

# Historie léčby myasthenia gravis

Šmat V., Schützner J., 3. Chirurgická klinika 1, LF UK Praha

Právo na první popis myasthenia gravis (dále MG) se obvykle připisuje Wilkisonovi (1877) a Erbovi (1879), ačkoliv poprvé byl případ MG zveřejněn již v roce 1672 Thomasem Willisem. Erb náhodně popsal 3 nemocné s ptózou víček a postižením bulbárního svalstva, s progresivním průběhem, s remisemi a relapsy, které končily smrtí. Klasický popis této choroby publikoval r. 1893 Goldflam a v r. 1896 Jolly popsal myasthenickou reakci po opakované faradické stimulaci postižených svalů (1,3,5).

Historicky lze vývoj léčby MG rozdělit na dvě období. Na období empirické léčby a období léčby racionální. V období empirickém se léčba odvozuje z klinických zkušeností, fyziologická funkce thymu je neznámá a neví se nic o etiopatogenezi. První symptomatická terapie začíná rokem 1934, kdy Mary Walker zavedla podávání Prostigminu, který výrazně ovlivňoval svalovou sílu nemocných. Jsou popsány některé méně racionální metody jako je transfuze myotonické krve (Lesný) údajně se zlepšením nemocného či denervace karotických sinů (Podlaha) nebo vitaminové kúry (6,9). O osudu takto léčených pacientů není v literatuře žádná soustavnější práce.

Průběh onemocnění byl různý, někdy rychle progresivní až smrtící, jindy dlouhodobý s remisemi a i s velice řídkým spontánním uzdravením. V krizových stavech vedlo někdy předávkování Prostigminem k úmrtí, neboť nebyla známa cholinergní krize z předávkování. Mnozí myasthenici byli léčeni v lázních intenzivní rehabilitací, jiní byli odesíláni do psychiatrických ústavů jako duševně nemocní, nebo s podezřením na simulaci. Od počátku 90.let devatenáctého století se v literatuře objevují ojedinělé případy operací nádorů thymu, provázených MG. Po odstranění nádoru je popisováno výrazné zlepšení myasthenie. První takovou operaci provedl Sauerbruch již v r. 1912 Nádor odstranil z krční incize. Nemocná se zlepšila, avšak zcela uzdravena nebyla. Druhou thymektomií pro MG s nádorem provedl v r. 1917 Haberer opět z krční incize ,a to pouze částečnou. Nemocný se zlepšil. Třetí a čtvrtý případ operoval opět Sauerbruch . U jednoho byl odstraněn benigní nádor velikosti dětské hlavy , nemocný však zemřel 8. den po operaci na mediastinitidu. Druhý pacient měl rovněž nádor velikosti pěsti a zemřel za 5 dní na streptokokovou infekci.

Pátý případ popsal v r. 1939 Blalock, opět šlo o MG s nádorem thymu, následovalo výrazné zlepšení. V r. 1941 publikoval Blalock dalších 6 případů MG, tentokrát bez nádorů thymu, se dvěma úplnými remisemi, třemi částečnými a jedním úmrtím. Operaci provedl z částečné sternotomie ke 3. chrupavce žeberní (1,3).

Myšlenka odstranit thymus u myasthenika bez nádoru se stále více prosazovala a v r. 1947 referoval Keynes z Londýna o 100 operovaných myasthenicích s velmi povzbudivými výsledky (5). Stinnou stránkou operací však byla vysoká pooperační mortalita, která dosahovala 20 a více procent. To vyvolalo kritiku americké Mayo Clinic, když se však ze sestavy oddělili myasthenici s nádorem thymu, byly výsledky podstatně lepší a kritika byla odvolána.

Nicméně mnozí neurologové hleděli na operace myastheniků s nedůvěrou a k operacím posílali převážně těžké případy, u nichž byla vysoká pravděpodobnost těžkého pooperačního průběhu. S rozvojem potřebné techniky během 60. let minulého století (ARO, dýchací přístroje, monitory a pod.) se situace se zlepšila a úmrtnost výrazně poklesla (5-7%). Po operaci bylo nutné asi u třetiny operovaných použít umělé plicní ventilace (UPV) a některá zahraniční pracoviště navrhovala preventivní tracheostomii u všech operovaných myastheniků. Tato myšlenka se však neprosadila.

Kromě Ameriky a Anglie zůstává ostatní Evropa v léčbě MG značně konzervativní až do konce 70. let a publikace větších sestav operovaných jsou výjimečné (Placák 1966-15 operací, Šmat 1968 - 29 operací)- (11).

Progresivně si počíná Amerika, kde v té době vznikly 2 specializované kliniky v New Yorku a Bostonu, které koncentrují léčbu myasthenií. Tyto kliniky pořádají každé 2 roky mezinárodní konferenci s tematikou MG a vydávaný sborník je vynikajícím zdrojem poučení. Ukazuje se přednost koncentrace léčení u tak vzácné choroby jako je myasthenia gravis. Zlom v terapii přišel v roce 1964, když Miller publikoval práci o roli thymu při formování imunologické aktivity a imunologické tolerance, poznatky do té doby zcela neznámé (6). Současně Simpson zařadil MG mezi možné autoimunitní choroby, takže funkce thymu se začala jevit jako velmi významná v patologii MG (8). Tím v podstatě začalo období racionální terapie MG: Začalo se pátrat po autoprotilátce. Již delší dobu se ví, že v séru myastheniků se nachází globulin, který je schopný vyvolat myasthenii u experimentálního zvířete a že se váže na určitou strukturu kosterního svalu a na myoidní buňky thymu. Později se ukázalo, že významně ovlivňuje určitou složku acetylcholinového receptoru nervosvalové ploténky, a je příčinou její špatné funkce. Tak bylo prokázána autoimunitní povaha MG.

Zůstává zatím nejasné, co je příčinou vzniku této protilátky. Současný prudký rozvoj imunologie dovolil vypracovat další terapeutické postupy, jako je imunosuprese, směřující k potlačení produkce protilátky, nebo snížení či úplné odstranění kolující protilátky z krevního oběhu, jako je plasmaferéza nebo imunoadsorpce. Tyto metody podstatně zlepšily jak konzervativní, tak operační terapii MG, neboť umožnily ovládnutí a stabilizaci autoimunitního procesu. Umožnily také dokonalou předoperační přípravu a z pooperační péče až na nepatrné výjimky odpadla UPV. Z thymektomie se stala rutinní operace s pooperační mortalitou pod 1%. V současné době je k thymektomii indikováno kolem 80% myastheniků. Výsledky operací jednoznačně prokázaly racionalitu a vhodnost thymektomie u MG. Diskuse na téma zda operovat či nikoli ve světě utichly.

V Československu vzešla iniciativa k operačnímu řešení MG z neurologické kliniky akad. Hennera v Praze. Spolu s akad. Divišem, přednostou II. chirurgické kliniky v Praze navštívili pracoviště anglického chirurga Blalocka, který již tehdy měl sérii úspěšně operovaných myastheniků, a tam se seznámili s problematikou těchto operací. Vývoj operační terapie MG v Československu se odehrával podobně jako ve světě. Zpočátku se poněkud opožďoval, ale v 80. letech minulého století se dostal na špičku.

První thymektomii u myastheniků bez nádoru provedl v Československu z Hennerovy indikace v roce 1948 Diviš. V následujících letech provedl Diviš dalších 15 thymektomií s pooperační mortalitou 20% (4). Jedna ze zemřelých, jak jsme později zjistili, zemřela nepochybně na těžkou svalovou slabost v důsledku předávkování Prostigminem. Po operaci během 24 hodin dostala totiž 60 injekcí Prostigminu. Nepochybně šlo o cholinergní krizi, která v té době nebyla známa. Příčinou dalších úmrtí bylo selhání dechu a pro pokračování v operační léčbě bylo nezbytné seznámit se s UPV. V té době nebylo v Československu žádné ARO, proto začali chirurgové sami s UPV na JIP II. chirurgické kliniky v Praze v polovině 60. let minulého století. UPV byla prováděna velmi jednoduchým dýchacím přístrojem a byla charakterizována sbíráním zkušeností. Teprve pro zřízení prvního ARO v Československu v Praze v Nemocnici Na Františku ( prof. Špaček IKEM) byla dojednána spolupráce s tímto oddělením. Ta se projevila poklesem pooperační mortality u dalších operovaných na 7,1 %. V dalších letech se vyvinula velmi intenzivní spolupráce s ARO vedeném prim. doc. Drábkovou, které poskytovalo vysoce specializovanou péči o ventilodependentní pacienty a má v Československu ojedinělé zkušenosti s léčením těžkých forem myasthenie. Někteří pacienti se chronicky na toto oddělení vraceli a vracejí při relapsech choroby, dnes již do FN v Praze v Motole.

S přibývajícímí zkušenostmi se stále výrazněji ukazovalo, jak je na závalu nesystematická a neorganizovaná péče o myastheniky a jak bez centralizované péče nebude možné dosáhnout pokroku. Když v roce 1971 se operativa myastheniků začala provádět na III. chirurgické klinice FN v Praze 2, byla v roce 1984 po dohodě s přednosty klinik sestavena skupina 8 zainteresovaných pracovišť (neurologie, imunologie, rentgenologie, chirurgie, ARO, onkologie, gynekologie, dispenzarizace) - jakýsi zárodek centra pro léčení myasthenie. Tato skupina zadala výzkumný úkol jehož cílem bylo jednak vypracovat komplexní terapii myasthenie bez nádoru thymu, myasthenie s nádorem thymu a nádoru thymu bez myasthenie, dále zdůvodnit zřízení celostátního centra pro léčbu MG.

V roce 1981 založil chirurg dr. Vejvalka myasthenický dispenzář, který významně ovlivnil koncepci léčby MG. Zařízení postupně koncentrovalo větší část myastheniků z celé republiky, provádělo pravidelné kontroly operovaných i neoperovaných konzervativně léčených pacientů a postupně zdokonalovalo imunosupresi. S imunosupresí začala II. chirurgická klinika FN na Karlově náměstí již v roce 1968, pěti nemocným podala sérii Cyklofosfamidu – jako první na světě - s dobrým efektem (7). Ve spolupráci s neurologem byly určovány indikace k operaci. Dispenzář poskytoval konziliární porady mimopražským neurologům a systematicky s nimi upevňoval kontakty se záměrem centralizace péče. Propagace probíhala také v odborném tisku, v němž bylo během výzkumu publikováno 35 prací. Každoročně byla pořádána v Praze konference s myasthenickým programem, na kterou se sjíždělo někdy až 100 neurologů z celé republiky. Pokračováním těchto konferencí jsou v současné době lednové Vejvalkovy dny, konané na neurologické klinice I.LF UK a VFN v Praze 2.

Výzkum vyřešil i některé další úkoly. V jeho rámci se podařilo ve spolupráci s AV (dr.Říha, doc.Bakos) zajistit vyšetřování hladiny protilátky proti acetylcholinovému receptu (ACHR). Na základě patologickoanatomické studie o distribuci thymové tkáně v tuku předního mediastina (Havlíček,Šmat) byla vypracována speciální operační technika tzv. „rozšířená thymektomie“ s odstraněním thymu a veškeré tukové tkáně předního mediastina v jednom celku. Tato operační technika byla zavedena již během 70. let minulého století a III.chirurgická klinika v Praze byla mezi prvními pracovišti na světě, kde se tato technika uplatňovala.

Práce výzkumného úkolu se opírala o zkušenosti s 323 operovanými pacienty a několikaleté zkušenosti dispenzáře (10). Tato sestava operovaných byla v té době největší v Evropě. Výzkumný úkol byl v roce 1984 ukončen a úspěšně obhájen. Výsledky byly

postoupeny Ministerstvu zdravotnictví a bylo požádáno o zřízení celostátního centra pro léčení myasthenia gravis a nádorů thymu. Rozhodnutím ministra zdravotnictví k tomu došlo až v r. 1991.

Praktické zkušenosti dispenzáře významně ovlivnily tehdy běžné návrhy gynekologů na interrupci u těhotných myastheniček. Spoluprací s gynekology (doc.Srp, prof. Čech) z I.gynekologické kliniky v Praze se podařilo tomuto počínání zabránit. Interrupce jsou přísně individualizovány, porody jsou vedeny na I.gynekologickoporodnické klinice a jsou dozorovány neurologem dispenzáře. Dispenzář eviduje přes 150 úspěšných porodů. Práce dispenzáře se uplatňuje i v oblasti sociální, kde zasahuje do rutinního navrhování invalidních důchodů. Zdařilo se téměř 50% myastheniků zapojit do částečného, nebo úplného pracovního poměru.

Úzká spolupráce byla navázána s neurology ze Slovenska. První slovenské myastheniky posílal do Prahy k operaci doc. Trávník z Bratislavské neurologické kliniky, později se tohoto úkolu ujal doc. Špalek, a to velice úspěšně. Slovenští neurologové přejali od pražské skupiny velice aktivně myšlenku centralizace péče a během krátké doby se dostali v terapii MG na vynikající úroveň. Péče o myastheniky je na Slovensku celostátně centralizovaná, existuje registr všech myastheniků. O problematice mají dokonalý přehled. Takovým způsobem se dnes postupuje v celém světě.

V ČR se přes veškerou snahu nepodařilo sestavit celonárodní registr myastheniků, takže není informace o počtu myastheniků ani o jejich léčení. Podle výsledků však lze soudit, že většinu nemocných myasthenií v ČR ošetřuje myasthenické centrum, které sídlí na Neurologické klinice 1.LF UK VFN v Praze 2. Toho času je v dispenzáři evidováno přes 1800 myastheniků a počet operovaných se blíží 900.

Terapie myasthenia gravis a nádorů thymu dosáhla v ČR úrovně, která je srovnatelná s výsledky ve světě a v určitém období byla na evropské špičce, i když podmínky, za nichž bylo nutné pracovat, byly ve srovnání se světem velice těžké. Díky za to patří mnoha nadšeným neurologům z okresních i krajských nemocnic a universitních pracovišť.

Je snad určitým paradoxem, že zpočátku v ČR organisovali péči o myastheniky chirurgové, v té době však měli s těmito nemocnými největší zkušenosti, zatímco značná část neurologů mohla během své praxe vidět jen několik případů, neboť MG je onemocnění velmi vzácné. V nedávné době uplynulo od první thymektomie v ČR 50 let. Je třeba vyslovit uznání všem těm nadšencům, kteří dokázali překonat první období tristních výsledků léčby, v němž jen občas svítilo světélko naděje, že ve své činnosti vytrvali a dočkali se dnešní doby, kdy

terapie této těžké choroby je z velké části zvládnuta, což nepochybně vyvolává pocit zadostiučinění. Z těch mnohých jen namátkou lze jmenovat neurology prof. Macka, prof. Amblera, Prof. Jedličku, prim. Hromadu, Doc. Veleho, Doc Kellera, prim. Piťhu, dr. Šimkovou, za ARO prof. Špačka, doc. Drábkovou, dr. Zítka, Racenberga, Šikolu, Strnada, patologa Havlíčka, onkoložku dr. Sedláčkovou, doc. Bakose (nukleární medicína), rentgenologa dr.Horáka, dr. Vondráčkovou a za chirurgy doc Šmata, dr. Vejvalku a Prof .Schütznera.

#### Literatura:

1. BLALOCK A: Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis. Report of 20 cases. J.Thor.Surg. 13,1944,p.316
2. CASTLEMAN B.: The pathology of the thymus gland in myasthenia gravis Ann.N.Y.Acad.Sci. 135, 1966, p.496-503
3. CLAGET O.T., EATON L.M.:Surgical treatment of myasthenia gravis J.Thor.Surg. 16,1947,,p.62-80
4. DIVIŠ J: Nádory mezihrudí, SZN, 1954, Praha
5. KEYNES G: The results of thymectomy in myasthnia gravis. Brit.M.J. 2, 1949, p.611
6. MILLER J., DUKER P.: Die biologie des thymus nach dem heutigen stande der forschung Basel,S.Karger, N.York, 1964
7. NOUZA K., ŠMAT V.: The favorable effect of cyclofosamid in myasthenia gravis. Rev.franc.Clin.Biol. 13, 1968, p.161-1
8. SIMPSON A.J.: Myasthenia gravis as an autoimmune disease – clinical aspect. Ann.N.Y.Acad.Sci. 135, 1966, p.506-516
9. ŠMAT V: Nemoci thymu a jejich chirurgické léčení. kandidátská disertační práce, 1967,Praha
10. ŠMAT V. a kol.: Chirurgická léčba myasthenia gravis a nádorů thymu závěrečná zpráva výzkumného úkolu 31-02-08, 1984
11. ŠMAT V., VEJVALKA J.: Dnešní stav chirurgické léčby myasthenia gravis Čs. neurol.neurochir. 33, 1970,,s.246-251