-18.
40. Menon D, Bril V. Pharmacotherapy of Generalized Myasthenia Gravis with Special Emphasis on Newer Biologicals. Drugs. 2022; 82(8):865-87.
41. Findlay AR, Goyal NA, Mozaffar T. An overview of polymyositis and dermatomyositis. Muscle Nerve. 2015; 51(5):638-56.
42. Lundberg IE, Fujimoto M, Vencovsky J, Aggarwal R, Holmqvist M, Christopher-Stine L, et al. Idiopathic inflammatory myopathies. Nat Rev Dis Primers. 2021; 7(1):86.
43. Sasaki H, Kohsaka H. Current diagnosis and treatment of polymyositis and dermatomyositis. Mod Rheumatol. 2018; 28(6):913-21.
44. Goyal NA. Inclusion Body Myositis. Continuum (Minneapolis). 2022; 28(6):1663-77.
45. Naddaf E, Barohn RJ, Dimachkie MM. Inclusion Body Myositis: Update on Pathogenesis and Treatment. Neurotherapeutics. 2018; 15(4):995-1005.
46. Haugh AM, Probasco JC, Johnson DB. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors. Expert Opin Drug Saf. 2020; 19(4):479-88.
47. Hundsberger T, Schreiner B, Roth P. Immune checkpoint inhibitors induced side effects of the peripheral nervous system. Curr Opin Neurol. 2023; 36(5):427-31.
48. Lipe DN, Galvis-Carvajal E, Rajha E, Wechsler AH, Gaeta S. Immune checkpoint inhibitor-associated myasthenia gravis, myositis, and myocarditis overlap syndrome. Am J Emerg Med. 2021; 46:51-5.
49. Sechi E, Zekeridou A. Neurologic Complications of Immune Checkpoint Inhibitors in Thoracic Malignancies. J Thorac Oncol. 2021; 16(3):381-94.
50. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2021; 39(36):4073-126.