
Stanovenie významu prognostických faktorov pri chirurgickej liečbe myasténia gravis

Schnorrer M. jr.¹, Hraška V.², Špalek P.³, Čársky S.¹

¹ chirurgická klinika SPAM, FNsP akademika L. Déreera, Bratislava, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. S. Čársky, DrSc.

² Kardiochirurgické oddelenie Detského Kardiocentra, Detská FN Bratislava, Slovenská republika, primár V. Hraška, CSc.

³ Neurologická klinika SPAM, Nemocnica Ružinov, Bratislava, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. L. Lisý, DrSc.

Práca je venovaná k 80. narodeninám prof. MUDr. I. Šimkovica, DrSc.

Súhrn

Schnorrer M. jr., Hraška V., Špalek P., Čársky S.: Stanovenie významu prognostických faktorov pri chirurgickej liečbe myasténia gravis

Autori vo svojej práci pomocou štatistickej analýzy vyhodnocovali význam prognostických faktorov u pacientov tymektomovaných pre myasténiu gravis. Z výsledkov sa dokázala lepšia prognóza ochorenia pri kratšej anamnéze ako 0,5 roka, predoperačnej liečbe pod 1,5 roka, histologickom náleze hyperplázie tymusu, II. klinickom štádiu ochorenia podľa Ossermanna a vekom pacienta pod 30 rokov. Pre lepšiu prognózu myasténie gravis zo štatistickej analýzy vyplýva pre prax skrátenie anamnézy rýchlejšou diagnostikou ako aj skrátenie predoperačnej liečby na minimum.

Kľúčové slová: myasténia gravis – prognostické kritéria

Summary

Schnorrer M. jr., Hraška V., Špalek P., Čársky S.: Importance of Assessment of Prognostic Factors in the Surgical Treatment of Myasthenia Gravis

The authors evaluated, using statistical analysis, the importance of prognostic factors in patients subjected to thymectomy on account of myasthenia gravis. The results revealed a better prognosis of the disease, if the history was less than 6 months, preoperative treatment less than 1.5 years, a histological finding of thymus hyperplasia, second clinical stage according to Ossermann and the patients' age below 30 years. From the statistical analysis ensues that the prognosis of myasthenia gravis is more favourable when the case-history is shorter and when preoperative treatment is reduced to a minimum.

Key words: myasthenia gravis – prognostic criteria

O.

Rozhl. Chir., 1999, roč. 78, č. 5, s. 223-227.

ÚVOD

Myasténia gravis je autoimúnne ochorenie, ktorej konštatnými a charakteristickými prejavmi je patologická svalová slabosť s veľkou unaviteľnosťou pri telesnej záťaž. Tieto príznaky sa v telesnom pokoji zlepšujú. V počiatočnom štádiu môže byť postihnutý ktorýkoľvek sval, pričom je známe že medzi myastenikmi je prakticky nemožné nájsť dvoch pacientov s identickými príznakmi a rovnakým priebehom ochorenia [8, 18, 25].

Súvislosť tymómu s myasténiou gravis si všimli Laguer a Weight v roku 1901 (cit. Inderbitzi). Až v 40. rokoch nášho storočia prejavili chirurgovia záujem o operácie tymusu. Od práce Balocka [10], ktorý ako prvý referoval o súbore 20 pacientov tymektomovaných pre myasténiu gravis sa tymektómia etablovala ako súčasť komplexnej liečby myasténia gravis. Aj keď tieto operácie boli spočiatku zaťažené vysokou morbiditou a mortalitou, dnes po pokroku patogenetickej liečby myasténie gravis je tymektómia operácia s minimálnymi komplikáciami [20, 29]. Napriek tomu sa dnes stále diskutuje o prognostických kritériách v liečbe myasténie gravis.

Tab. 1. Charakteristika súboru pacientov operovaných na Chirurgickej klinike SPAM, FNsP Dérerovej nemocnice

Priemerný vek pacientov	33,4 ± 12,1 (min. 10 – max. 69,6) roka
Priemerná dĺžka anamnézy	1,1 ± 1,55 (min. 0,08 – max. 8) roka
Priemerná dĺžka predoperačnej liečby	1,53 ± 1,7 (min. 0,12 – max. 10,1) roka
Priemerná dĺžka anamnézy a predoperačnej liečby	2,62 ± 3,2 (min. 0,21 – max. 18,1) roka
Priemerná doba sledovania	4,33 ± 2,28 (min. 0,08 – max. 8,2) roka
Priemerná dĺžka hospitalizácie	9 ± 3,6 (min. 3 ± max. 29) dní

Cieľom našej práce bolo na základe nášho súboru tymektomovaných pacientov stanoviť význam prognostických faktorov.

MATERIÁL A METÓDY

V štúdiu sme vyhodnotili výsledky chirurgickej liečby myasténia gravis u pacientov operovaných na Chirurgickej klinike SPAM, FNsP Dérerovej nemocnice v rokoch 1990 – 1997. Charakter štúdie bol retrospektívny.

Na Chirurgickej klinike SPAM, FNsP Dérerovej nemocnice v Bratislave sme od 3. 4. 1990 do 4. 12. 1997 operovali 146 pacientov pre myasténiu gravis. Podľa pohlavia bolo 108 (74 %) žien a 38 (26 %) mužov. Charakteristika súboru je v tabuľke 1.

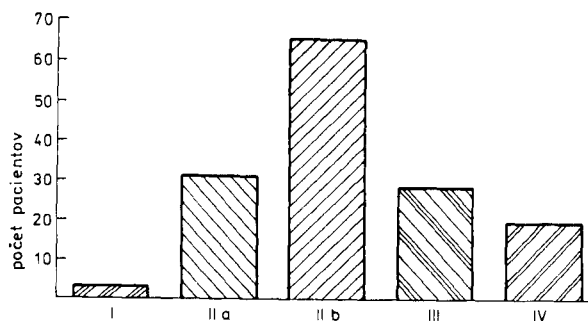
Predoperačne boli pacienti neurológom zaradení do klinického štádia ochorenia podľa Ossermana [15] (Tab. 2). Rozdelenie našich pacientov podľa štádia ochorenia je v grafe 1. Tymektómii sme vykonali u všetkých pacientov z mediálnej parciálnej sternotómie, pričom vždy sme vykonali tzv. "rozšírenú tymektómiu" [24]. Vo výsledkoch histologického vyšetrenia tymusu prevládala hyperplázia tymusu (Graf. 2).

Tab. 2. Klinická klasifikácia myasténie gravis podľa Ossermana [15]

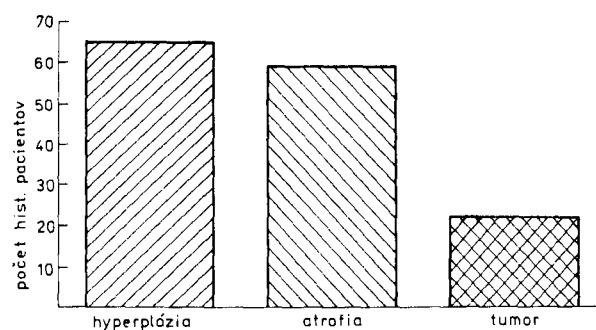
Typ I	Okulárna forma
Typ II a	Mierne generalizovaná forma MG
Typ II b	ťažšie generalizovaná forma MG
Typ III	akútne vzniknutá, ťažká generalizovaná forma MG
Typ IV	Pozdná ťažká generalizovaná forma MG

Pri vyhodnotení výsledkov chirurgickej liečby myasténia gravis sme zaradili pacientov do 4 skupín:

1. *Klinická remisia* – pacienti boli asymptomatickí, neužívajú imunospupresívne lieky ani inhibítory cholinesterázy.
2. *Farmakologická remisia* – pacienti sú asymptomatickí, tolerujú fyzickú záťaž. Musia užívať udržiavaciu imunospupresívnu liečbu, lebo pri pokusoch o jej vysadenie dochádza k exacerbácii myasténie.
3. *Výrazné zlepšenie* – pacienti majú mierne myastenické príznaky, ktoré priaznivo ovplyvňuje liečba inhibítormi cholinesterázy. U všetkých



Graf 1. Rozdelenie pacientov s MG podľa Ossermana; n:146



Graf 2. Histologické nálezy tymusu; n:146

pacientov je potrebná dlhodobá udržiavacia imunospupresívna liečba.

4. *Mierne zlepšenie* – pacienti zvládnu bežné denné aktivity, ale majú myastenické príznaky a zle tolerujú fyzickú záťaž. Sú nastavení na dlhodobú medikamentóznú liečbu.

Na stanovenie prognostických faktorov bol použitý program Excel (Microsoft Office 97) v súčinnosti so štatistickým programom JMP version 3.1 SAS inštitútu.

Primárny cieľ chirurgickej liečby bola klinická respektíve farmakologická remisia. Neúspech bol definovaný ako výrazné alebo mierne zlepšenie.

Kategorické premenné (Tab. 3) boli analyzované univariétnou analýzou za použitia Pearsonovho testu. Kontinuálne premenné (Tab. 3) boli analyzované identicky po stanovení prelomovej hodnoty. Premenné na úrovni 0,05 boli hodnotené ako štatisticky signifikantné a zároveň boli zaradené do multivariétneho modelu (Coxov regresný model proporcionálneho rizika).

Hodnota významnosti 0,05 bola požadovaná pre každú premennú na zotrvanie v Coxovom multivarietnom modeli. Kaplanova-Meierova metóda bola použitá na sledovanie klinickej a farmakologickej remisie. Podskupiny (typy premenných) boli porovnávané použitím Log-rank testu, na hladine významnosti 0,05. Znázornené krivky podľa Kaplana-Meiera sú nakreslené v zrkadlovom podklade, to znamená, že na Y-osi v nulovom roku je najhorší výsledok sledovania a pri poklese krivky v časovom sledovaní ide o zlepšenie výsledku sledovania.

Tab. 3. Sledované kategorické a kontinuálne premenné

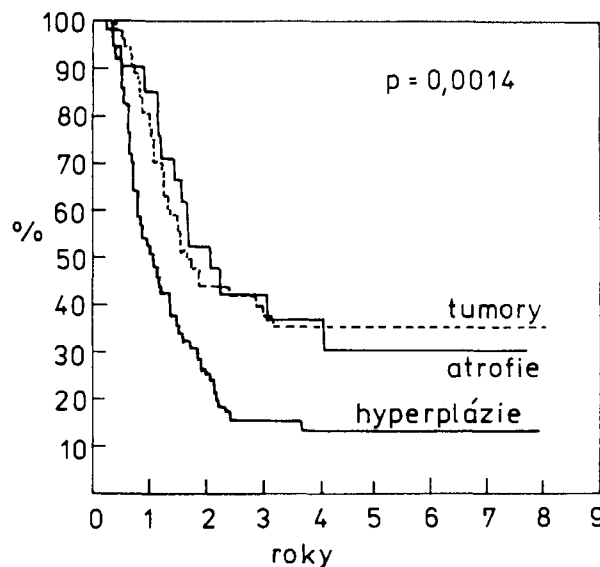
Kategorická premenná	Typy premenných
pohlavie Predoperačná liečba	Muž, žena Imunosupresia Inhibítori cholinesterázy Imunosupresia s plazmaferézou
klinické štádium MG Histológia	I, IIa, IIb, III, IV Atrofia, hyperplázia, tymóm
Klinická remisia Farmakologická remisia Výrazné zlepšenie Mierne zlepšenie Typ tumoru	Áno, nie áno, nie áno, nie áno, nie Benígny, malígny
Kontinuálne premenné	
Dĺžka anamnézy Dĺžka predoperačnej liečby Dĺžka anamnézy a predoperačnej liečby Vek pacienta Vek pacienta v čase operácie Súčasný vek pacientov Čas dosiahnutia klinickej remisie Čas dosiahnutia farmakologickej remisie čas dosiahnutia výrazného zlepšenia Čas dosiahnutia mierneho zlepšenia	

VÝSLEDKY

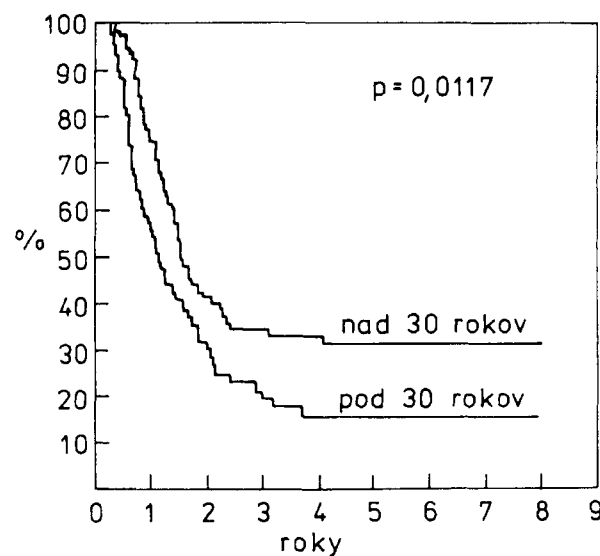
Z celkového súboru 146 pacientov operovaných pre myasténiu gravis sme mali 1 (0,6 %) pooperačný exitus. Išlo o pacientku s nálezom invazívneho tymómu operovanú v myastenickej kríze ako poslednú možnosť zlepšenia po vyčerpaní konzervatívnej terapie. Pooperačná morbidita bola 9,5 %. Jednalo sa o nezávažné komplikácie, najťažšie komplikácie ako mediasinitída, empyém hrudníka a osteomyelitída sterna sme nemali. Klinickú a farmakologickú remisiu sme dosiahli v 102 (70 %) pacientov. Univarietnou analýzou sme pre dosiahnutie klinickej a farmakologickej remisie zistili nasledujúce pozitívne faktory:

II. klinické štádium MG, liečba len imunosupresiou, nález hyperplázie tymusu, dĺžka predoperačnej liečby pod 1,5 roka, dĺžka anamnézy a predoperačnej liečby pod 3 roky, dĺžka anamnézy pod 0,5 roka.

Multivarietnou analýzou sme zistili ďalšie pozitívne faktory: histologický nález hyperplázie tymusu a vek pacienta pod 30 rokov. Kaplanovou-Meierovou



Graf 3. Klinická a farmakologická remisia v závislosti od histologického nálezu; n:146

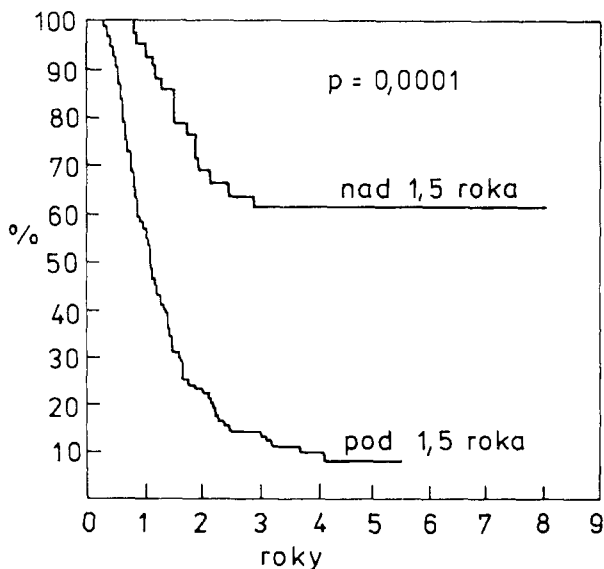


Graf 4. Klinická a farmakologická remisia v závislosti od veku; n:146

metódou, z hľadiska dosiahnutia klinickej resp. farmakologickej remisie, signifikatne najlepšia prognóza je pri náleze hyperplázie tymusu (Graf 3), vek pacienta pod 30 rokov (Graf 4), dĺžka predoperačnej liečby pod 1,5 roka (Graf 5), MG v II. klinickom štádiu podľa Ossermannu [15] a pacienti liečení predoperačne imunosupresiou.

DISKUSIA

Myasténiá gravis je autoimúnne ochorenie, pri ktorom je antigénnym terčom acetylcholínový receptor na postsynaptickej platničke [2, 16, 23, 26]. Vzhľadom na



Graf 5. Klinická a farmakologická remisia v závislosti od dĺžky predoperačnej liečby; n:146

existenciu vysokej funkčnej rezervy neuromuskulárnej transmisie sa myasténia gravis manifestuje ak je alterovaných približne 75% postsynaptických acetylcholínových receptorov [1, 27, 28]. Tieto detailné poznatky o autoimunnej patogenéze myasténia gravis videli v 70. a 80. rokoch k zavedeniu moderných metód imunologickej patogenetickej liečby, ku ktorým patrí hlavne imunosupresívna liečba [25].

Dnes je tymektómia súčasťou komplexnej liečby myasténia gravis [19, 21, 22]. Na rozdiel od minulých rokov nepredstavuje veľkú záťaž pre pacienta [5]. Dnes je podmienkou tymektómie minimálna mortalita (maximum do 1 %) a minimálna morbidita (maximum do 5 %) [4, 6, 11, 17, 29]. V našom súbore sme mali mortalitu 0,6 % a morbiditu 9,5 %. Jednalo sa o nezávažné pooperačné komplikácie a pacienti boli prepustení v priemere na 9. deň z nemocnice. V literatúre sú stále kontroverzne diskutované prognostické faktory. Niektorí autori považujú postupný začiatok ochorenia a krátke trvanie predoperačných symptómov ako ukazovateľ lepšieho klinického priebehu ochorenia [10, 12, 17]. Iní autori tieto prognostické kritéria neuznávajú. Emeryk a Strugalska (1975) vidia faktor lepšieho priebehu ochorenia v dlhšej predoperačnej anamnéze. Podobné protichodné názory vychádzajú z vyhodnotení klinických štádií ochorenia, ako prognostických faktorov. Existujú aj ojedinelé názory, že pri generalizovaných formách myasténie gravis sú lepšie výsledky ako pri negeneralizovaných formách [13]. Ďalším diskutovaným faktorom je vek pacienta v čase operácie. Podľa viacerých autorov majú lepšiu prognózu tymektomovaní pacienti vo veku od 10 – 40 rokov [6, 30]. Faktor, ktorý sa udáva ako jednoznačne pozitívny, prognosticky určujúci klinickú prognózu ochorenia je pooperačná histológia. Najlepšie výsledky majú pacienti s nálezom folikulárnej hyperplázie tymusu. Pri histologickom náleze hy-

perplázie tymusu sa udáva takmer 100% zlepšenie a kompletná remisia nastáva v 32 % až 56 % [9, 11, 12, 14].

V našej práci sme štatisticky sledovali viacero premenných. V súlade s inými autormi je histologický nález hyperplázie tymusu pozitívny prognostický faktor v ovplyvňovaní klinického priebehu ochorenia.

Z praktického hľadiska lepšie výsledky liečby myasténia gravis môžeme očakávať u pacientov, ktorých predoperačná liečba nepresiahne 1,5 roka. Skrátčením anamnézy t.j. rýchlejšou diagnostikou pod 0,5 roka možno tiež očakávať lepšie dlhodobé výsledky. Medzi ďalšie pozitívne faktory patrí nález hyperplázie tymusu, II. klinické štádium ochorenia myasténia gravis podľa Ossermanna a vek pacienta pod 30 rokov.

Záverom možno konštatovať, že najlepšie výsledky klinického priebehu myasténia gravis po tymektómii možno očakávať v II. klinickom štádiu ochorenia, histologickým nálezom hyperplázie tymusu, vekom pacienta pod 30 rokov, anamnézou kratšou ako 0,5 roka a dĺžkou predoperačnej liečby pod 1,5 roka.

LITERATÚRA

1. Ambler, Z. Inhibičný vliv léku na nervosvalový přenos. Farmakoter. Zprávy, 1989, roč. 35, č. 1, s. 49-53.
2. Argov, Z., Mastaglia, F. L. Disorders of neuromuscular transmission caused by drugs. N. Engl. J. Med., 1979, 301, č. 8, s. 409-413.
3. Blaloc, A. Thymectomy in the Treatment of Myasthenia gravis. Report of 20 Cases. Thor. Surg., 1944, roč. 13, č. 4, s. 316-339.
4. Čársky, S., Mikuláš, J., Schnorrer, M., jr., Špalek, P. Tymektómie – pohľad z odstupu 20 rokov. Surgery, 93, Aktuality v chirurgii, Slovac Academy Press, 1993, s. 59-65.
5. Čársky, S., Špalek, P., Schnorrer, M., jr. Myasténia gravis a 93 tymektómií. Stratégia liečby a výsledky v rokoch 1990 – 1994. Rozhl. Chir., roč. 74, č. 2, 1995, s. 87-89.
6. Detterbeck, C. F., Scott, W. W., Howard, J. F., et al. One Hundred Consecutive Thymectomies for Myasthenia gravis. Ann. Thorac. Surg., 1996, roč. 62, č. 3, s. 242-245.
7. Emeryk, B., Strugalska, B. Evaluation of results of thymectomy in myasthenia gravis. J. Neurol., 1975, 211, č. 1, s. 154-158.
8. Gangadhar, D. V., Johnson, L. N., Borhert, M. Isolated weakness of the orbicularis oculi muscle from myasthenia gravis. Neuropathol., 1989, roč. 9, č. 6, s. 327-329.
9. Hankins, J. R., Nayer, R. F., Satterfield, J. R., et al. Thymectomy for myasthenia gravis: 14-year experience. Ann. Surg., 1985, 201, č. 4, s. 616-619.
10. Inderbitzi, R. Die Bedeutung der Thymektomie in der Behandlung der Myasthenia gravis pseudoparalytika im Brener Krankengut. Schweiz. med. Wschr., 1986, 116, č. 38, s. 1297-1303
11. Jaretzki, A., Wolff, M. Maximal thymectomy for myasthenia gravis. Surgical anatomy and operative technique. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1988, roč. 96, č. 5, s. 709-713.
12. Mulder, D. G., Graves, M., Herrmann, C. Thymectomy for myasthenia gravis. Recent observations and comparisons with past experience. Ann. Thorac. Surg., 1989, roč. 48, č. 3, s. 549-552.

13. **Mulder, D. G., Hermann, Ch., Keesey, J., Edwards, H.** Thymectomy for myasthenia gravis. *Am. J. Surg.*, 1983, roč. 146, č. 1, s. 59-62.
14. **Müller, D., Heinrich, P.** Zur chirurgischen Therapie der Myasthenia gravis. *Z. Klin. Med.*, 1989, roč. 44, č. 7, s. 571-573.
15. **Ossermann, K. E., Genkins, G.** Studies in myasthenia gravis: Review of a twenty-year experience in over 1200 patients. *Mt. Sinai. J. Med.*, 1972, roč. 38, č. 4, s. 496-499.
16. **Pascuzzi, R. K.** Introduction to the neuromuscular junction and neuromuscular transmission. *Sem. Neurol.*, 1990, roč. 10, č. 1, s. 1-5.
17. **Papatestas, A. E., Genkins, G., Kormfeld, P., et al.** Effects of thymectomy in myasthenia gravis. *Ann. Surg.*, 1987, 206, č. 1, s. 77-80.
18. **Patten, B. M.** Myasthenia gravis: Review of diagnosis and treatment. *Muscle. Nerve.*, 1978, roč. 1, č. 3, s. 190-195.
19. **Rückert, J. C., Gellert, K., Einhäupl, K., Küller, K. J.** Die thorakoskopische Thymektomie zur Behandlung der Myasthenia gravis. *Ztrbl. Chir.*, 1998, roč. 123, č. 5, s. 506-511.
20. **Schnorrer, M., jr., Čársky, S., Špalek, P.** Výskyt tymómu pri súčasnej myasténia gravis. *Rozhl. Chir.*, 1998, roč. 77, č. 5, s. 237-240.
21. **Schnorrer, M., jr., Špalek, P., Beláček, J., Čársky, S.** Thymom und Myasthenia gravis. *Viszeralchir.*, 1998, roč. 33, č. 3, s. 171-174.
22. **Sarkar, K.R., Bähr, R., Mastragelopoulos, N.** operative Therapie bei Thymuserkrankungen. *Chir. Praxis.*, 1993, roč. 46, č. 1, s. 12-22.
23. **Standart, F. G.** Overview of the physiology of the neuromuscular junction. In: *The neuromuscular junction.* Eds. Brumack, R. A., Gerst, J. New York: Futura publishing company, 1984, s. 65-119.
24. **Šmat, V.** Chirurgie mediastina. V: Řehák, F., Šmat, V.: *Chirurgie plic a mediastina.* Praha: Avicenum, 1986, s. 244-247.
25. **Špalek, P.** Ochorenia nervosvalového prenosu. V: *Reumatológia a teória v praxi.* V. Eds., J. Rovenský a spol. Martin: Osveta, 1998, s. 651-657.
26. **Špalek, P.** Vznik myasténie gravis po tymektómii pre tymóm. *Rozhl. Chir.*, 1995, roč. 74, č. 2, s. 100-102.
27. **Špalek, P.** Long-term Imunosupressive Therapy in 134 Myasthenia gravis patients. *J. Neurol. Sci.*, (Suppl.), 28, 1990, s. 415-416.
28. **Uchitel, O. D., Engel, A. G., Walls, T. J., Nagel, A., Brill, V., Trastek, V. F.** Congenital myasthenia syndromu attributed to abnormal acetylcholine - acetylcholine receptor interaction. *J. Neurol. Sci.*, 98, Suppl., 1990, s. 103-104.
29. **Wolff, H., Naundorf, M.** Diagnostik und Therapie von Thymustumoren. *Ztrbl. Chir.*, 116, č. 1, s. 3-13.
30. **Yo, Y. L., Hawkins, B. R., Wong, V., Woo, E.** Myasthenia gravis in Hong Kong Chinese. *Acta. Neurol. Scan.*, 1992, roč. 86, č. 2, s. 113-119.

*MUDr. M. Schnorrer
Chirurgická klinika SPAM
Dérerova nemocnica
Limbouva 5
833 05 Bratislava
Slovenská republika*

VYUŽIJTE MOŽNOST OBJEDNAT SI PUBLIKACI NAKLADATELSTVÍ GRADA PUBLISHING, PRAHA: DÍTĚ A BOLEST

Doc. PhDr. Jiří Mareš, CSc., a kolektiv (listopad 1997)

Publikace je první domácí monografickou prací o dětské bolesti, přiblíženou z nových, u nás dosud málo známých pohledů. Značná pozornost je věnována diagnostice a třem základním terapeutickým přístupům: farmakologickému, chirurgickému a psychologickému. Terapie je doplněna též o ošetrovatelskou péči. Netradiční pohledy na bolest přináší oddíl o spontánních dětských strategiích zvládnání bolesti, podrobněji je diskutována dětská bolest tak, jak se s ní setkávají lékaři klinických oborů. Recenzovali prof. PhDr. Zdeněk Matějček, CSc., a doc. MUDr. Jozef Hoza, CSc.

328 stran a 22 ilustrací. Cena: 296 Kč.

Publikace je určena pediatrům, dětským neurologům, gynekologům, chirurgům, onkologům, fyziatrům a stomatologům.

Objednávku můžete zasílat na adresu:

Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax 02/249 11 420