

Venovanie

**Autori venujú túto skromnú publikáciu
jednému zo zakladateľov endokrinológie na
Slovensku,
primárovi MUDr. Dionýzovi Oravcovi, CSc**

(in memoriam)

K problematike chorôb štítnej žľazy

Rudolf Moravec

a kolektív autorov

Marko 2006

© MUDr. Ľubomír Marko

Všetky práva vyhradené. Táto publikácia, ani žiadna jej časť nesmú byť reprodukované alebo prenášané akýmkoľvek spôsobom vrátane mechanického, elektronického, fotografického či iného záznamu, bez písomného súhlasu vydavateľa.

**ISBN – 80-969542-2-9
EAN – 9788096954223**

Autori

Prof. MUDr. Rudolf Moravec, DrSc.

Vedúci autorského kolektívu

Doc. MUDr. Soňa Kíňová PhD

I. Interná klinika LFUK v Bratislave

MUDr. Alena Furdová PhD

I. očná klinika LF UK v Bratislave

Prim. MUDr. Ľubomír Marko

Oddelenie miniinvazívnej chirurgie a endoskopie, FNsP
FDR Banská Bystrica

Ing. Martina Poturnajová, PhD

Ústav experimentálnej onkológie, SAV, Bratislava

Ing. Veronika Altanerová, CSc

Ústav experimentálnej onkológie, SAV, Bratislava

Doc. MUDr. Stanislav Oravec, PhD

II. interná klinika LF UK v Bratislave

Rudolf Moravec a kolektív

Odborný redaktor :

Prof. MUDr. Rudolf Moravec, DrSc.

Odborní recenzenti :

Prof. MUDr. Anna Remková DrSc.

Doc. MUDr. Miroslav Chynoranský, CSc.

MUDr. Peter Molnár

Obálka a grafická úprava : MUDr. Ľubomír Marko

Vytlačené na Slovensku

Tlač : Merkantil, s.r.o.
 Jana Psotného 8
 Trenčín Zlatovce

Prvé vydanie

Publikácia neprešla odbornou jazykovou úpravou.

Na vydání knihy sa finančne ako sponzor podieľal :

JOHNSON&JOHNSON Slovakia spol s r.o.

Obsah

Úvod – Moravec	1
Etapy rozvoja poznatkov o štítnej žľaze – Moravec	3
Štítna žľaza – Kiňová	7
Oftalmologické aspekty ochorení štítnej žľazy – Furdová	25
História operácií na štítnej žľaze podrobnejšie – Moravec	35
MIVAT – operácie štítnej žľazy - Miniinvazívna videoasistovaná tyreoidektómia - Marko	70
Molekulárno – biologické aspekty vzniku mnohopočetnej endokrínnej neoplázie typ 2 – Poturnajová, Altanerová	83
Záver - Oravec, Moravec	95

Úvod

Rozvoj chirurgickej vedy je v mnohom podmienený štúdiom patofyziológie organizmu človeka. Žľazy s vnútornou sekréciou významne zasahujú do pochodov celého radu metabolických zmien. Nové poznatky o chorobách žliaz s vnútornou sekréciou, ktorých výskyt môže byť v zmysle hyperfunkčnom, inokedy hypofunkčnom znamenajú, že aj v chirurgii nastal významný pokrok v predoperačnej príprave, chirurgickej taktike, rozsahu operačného výkonu alebo v pooperačnom doliečovaní.

Choroby žliaz s vnútornou sekréciou, i keď nie sú tak častým každodenným problémom v chirurgickej praxi, ich závažnosť prispela k tomu, že v roku 1985 bol organizovaný chirurgický deň K. Kostlivého s ústrednou témou „Endochirurgia“.

V roku 2004 vyšlo rozsiahle a veľmi významné dielo : Všeobecná a klinická endokrinológia. Poprední odborníci i zo zahraničia sa významne podieľajú na prezentácii novších vedeckých poznatkov takmer zo všetkých medicínskych disciplín v oblasti endokrinológie. Chýba však zmienka o operačných, takticko -chirurgických postupoch pri chorobách žliaz s vnútornou sekréciou.

V kapitole Klinické endokrinologické pracoviská na Slovensku sa medzi iným uvádza, že jedným z nestorov klinickej endokrinológie bol MUDr. Dionýz Oravec, CSc., z I. internej kliniky FN LF UK, ktorý už v roku 1948 založil a viac ako tri desaťročia vynikajúco viedol napriek organizačným peripetiám a politickej nemilosti endokrinologickú poradňu v Bratislave a bol vynikajúcim odborníkom najmä na diagnostiku a terapiu ochorení štítnej žľazy a hypotalamohypofyzárneho systému. V otázkach chirurgickej terapie ochorení štítnej žľazy úzko spolupracoval s prof. MUDr. Rudolfom Moravcom, DrSc. z I. chirurgickej kliniky LF UK, ktorá napokon bola vedúcou v tejto disciplíne už od čias prof. MUDr. Konštatína Čárskeho.

Tak ako píšú autori v kapitole MIVAT – operácie štítnej žľazy - miniinvazívna viedoasistovaná tyreoidektómia, keď po prvých úspechoch s laparoskopickými operáciami žľčníka a slepého čreva sa pozornosť chirurgov obrátila na orgány v dutine brušnej, hrudnej a pod., už sa nehovorí len o laparoskopickej, resp. torakoskopickej chirurgii. Do popredia sa dostáva aj tzv. miniinvazívna chirurgia, mimodutinová, t.j. na orgánoch, ktoré sa nenachádzajú v dutine brušnej ani v dutine hrudnej. Do praxe sa dostávajú tzv. miniinvazívne operácie na štítnej žľaze a prísútnych telieskach, na prsníku a v axile, prípadne na dolných

končatinách – SEPS. V súčasnosti sa začali do popredia a povedomia chirurgov aj endokrinológov dostávať aj endoskopické metódy – operácie na štítnej žľaze.

Aj indikácie k operácii štítnej žľazy sú výslednicou diagnostického úsilia rozsiahleho tímu odborníkov. Je tomu tak najmä dnes, keď klinici, experimentálni pracovníci, endokrinológovia, biochemici, patofyziológovia, patológovia, rádiológovia či pracovníci v oblasti nukleárnej medicíny, genetici, imunológovia sa tak sústredene venujú aj oblasti chorôb štítnej žľazy.

Cesta k tomuto spoločnému cieľu je dlhá. Bola plná zákrut, nádejí, ale aj nečakaných prekvapení. V súčasnosti už možno povedať, že ich úsilie je potvrdené úspechom, o čom svedčia početné monografické diela z uvedenej oblasti a to nielen z nedávnej minulosti ale najmä zo súčasnej prítomnosti, či klinických skúseností.

Rudolf Moravec

Etapy rozvoja poznatkov o štítnej žľaze. Moravec

Je plne zdôvodnené priblížiť čitateľovi jednotlivé etapy zhromažďovania poznatkov a vedomostí o štítnej žľaze už od najstarších čias až po súčasnosť.

Etapy rozvoja poznatkov o štítnej žľaze možno zhrnúť takto:

- I. Prvé zmienky o regionálnom výskyte strumy (Alpy), o jej príčinách, o kretenizme i o liečbe popolom z morských húb r. 16 p.n.l. – r.1170 n.l.
- II. Popis klinického obrazu : struma – zväčšené srdce - exophthalmus, tachykardia, teda Merseburské trias r. 1722-1840
- III. Chirurgická liečba – rozpracovanie techniky, taktiky a predoperačnej prípravy, r. 1862-1922
- IV. Rozvoj substitučnej liečby vývojových prejavov po strumektómii, trasplantácia štítnej žľazy, extrakty štítnej žľazy, r. 1890-1915
- V. Diagnostika zápalov štítnej žľazy – akútneho – subakútneho - chronického, r. 1915-1965
- VI. Biochémia štítnej žľazy, izolácia jej hormónov, ich použitie v liečbe. Objavy strumigénov, alkaloidov rauwolfie, lytických zmesí, betablokátorov a ich použitie r. 1915-1965
- VII. Rádioizotopy jódu, ich použitie v diagnostike a liečbe chorôb štítnej žľazy, r. 1938-1942
- VIII. Imunologické štúdie o štítnej žľaze, autoimunitné strumitídy – r. 1956 po dnes.
- IX. Neinvazívne vyšetrovacie metódy v diagnostike chorôb štítnej žľazy - sonografia, computerová tomografia r.1980.
- X. V súčasnosti už aj magnetická rezonancia, PET cyklotrón.

V stručnosti rozvádzame jednotlivé etapy konkrétnejšie :

Vitruvius r. 16 p.n.l. popísal strumu u obyvateľov Álp a Sabinských hôr. Jej výskyt dáva do súvislosti s vodou. **Plinius** r. 50 n. l. píše o výskyte strumy u obyvateľov Lombardie. **Galenus** r. 150 n. l. na základe anatomických štúdií na mŕtvolách upozorňuje na možnosť poškodenia veľkých ciev a nervov pri operácii strumy. **Albuquasin** okolo r. 1000 n.l. sa prvý raz zmieňuje o tyreidektómii, pravdepodobne išlo o odstránenie cysty. Od XII. storočia sa objavujú zmienky aj o ďalších ochoreniach štítnej žľazy ako i o liečbe strumy spálenou morskou hubou /**Roger** z Palerma – r. 1170 n. l., zmienka o výskyte strumy v Burgundsku/ **Jacque de Vitry**, r. 1220 n.l. Prvá zmienka

o kreténizme pochádza od **Paracelsa** r. 1527 n.l., ktorý sa tiež domnieva, že príčina strumy je vo vode. **Russel**, r. 1750 n.l. odporúča morskú vodu ako liek proti strume a **Prosser** r. 1769 n.l. zase prášok zo skamenelých húb.

Druhú etapu možno charakterizovať ako internistickú.

Mnohí autori popisujú nezávisle od seba ochorenie so strumou, so zväčšením srdca a s exoftalmom. Sú to **Yves**, 1722, **Parry**, 1782 resp. 1786, **Flajani** r. 1802, **Grawes** r. 1835 a r. 1840 **Basedow** popísal tzv. Merseburské trias: exoftlamus, struma a tachykardia. Niet div, že toxická struma s exoftalmom ako osobitné ochorenie štítnej žľazy nesie mená tých, ktorí toto ochorenie popísali vo svojej krajine. V tom istom čase je zaznamenaný aj pokrok v liečbe strumy. **Coindent**, r. 1820 podáva správu o úspešnej liečbe endemickej strumy jódom a **Boussingault** ako prvý odporúča jódomú profylaxiu endemickej strumy. **Chatin** v r. 1850 dokázal, že podávaním jódu možno zabrániť endemickej strume i kretenizmu.

Tretiu etapu možno charakterizovať ako „chirurgickú“.

Ojedinelé zmienky o operácii štítnej žľazy sa uvádzajú už v rannom veku. Prvú úspešnú extirpáciu uzlovitej strumy robil **Hedenus** r. 1800. **Langenbeck** r. 1834 podrobne popísal operáciu strumy včítane podviazania tepien štítnej žľazy. Avšak sústavnú chirurgickú liečbu parenchymatóznej strumy zahájil **Billroth** r. 1892. **Sick** prvý robil totálnu tyreoidektómiu r. 1864 a popísal aj jej následky – kachexiu strumipriva. Intenzívna chirurgická liečba štítnej žľazy sa v tomto období rozpracováva najmä v alpskej oblasti ale aj v ostatnej Európe a mimo nej. **Luecke** 1868 operoval štítnu žľazu za aseptických podmienok. **Tillaux** r. 1880 prvý operoval hyperfunkčnú strumu. Ďalší autori ako bratia **Reverdinovi**, **Kocher**, **Fetscherin**, **Reh Nod** r. 1880 publikujú svoje výsledky chirurgickej liečby chorôb štítnej žľazy. Poukazujú na pooperačné následky, problémy ako napr. na ťažké strumyprívné dôsledky – hypotyreózu, najmä však na vysokú pooperačnú mortalitu, ktorá sa pohybovala okolo 14%, ale i tetaniu a parezis n. recurrens po strumektómii. **Horsley** r. 1884 vyvolal pooperačný myxédem u opice. Súbežne od r. 1873 **Watson** rozpracováva zlepšenú predoperačnú prípravu k operácii na štítnej žľaze. **Conheim** r. 1876 prvý raz popisuje a publikuje prípad metastazujúceho adenómu štítnej žľazy. **Wölfler** r. 1883 publikuje

klasifikáciu nádorov štítnej žľazy ako i prvý prípad adenómu štítnej žľazy plodu.

Štvrtá etapa je charakterizovaná úsilím mierniť výpadové prejavy po operácii štítnej žľazy a je cestou tzv. substitučnej liečby.

Schiff sa r.1884 pokúšal o liečbu strumiprívnej kachexie jednak transplantáciou ako i orálnou a subkutánnou aplikáciou tkaniva štítnej žľazy. **Bettencourt** a spol. r.1890 podali správu o úspešnej transplantácii štítnej žľazy pacientovi s myxedómom. **Murray** r. 1891 s úspechom lieči hypothyreózy extraktmi štítnej žľazy.

Piata etapa je charakterizovaná snahou zlepšenia diagnostiky chorôb štítnej žľazy, najmä zápalov štítnej žľazy.

Riedel r. 1896 popisuje klinický obraz chronickej, veľmi tvrdej s hojným väzivom, zápalovo zmenenej štítnej žľazy, tvrdej ako „železo“. **De Quervain** r. 1904 popisuje akútnu a subakútnu strumitídu s obrovskými bunkami a **Hashimoto** publikuje svoje poznatky o tzv. struma lymfomatosa, dnes známej pod názvom chronickej lymfomatóznej – lymfocytárnej strumitídy. **Plummer** r. 1913 popisuje klinický toxický adenóm štítnej žľazy ako osobitnú nozologickú jednotku od difúznej toxickéj strumy.

Šiesta etapa je etapou biochémie. **Kandal** r. 1915 izoloval kryštalický tyreotoxín a použil ho v liečbe hypothyreózy. **Cannoon** a spol. r.1815 experimentálne vyvolali strumu a exophthalmus. **Plumer** r. 1923 zaviedol jodid do predoperačnej prípravy hypertyreózy a tým podstatne znížil pooperačnú úmrtnosť u toxických strúm, ale aj pooperačné komplikácie. **Chesney** a spol. r. 1928 objavili strumigény v zelenine rodu brassica a **Astwood** r. 1943 zaviedol strumigény do liečby hypertyreózy. Tým bol daný podnet k rozšírenej predoperačnej príprave hyperfunkčných stavov štítnej žľazy a odvtedy sa presadzovala snaha pristupovať k operácii štítnej žľazy až po potlačení tyreotoxikózy a po úprave stavu metabolizmu anabolickej fázy. Ďalší krok znamenalo zavedenie hibernizácie a hypotermie **Laboritom** a **Hugenardom** r. 1948 za použitia tzv. lytických zmesí. **Grossapitt/Riversová** ako i **Roche** a spol. r.1951 objavili druhý hormón štítnej žľazy – trijódtyronín. Okolo roku 1960 bol zavedený reserpín res.guaneidín do predoperačnej prípravy, ktoré znižujú zásoby katecholamínov v tkanivách a v roku 1965 boli zavedené beta-blokátory do predoperačnej prípravy toxických

strúm. A v ostatnom čase to boli aj antagonisti Ca, ktoré majú tiež svoje opodstatnenie v predoperačnej príprave tyreotoxikóz.

Siedma etapa je izotopovou metódou, etapou. **Roberts** a spol. r. 1938 zaviedli ¹³¹J do funkčnej diagnostiky štítnej žľazy a v r. 1942 ho zaviedli aj do liečby tyreotoxikóz. Rádiojódomová diagnostika a scintigrafia štítnej žľazy znamenajú veľkú pomoc. Operatér vizualizáciu štruktúry štítnej žľazy má možnosť cielene zasiahnuť hyperfunkčné, resp. hypofunkčné ložisko. Má možnosť odstrániť aj okrajovo ležiaci uzol, ktorý predtým mohol pri operácii byť nepostrehnuteľný! Izotopová technika umožňuje rozlíšiť kompenzovaný toxický adenóm od dekompenzovaného. Liečba dekompenzovaného adenómu je výlučne chirurgická.

Osma etapa je imunológia štítnej žľazy. Začína sa objavom autoprotilátok pri **Hashimotovej** lymfocytárnej strumitíde **Roitom** a spol. r. 1956. V tom istom roku **Adams** a **Purves** izolovali imunoglobulín zvaný LATS v krvi pacientov s Basedowovou chorobou. Liečba niektorých imunitných strumitíd je výlučne chirurgická za účelom odstránenia vplyvu tlaku, mechanického faktora, napr. pri chronickej lymfocytárnej strumitíde.

Deviata etapa – posledná etapa je etapa neinvazívnych vyšetrovacích metód. A to : aspiračná cytológia, sonografia, computerová tomografia, magnetická rezonancia. V súčasnosti sú veľmi dobré skúsenosti s pozitronovou emisnou tomografiou (PET). To všetko je aj na prospech v oblasti chirurgie štítnej žľazy. (Labhart, A., 1971; Oberdisse, K., Klein, E., 1967, Zondek, H., 1953, Moravec a spol., 1985). V súčasnosti za použitia uvedených metód umožňujú operáciu na štítnej žľaze, teda indikovať operáciu ak ide o :

1. Veľké strumy so známami kompresívneho syndrómu
2. Recidivujúce uzlové strumy po STE s kompresívnym syndrómom.
3. Strumy s nehomogénnym scintigramom
4. Strumy sčasti retrosternálne s nehomogénnym scintigramom.
5. Nádory štítnej žľazy (takmer totálna tyreoidektómia)

Z uvedeného vyplýva, že chirurgická liečba štítnej žľazy mala a má i dnes už za použitia MIVAT – operácie štítnej žľazy, miniinvazívna videoasistovaná tyreoidektómia, pevné nezastupiteľné miesto v liečebnej palete chorôb štítnej žľazy. Pri tímovej spolupráci a pri náležitej predoperačnej príprave chirurg pristupuje k operácii pokojnejšie.

Štítna žľaza

Kiňová

Úvod

Štítna žľaza je najväčšou endokrinnou žľazou v organizme. Jej úlohou je dostatočná sekrécia tyreoidálnych hormónov, predovšetkým 3,5,3',5'-I- tetrajód tyronínu – tyroxínu (T4) a v menšom množstve 3,5,3'-I-trijodtyronínu (T3). Tyreoidálne hormóny sú dôležité pre normálny rast a vývoj organizmu, funkciu centrálného nervového systému, reguláciu množstva homeostatických funkcií, vrátane produkcie energie a tepla.

Štítna žľaza vzniká ako výchlipka z bázy faryngu. Počas embryonálneho vývoja zostupuje smerom nadol. Isthmus je lokalizovaný pri krikoidnej chrupke. Pôvod žľazy na koreni jazyka je evidentný ako foramen cecum. Smer zostupu je pozorovateľný ako ductus thyroglossus, z jeho zvyškov môžu v dospelosti pretrvávať tyroglosálne cysty. Rozmery lalokov tyreoidy sú : dĺžka 2,5- 4cm, 1,5-2cm šírka a 1- 1,5cm hrúbka. Objem tyreoidy, ktorý stanovujeme ultrasonograficky, závisí od pohlavia, veku a príjmu jódu. Na Slovensku za normálny objem považujeme 18ml u žien, 22-25 ml u mužov.

Fyziológia

Štítna žľaza sa skladá z guľovitých folikulov, ktoré sú tvorené jednou vrstvou folikulových buniek, vnútro je vyplnené koloidom. Koloid je zásobárňou jódovaného tyreoglobulínu obsahujúceho hormóny. Bazálna membrána je v blízkosti krvných kapilár, sprostredkuje vychytávanie jódu z krvi do folikulových buniek a jednak vylučovanie hormonálnych produktov z buniek do krvi. Sú v nej uložené aj receptory pre tyreostimulačný hormón (TSH). Apikálna membrána sprostredkuje vylučovanie jódovaného tyreoglobulínu do koloidu ako aj jeho opačný transport z koloidu do bunky, kde sa z neho enzymaticky odštiepujú tyreoidálne hormóny a cez bazálnu membránu sa vyplavujú do krvi. Do organizmu sa jodid dostáva potravou, vodou, prípadne medikamentami. Anorganický jód sa v čreve rezorbuje takmer bez zvyšku, kým organický viazaný jód sa rezorbuje na 70-80%. V pečeni sa dejodázou odštiepuje z organickej formy a redukuje sa na jodid. Jodid sa v tele distribuuje v jodidovom distribučnom priestore, ktorý sa rovná asi 38% hmotnosti tela. Z tohoto priestoru jodid vstupuje vychytávaním do štítnej žľazy a jednak sa vylučuje obličkami do moču.

Biosyntéza hormónov

Syntéza tyroxínu a trijódtyronínu zahŕňa 6 krokov :

1. aktívny transport jódu cez bazálnu membránu do tyreoidálnej bunky pomocou sodíkovo-jodidového symportéra (NIS)
2. oxidácia jodidu a jodinácia tyrozínových zvyškov na tyreoglobulín
3. kuplácia jódtyrozínových molekúl na T3 a T4
4. proteolýza tyreoglobulínu s uvoľnením jódtyrozínov a jódtyronínov
5. dejodácia jódtyrozínov v tyreoidálnej bunke s konzerváciou a opätovným využitím voľného jodidu
6. intratyreoidálna 5'-dejodinácia T4 na T3.

Tyreoglobulín (TG) je špecifický glykoproteín obsahujúci väčšie množstvo tyrozínových zvyškov, okolo 120, avšak len 25-30 z nich je k dispozícii pre tvorbu jódtyrozínov. Z nich len 4-6 sa v konečnej fáze konjuguje na tyroxín alebo trijódtyronín. Vychytaný jodid sa v cytoplazme oxiduje pomocou enzýmu tyreoperoxidázy (TPO) naviazanej na apikálny povrch folikulovej bunky. Oxidovaný jodid sa viaže na tyrozíny za vzniku monojódtyrozínu (MIT) alebo dijódtyrozínu (DIT) na každej molekule tyreoglobulínu. V ďalšom kroku sa konjugujú na jódtyroníny tie molekuly MIT a DIT, ktoré sa nachádzajú na presne definovaných predilekčných miestach tyreoglobulínu. Z dvoch molekúl DIT vzniká tyroxín, z jedného MIT a jedného DIT vzniká trijódtyronín. Najódovaný tyreoglobulín sa ukladá do vnútra folikulu do zásoby ako koloid. Táto zásoba vystačí po úplnom zastavení biosyntézy počas 1-2 mesiacov. V blízkosti apikálnej membrány prebieha proteolýza tyreoglobulínu, ktorá je pod kontrolou TSH. Z tyreoglobulínu sa odštiepujú jednotlivé molekuly DIT, MIT, T3 a T4. Uvoľnené molekuly MIT a DIT sa dejódujú vnútrobunkovými dejodázami a uvoľnený jód sa použije na ďalšiu biosyntézu. Tyroxín a trijódtyronín sa vylučujú do krvi.

Abnormality v syntéze a vylučovaní tyreoidálnych hormónov

Vrodené metabolické defekty – dyshormonogenézy môžu postihnúť ktorúkoľvek fázu hormonálnej biosyntézy. U pacientov nachádzame zväčšenú tyreoidu – strumu, ktorá môže byť difúzna alebo uzlová, prítomná je hypotyreóza stredného až ťažkého stupňa, nízke hodnoty tyroxínu a trijódtyronínu v sére a vzostup TSH.

Efekt deficitu jódu na hormonogenézu : Nízky prísun jódu redukuje obsah jódu v štíne žľaze, zvyšuje sa intratyreoidálny pomer MIT ku DIT, stúpa pomer T3 ku T4, zvyšuje sa hladina TSH v sére. V dospelosti

je výsledkom struma s vysokým vychytávaním jódu a strednou až ťažkou hypotyreózou. U novorodencov môže mať za následok kretenizmus.

Efekt nadbytku jódu na syntézu tyreoidálnych hormónov : zvýšený prísun jódu u jóddeficitných jedincov zvýši organifikáciu jódu a syntézu hormónov pokiaľ sa nedosiahne tzv. kritická hladina. V tomto bode dochádza k inhibícii organifikácie jódu a k poklesu syntézy hormónov. Tento fenomén nazývame Wolff-Chaikoffovým efektom. Je prechodný a zdravá tyreoidea unikne spod účinku jódu. Príčinou je inhibícia vychytávania jódu s redukciou intratyreoidálneho jódu. Pokiaľ štítna žľaza nie je schopná tejto adaptácie, ako je to u pacientov s autoimúnnou tyreoiditídou alebo u pacientov s dysghormonogenezou, dochádza k vzniku jódom indukovanej hypotyreózy. U niektorých pacientov naopak jódová nálož vyvolá hypertyreózu – tzv. jódbasedowov efekt.

Transport tyreoidálnych hormónov

Tyreoidálne hormóny sú v sére naviazané na bielkovinové nosiče-plazmatické väzbové proteíny. Hlavným produktom štítnej žľazy je T₄, ktorý sa považuje za prohormón, pretože sám nie je hormonálne účinný a predstavuje cirkulujúcu zásobu pre tvorbu aktívneho T₃ v tkanivách. Len 0,03% T₄ a 0,3% T₃ sú vo voľnej forme (fT₄ a fT₃), napriek tomu práve voľné frakcie sú zodpovedné za hormonálny účinok. K bielkovinovým transportným nosičom tyreoidálnych hormónov patrí tyroxín-binding globulín (TBG), tyroxín-binding prealbumín (TBPA) alebo transtyretín a albumín. Okolo 75% celkového T₄ sa viaže na TBG, okolo 15% na transtyretín (TBPA) a zvyšok na albumín a menšie frakcie ako napr. lipoproteíny.

Viaceré faktory vedú k vzostupu alebo poklesu hladiny transportných bielkovín a tým aj k zvýšeniu alebo zníženiu hladiny T₄ a T₃ v sére. Uvedené sú v tabuľke č. 1. Vzostup alebo pokles bielkovín viažúcich tyreoidálne hormóny vedie k zvýšeniu alebo zníženiu hladiny celkového T₄ a T₃, hladiny voľných hormónov sú však v norme. Niektoré lieky ako salicyláty, diazepam môžu vytesniť tyroxín a trijódtyronín z väzby na TBG a tým zvýšiť hladinu fT₄ a fT₃ v sére.

Tabuľka č. 1 : Faktory ovplyvňujúce koncentráciu tyreoidálnych hormónov viazaných na proteíny

A. Zvýšenie koncentrácie TBG

1. Vrodené
2. Hyperestrogénne stavy : tehotenstvo, terapia estrogénmi
3. Ochorenia : akútna infekčná hepatitída, hypotyreóza

B. Pokles koncentrácie TBG

1. Vrodené
2. Lieky : androgénne steroidy, glukokortikoidy
3. Celkové ochorenia : proteínová malnutrícia, nefrotický syndróm, cirhóza, hypertyreóza

C. Lieky ovplyvňujúce väzbu tyreoidálnych hormónov pri normálnej koncentrácii viažúcich proteínov

1. Fenytoín
2. Salicyláty
3. Fenylbutazon
4. Mitotan
5. Diazepam
6. Voľné mastné kyseliny (FFA) uvoľnené pri stimulácii lipoproteínovej lipázy heparínom

Metabolizmus tyreoidálnych hormónov

Normálna štítna žľaza vyprodukuje za 24 hodín okolo 100 ug T₄, 5-7 ug T₃ a menej ako 5 ug metabolicky inaktívneho reverzného T₃ (rT₃). Väčšina plazmatického T₃ pochádza z periférneho metabolizmu – 5'dejodinácie tyroxínu. Hormóny štítnej žľazy sa metabolizujú štyrmi cestami :

1. dejodácia – jej výsledkom je aktivácia T₄ na T₃ alebo jeho inaktivácia na rT₃
2. konjugácia na glukuronáty a sulfáty prevažne v pečeni. Konjugáty sa vylučujú žľou do stolice.
3. oxidatívna deaminácia
4. štiepenie éterickej väzby medzi dvoma fenolovými jadrami.

Regulácia funkcie štítnej žľazy

Tyreostimulačný hormón hypofýzy (TSH) je glykoproteín produkovaný tyreotrofmi - bunkami adenohypofýzy. Skladá sa z podjednotky alfa, ktorá je spoločná pre všetky glykoproteínové hormóny hypofýzy a placenty (LH, FSH, TSH, hCG) a podjednotky beta, ktorá je predstaviteľom hormonálnej aktivity. TSH po väzbe na špecifický TSH receptor v bazálnej membráne folikulových buniek stimuluje uvoľňovanie hormónov z tyreoglobulínu a ich sekréciu do krvi. Vyplavovanie TSH z hypofýzy sa reguluje spätnou väzbou. Pri vzostupe T4 v sére vstupuje viac T4 do tyreotrofov, kde dejodáciou vzniká T3. Od jeho hladiny závisí vyplavenie TSH z hypofýzy, pri jeho poklese stúpa, pri vzostupe klesá. Inhibičný účinok T3 spočíva v inhibícii expresie génov pre tvorbu alfa aj beta podjednotky TSH. Vyplavenie TSH z hypofýzy stúpa účinkom estrogénov, naopak ho inhibujú glukokortikoidy a rastový hormón. Nadradeným centrom hypofýzy je hypotalamus, v ktorom sa tvorí tripeptid thyrotropin releasing hormon (TRH) – hormón vyplavujúci tyreotropín a tetradeka-peptid somatostatín. TRH stimuluje a somatostatín inhibuje vyplavenie TSH z hypofýzy. TSH je rozhodujúcim faktorom pre rast folikulových buniek. Rast sa indikuje až keď hladina TSH dosiahne vyššiu hodnotu než je potrebná na udržanie normálnej funkcie štítnej žľazy. Podľa Studera sa v štítnej žľaze nachádza viacero klonov folikulárnych buniek. Pri fyziologickej hladine TSH sa zapájajú len najcitlivejšie klony, vzostupom hladiny TSH sa postupne zapájajú aj ďalšie menej citlivé. Súčasné koncepcie patogenézy ochorení štítnej žľazy a jej zvýšeného rastu sú založené na pôsobení humorálnych a iných faktorov na geneticky determinovanú a heterogénnu populáciu folikulových buniek. Hlavnými regulátormi rastu sú TSH a IGF-I (insulin growth factor I). V štítnej žľaze sa potvrdila prítomnosť receptorov pre estrogény, androgény a progesterón. Estrogény zohrávajú v patogenéze ochorení tyreoidy dôležitú úlohu, čo vysvetľuje viacnásobný výskyt ochorení štítnej žľazy vrátane karcinómu u žien.

Výšetrovacie metódy v tyreoidológii

Laboratórne vyšetrenia: vyšetrujeme hladiny celkového T4 a T3 pomocou metódy RIA (rádioimmunoassay) alebo imunofluorescenciou. Zmeny v koncentrácii väzobných proteínov menia hladiny T4 a T3. Preto sa v súčasnosti uprednostňuje vyšetrovanie voľných frakcií fT4 a fT3. Normálne hladiny fT4 sa pohybujú v rozmedzí 12-26pmol/l, hladiny fT3 od 3-8 pmol/l. Hladiny TSH sa

stanovujú supersenzitívnou metódou IRMA (ImmunoRadiometric Assay). Citlivosť metódy je 0,01-0,02mU/l. Umožňuje stanoviť predtým nedetekovateľné hladiny TSH nižšie ako 0,3mU/l, ktoré diagnostikujú tyreotoxikózu. Spoľahlivo sa rozlišujú od normálneho rozpätia hladín TSH (0,3-4,0mU/l). Rovnako sa od neho odlišujú zvýšené hladiny pri hypotyreóze. Tyreoglobulín sa nachádza v sére zdravých osôb a stúpa pri každom zrýchlení rastu štítnej žľazy. Preto je nevyhnutným parametrom sledovaným po ablácii štítnej žľazy. Vzostup jeho hladiny po ablácii je markerom prítomnosti a rastu metastáz.

Stanovenie autoprotilátok : v sére pacientov s autoimunitnými ochoreniami štítnej žľazy detekujeme protilátky proti tyreoperoxidáze (a-TPO), tyreoglobulínu (a-TG), a receptoru TSH (a-TSH). Protilátky nemusia byť v niektorých prípadoch prítomné ani pri klinicky manifestnom ochorení a naopak môžu byť prítomné u klinicky normálnych osôb. Na Slovensku sa pozitivita antiTPO vyskytuje asi u 20% populácie, protilátky proti TSH receptoru asi u 5-10% dospelých jedincov. Protilátky proti TSH receptoru sú dvojakého typu: 1. stimulujúce - sú rozhodujúcim faktorom pri vzniku Graves-Basedowovej choroby, 2. inhibičné – blokujúce, spôsobujúce, že TSH sa nemôže naviazať na receptor, čo vedie k atrofickej tyreoiditíde. Je nutné si uvedomiť, že len na základe prítomnosti autoprotilátok v sére nemožno stanoviť diagnózu tyreopatie, rovnako ich neprítomnosť nemôže tyreopatiu vylúčiť.

Zobrazovacie vyšetrovacie metódy

Metódou prvej voľby je dnes ultrasonografické vyšetrenie štítnej žľazy. Vykonáva sa lineárnou sondou s frekvenciou 7-12 MHz, čo umožňuje vysokú rozlišovaciu schopnosť. Touto metódou môžeme zobrazit' ložiskové zmeny priemeru od 1mm. Oddiferencuje cysty od uzlov. Okrem hodnotenia prítomnosti ložiskových zmien sa ultrasonografia využíva na meranie objemu žľazy s využitím vzorca pre objem rotačného elipsoidu s použitím korekčného faktora 0,479.

Vzorec : $V = a \times b \times c \times 0,479$, pričom a je výška, b – hrúbka, c - šírka laloka. Okrem objemu, prítomnosti ložiskových zmien hodnotíme aj štruktúru, echogenicitu tkaniva ako aj prekrvenie parenchýmu alebo uzlov. Umožňuje aj vykonávanie cielených biopsií. Výhodou ultrasonografie je jej dostupnosť, bezpečnosť pre pacienta, opakovateľnosť.

Scintigrafické vyšetrenie : na zistenie funkcie štítnej žľazy používame jód -I 123 alebo technécium Tc 99m pertechnetát. Jód sa podáva

perorálne v dávke 200-300 uCi a scintigrafia sa vykonáva po 8-24 hodinách. Technécium sa aplikuje intravenózne v dávke 1-10 mCi a scintigram sa získava v 30-60 minútach. Pri hypertyreóze nachádzame zvýšenie vychytávania rádiofarmaka ako aj jeho zvýšenú akumuláciu, naopak pri hypotyreóze sa vychytávanie výrazne spomaľuje. Pri uzlovej strume na základe aktivity označujeme uzly ako studené, pokiaľ sa v nich rádiofarmakum neakumuluje alebo ako horúce, pri zvýšenej akumulácii rádiofarmaka v uzle. Incidencia malignity v horúcom uzle je okolo 1%, v studenom uzle okolo 16%. Celotelová scintigrafia I 123 alebo 131 sa využíva aj pri pátraní po vzdialených metastázach pri karcinóme štítnej žľazy.

Komputerová tomografia – CT alebo magnetická rezonancia sú indikované u pacientov s retrosternálnou strumou alebo pri nádorovom ochorení, kde umožňujú zistiť vzťah k okolitým orgánom a cievny štruktúram.

Biopsia štítnej žľazy : pri uzlovej strume je indikovaná cielená perkutánná aspiračná biopsia (PAB) za účelom cytologického vyšetrenia.

Choroby štítnej žľazy

sú najčastejšími endokrinopatiami, postihujú približne 5% našej populácie, u žien stredného až vyššieho veku 10 až 15% .

Hypertyreóza – zvýšená činnosť štítnej žľazy je syndróm charakterizovaný zvýšenou sekréciou tyreoidálnych hormónov a súčasnou odpoveďou periférnych tkanív na tyreoidálne hormóny. Tyreotoxikóza je syndróm, ktorý má viacero príčin.

Etiológia : Najčastejšími príčinami v klinickej praxi sú Gravesova-Basedowova choroba, adenóm štítnej žľazy, polynodózna toxická struma, zriedkavejšie zápal štítnej žľazy- tabuľka č. 2.

Tabuľka č. 2 : Príčiny tyreotoxikózy

1. Difúzna toxická struma – Gravesova - Basedowova choroba
2. Toxický adenóm
3. Toxická multinodózna struma
4. Subakútna tyreoiditída
5. Hypertyreózná fáza Hashimotovej tyreoiditídy
6. Tyreotoxicosis facticia
7. Zriedkavé príčiny : ovariálna struma, metastázy folikulárneho karcinómu, mola hydatidosa, adenóm hypofýzy secernejúci TSH - tyreotropinóm

Klinický obraz : v klinickom náleze nachádzame u všetkých obraz hypersekrécie tyreoidálnych hormónov, ktorý je charakterizovaný katabolizmom, poklesom hmotnosti, myopatiou, hnačkovitými stolicami. Prítomné sú prejavy stimulácie sympatoadrenergického systému, ktoré sú mediované betareceptormi. Prítomná je tachykardia, vzostup minutového srdcového objemu, sklon k arytmiám (najmä paroxyzmom fibrilácie predsiení), môže dôjsť až k srdcovému zlyhaniu. Trijódtyronín stimuluje transkripciu ťažkých myozínových reťazcov typu alfa, inhibuje typ beta, čo vedie k zvýšenej kontraktilite myokardu. Ovplyvňuje expresiu génov pre Na-K-ATP-ázu. Zvyšuje sa množstvo beta-adrenergických receptorov, čím sa zvyšuje citlivosť pacientov na normálne hladiny katecholamínov. Tachykardia pretrváva aj v noci počas spánku pacienta, čo nám ju umožňuje odlíšiť od psychogénnej podmienenej tachykardie. Pacienti sú nervózni, podráždení, trpia nespavosťou, majú lámavé nechty, jemné vlasy, ktoré môžu zvýšene vypadávať. V dôsledku dilatácie arteriál a kapilár je pokožka vlhká, sálajúca teplo. Prítomná môže byť difúzna alebo nodózna struma, ktorá je pri subakútnej tyreoiditíde výrazne bolestivá. Pri Graves-Basedowovej chorobe môžeme nájsť prejavy endokrínnej orbitopatie (periorbitálne edémy, exoftalmus, lagoftalmus, diplopia) ako aj dermatitiu - pretibiálny myxedém. Hypertyreózu sprevádza izolovaná systolická hypertenzia. Charakteristický je veľký rozdiel medzi systolickým a diastolickým tlakom v dôsledku zvýšenia srdcového výdaja a poklesu periférnej cievnej rezistencie.

Diagnostika : pri stanovení diagnózy hypertyreózy vychádzame z klinického obrazu a z laboratórnych parametrov. V laboratórnych ukazovateľoch je znížená hodnota TSH, zvýšená hodnota voľného tyroxínu (fT4), prípadne voľného trijódtyronínu (fT3). Pri autoimúnnych tyreopatiách sú v sére zvýšené protilátky proti tyreoidálnym peroxidázam (aTPO) a proti TSH receptoru (aTSH).

Zobrazovacie metódy : pri Gravesovej - Basedowovej chorobe je štítna žľaza na ultrasonografii difúzne zväčšená, pri farebnom mapovaní zisťujeme zvýšené prekrvenie tkaniva. Pri scintigrafickom vyšetrení je zvýšené vychytávanie rádiofarmaka v tkanive. Pokiaľ je tyreotoxikóza spôsobená adenómom, nachádzame pri ultrasonografii uzol v tkanive, ktorý je zvýšene vaskularizovaný. Pri scintigrafii sa v autonómnom tkanive zvýšene akumuluje rádiofarmakum - hovoríme o teplom alebo horúcom uzle. Pokiaľ aj ostatné tkanivo vychytáva rádiofarmakum, ide o kompenzovaný adenóm, ak sa vychytáva len v uzle, ide

o dekompenzovaný adenóm. Pri multinodóznej toxickej strume je prítomných viacero teplých alebo horúcich uzlov v parenchýme.

Terapia : Liečba je založená na blokovaní tyreoidálnej hormonogenézy. Podávame tyreostatiká, Carbimazol 5mg tbl v dávke 30-50 mg denne alebo Propycil 50mg tbl v dávke 400 až 600 mg denne. Na zníženie prejavov aktivácie betaadrenergných receptorov podávame neselektívny betablokátor trimepranol v dávke 30 - 60 mg denne. Po skľudnení tyreotoxikózy sa rozhodujeme o definitívnej liečbe – pokus o dosiahnutie liekovej remisie, operácia štítnej žľazy alebo liečba rádiojódom.

Rozsah operačného výkonu závisí od etiológie tyreotoxikózy. Pri autoimúnnej Graves Basedowovej tyreotoxikóze je indikovaná subtotálna tyreoidektómia. Objem zvyšku tkaniva by nemal presahovať 3ml. Pri solitárnom adenóme je indikovaná resekcia adenómu s ponechaním zvyšku laloka. Pri multinodóznej toxickej strume je vhodným výkonom subtotálna tyreoidektómia.

Hypotyreóza – je klinický syndróm zapríčinený nedostatkom tyreoidálnych hormónov, ktorý vedie ku generalizovanému poklesu metabolických procesov.

Hypotyreózu klasifikujeme na :

1. primárnu – zlyhanie štítnej žľazy
2. sekundárnu – vzniká pri deficite hypofyzárneho TSH
3. terciárnu – deficit hypotalamického TRH
4. periférna rezistencia na tyreoidálne hormóny

Jednotlivé príčiny hypotyreózy sú uvedené prehľadne v tabuľke č. 3

Tabuľka č. 3 : Etiológia hypotyreózy

Primárna hypotyreóza :

1. Hashimotova tyreoiditída
2. Liečba Gravesovej choroby rádiojódom
3. Subtotálna tyreoidektómia pre nodóznú strumu alebo Gravesovu chorobu
4. Excesívny príjem jódu (jódové kontrastné látky, amiodaron)
5. Subakútna tyreoiditída
6. Aplázia tyreoidy
7. Deficit jódu, iné strumigény ako lítium, tyreostatiká
8. Vrodené poruchy syntézy tyreoidálnych hormónov

Sekundárna hypotyreóza : Hypopituitarizmus ako následok adenómu hypofýzy, ablačnej liečby hypofýzy, deštrukcie hypofýzy.

Terciárna hypotyreóza : dysfunkcia hypotalamu (zriedkavo)

Periférna rezistencia na účinok tyreoidálnych hormónov

Klinický obraz : Hypofunkcia štítnej žľazy sa prejavuje únavnosťou, nárastom hmotnosti, zimomrivosťou, poruchami menštruačného cyklu. Pacient s hypotyreózou je spomalený, hypomimický, má presiaknuté viečka, hrubší a hlbší hlas, zväčšený jazyk, nápadne suchú a chladnú pokožku, sklon k obstipácii. Pulz je spomalený. Môžu byť prítomné výpotky v pleurálnej, perikardiálnej či peritoneálnej dutine.

Hypotyreóza býva sprevádzaná znížením srdcového výdaja v kľude a poklesom srdcovej frekvencie, čo môže u časti pacientov viesť k vzostupu diastolického krvného tlaku. Na vzostupe diastolického TK sa spolupodieľa aj retencia tekutiny pri hypotyreóze spolu so zvýšením rezistencie vaskulárneho systému.

Laboratórne nálezy : prítomná je zvýšená hodnota TSH a zníženie fT4. Z ostatných parametrov býva vzostup cholesterolu, pri závažnej hypotyreóze môžu byť zvýšené transaminázy a kreatínkináza, prítomná môže byť anémia. Pri autoimúnnej Hashimotovej tyreoiditíde môžu byť v sére zvýšené autoprotilátky aTPO.

Terapia : Liečba spočíva v substitúcii tyreoidálnych hormónov. Podáva sa tyroxín p.o. Dávka závisí od závažnosti hypotyreózy. Chirurgická liečba nie je u hypotyreózy indikovaná.

Eufunkčná struma

Termínom struma označujeme pohľadom alebo pohmatom zistené zväčšenie tyreoidy. Nález uzla bez ohľadu na veľkosť sa označuje ako uzlová – nodózna struma. Endemická struma znamená výskyt strumy u viacej ako 10% dospelých a 5% detskej populácie v regióne. Najčastejšou príčinou endemickej strumy je deficit jódu. Odporúčaný denný príjem jódu je 150 mg pre dospelú populáciu, 200 mg pre tehotné ženy. Od zavedenia jódovej profylaxie na Slovensku došlo k výraznej redukcii difúznej strumy. Pri náleze strumy hodnotíme či ide difúznou strumu, multinodóznou strumu alebo solitárny uzol. Z hľadiska rizika malignity v uzle je rozhodujúcim faktorom tuhosť uzla, rýchlosť rastu, počet uzlov. Riziko malignity vo viacuzlovej strume je nízke. Podozrivé sú rýchlo rastúce tuhé solitárne uzly so zvýšeným prekrvením pri USG

vyšetrení, a uzly u mužov. Pri suspekcii na malignitu je indikovaná aspiračná biopsia (PAB).

Liečba : Vyvinuté uzlové strumy sa paušálne neliečia supresiou tyroxínom, pretože je málo účinná. Pri náleze uzla a negatívnej PAB sa pacient pozoruje a vyšetrenie sa opakuje o rok. Ak nedôjde k nárastu uzla alebo naopak jeho veľkosť regreduje, liečbu neindikujeme, pokračujeme v sledovaní. Ak dôjde k nárastu veľkosti uzla, a cytológia z punkcie negatívna, zahájime supresívnu liečbu tyroxínom. Pokiaľ uzol prestane rásť, pokračujeme dlhodobo v supresii. Ak je PAB podozrivá z malignity indikujeme chirurgické riešenie. Chirurgické riešenie je indikované aj u pacientov s nodóznou strumou s útlakovými prejavmi.

Zhubné nádory štítnej žľazy

Epidemiológia : Zhubný nádor štítnej žľazy je najčastejšou endokrinnou malignitou. V USA tvorí 1,1 % všetkých malignít. Postihuje častejšie ženy ako mužov (3:1) a to v každom veku. Na Slovensku sa v roku 2002 diagnostikovalo u mužov 53 prípadov ochorenia (1,7/100 000), u žien 198 (5,6/100 000). Najvyššia incidencia je na Havajských ostrovoch – 10/100 000 žien ročne. V detskej populácii do 15 rokov je vzácny. V posledných rokoch sa výskyt karcinómu tyreoidy zvýšil na celom svete. Papilárny mikrokarcinóm je častým sekčným nálezom s výskytom od 3,9 % v USA po 35,6 % vo Fínsku.

Etiológia : Rast folikulárnych buniek tyreoidy je ovplyvňovaný hormonálne – účinkom TSH a gonatropínmi, rastovými faktormi : IGF-1 (insulin growth factor 1), EGF (endotelin growth factor), TGF alfa (tumor growth factor), cytokínmi – prostaglandíny E1, E2, prostacyklín I2, interleukín 1, mitogénnymi faktormi ako bradykinín, imunoglobulíny stimulujúce TSH receptor, acetylcholín, adenosín. Tieto faktory pôsobia cez receptor tyrozínkinázy a protoonkogén ras na MAP (Mitogen Activated Protein)- kinázu, cestou aktivácie TSH receptoru na proteínkinázu A a cestou aktivácie kaskády fosfolipáza C → proteínkináza C. Kľúčovú úlohu v karcinogéze zohráva jadrový proteín p53, ktorý je produktom tumor-supresorového génu. Mutácie vedúce k inaktivácii p53 boli zistené pri všetkých typoch karcinómov štítnej žľazy. Všeobecné patogenetické faktory sa delia na iniciačné faktory a stimulačné faktory. Základným iniciačným faktorom je vonkajšie ožiarenie, ktoré vedie k mutáciám. Asi 15 % nádorov štítnej

žľazy je radiačne podmienených. Rizikové skupiny sú pacienti po rádioterapii v oblasti krku – liečba lymfómov, hemangiómov a pod., pacienti vystavení kontaminácii rádionuklidmi pri výbuchu vodíkovej alebo atómovej bomby, pri haváriách jadrových elektrární. Možným rizikovým faktorom je aj resekcia strumy pre benígne ochorenie u pacientov, kde nebola dostatočná tyreoidálna supresia a dochádzalo k recidívam. Frekvencia malígnej recidívy po operácii benígnej strumy je 1,5–2,5%. Účasť genetických faktorov potvrdzuje familiárny výskyt medulárneho karcinómu. Nádory štítnej žľazy majú vyšší výskyt u žien havajského a čínskeho etnika ako u bielych a japonských žien. Znečistenie prostredia pesticídmi, polychlorovanými bifenyli a dioxínmi rovnako zvyšuje incidenciu malígnej strumy. Zo stimulačných faktorov má najzávažnejší efekt TSH, ktorý môže výrazne stimulovať rast najmä diferencovaného nádoru. Nedostatočný príjem jódu v oblastiach endemickej strumy a chronicky zvýšená tyreotropná stimulácia tyreocytov sa považuje za príčinu zvýšeného výskytu folikulárneho karcinómu.

Patológia

Malígne nádory štítnej žľazy najčastejšie vychádzajú z folikulárnych buniek a vyskytujú sa v dvoch variantoch ako folikulárny a papilárny karcinóm. K malígnym diferencovaným nádorom patria :

1. Nádory z folikulárnych buniek :
 - a. papilárny nádor v rôznych variantoch podľa cytologického charakteru s prítomnosťou väziva a stupňa diferenciácie,
 - b. folikulárny nádor v rôznych variantoch podľa cytologického charakteru a stupňa diferenciácie
2. Nádory z parafolikulárnych buniek – medulárny karcinóm
3. Zmiešané medulárne a folikulárne nádory
4. Nádory z lymfatického tkaniva – lymfóm
5. Nádor z vaskulárneho tkaniva – lymfangioepitelióm

K malígnym dediferencovaným nádorom štítnej žľazy patria anaplastické spinocelulárne alebo gigantocelulárne karcinómy.

Klinické príznaky : biologické vlastnosti nádorov tyreoidy sú odlišné. V klinickom obraze môžu prebiehať asymptomaticky a bývajú náhodným nálezom, alebo môžu prebiehať agresívne, napr. anaplastický karcinóm. Papilárne karcinómy sú menej agresívne ako folikulárne. Vyskytujú sa najmä u detí a u mladých dospelých, majú lepšiu

prognózu. Majú pomalý rast a šíria sa lokálne do krčných lymfatických uzlín. Vzdialené metastázy do pľúc a kostí sú zriedkavejšie ako pri iných typoch nádorov. Folikulárny karcinóm postihuje hlavne dospelú populáciu. Vytvára vzdialené metastázy do pečene, pľúc, kostí, CNS, zriedkavo metastázuje do krčných lymfatických uzlín. Môže prerásť do okolitých štruktúr. Anaplastický karcinóm sa vyskytuje vo vyššom veku. Vzniká pravdepodobne transformáciou z diferencovaných nádorov. Je agresívny s rýchlym priebehom a má nepriaznivú prognózu.

Diagnostika

Najviac diferencovaných karcinómov sa prejaví ako solitárny uzol v štítnej žľaze, ktorá bola vyšetrovaná pomocou USG pre strumu. Každý uzol je podozrivý z malignity, vyššia pravdepodobnosť malignity je u detí a u mladších dospelých s anamnézou ožiarenia krku. Prítomnosť viacerých uzlov znižuje riziko malignity. Zriedkavejšie je prvým prejavom malígnej strumy hmatateľná krčná lymfatická uzlina. Celkové príznaky pri diferencovaných nádoroch nebývajú prítomné. Pri palpácii sa hodnotí konzistencia, pohyblivosť a ohraničenie uzla. Podozrivé sú rýchlo rastúce tvrdé uzly, objavenie sa dysfágie alebo dysfónie, ktoré svedčia o prerastaní tumoru do okolia. V diagnostike sa využíva USG, cytologické vyšetrenie, prípadne scintigrafia. Pri náleze hypoechogénneho uzla pri USG vyšetrení je indikovaná perkutánna aspiračná biopsia (PAB) a cytologické vyšetrenie. V prípade potvrdenia malignity je indikované operačné riešenie. Scintigrafické vyšetrenie v posledných rokoch ustupuje do úzadia, pretože sa dnes vie, že karcinóm sa môže vyskytovať nielen v studenom uzle, ale aj v uzle s normálnym alebo zvýšeným vychytávaním rádiofarmaka.

Liečba

Pri liečbe malígnej strumy je na prvom mieste chirurgická terapia. Indikovaná je radikálna resekcia nádoru, ktorou je totálna alebo takmer totálna tyreoidektómia. Pokiaľ nie je klinická diagnóza jednoznačná, indikuje sa jednostranná lobektómia aj s odstránením istmu, aby sa v prípade potvrdenia diagnózy nemusel výkon na operovanej strane dopĺňať. Zväčšené lymfatické uzliny potvrdené USG vyšetrením sa resekujú už počas prvej operácie, a to formou exstirpácie alebo modifikovanou disekciou podľa ich lokalizácie. Totálna tyreoidektómia je indikovaná aj v prípade nálezu vzdialených metastáz, pretože totálna tyreoidektómia je nevyhnutným predpokladom na liečbu rádiojódom. Pokiaľ pri pokročilom ochorení a prerastaní tumoru do okolia nie je

totálna tyreoidektómia možná, nemôže pacient absolvovať ani liečbu rádiojódom. Pri radikálnej tyreoidektómii môže dôjsť k pooperačnej komplikácii, k paréze n. recurrens (zriedkavo) alebo k hypoparatyreóze, ktorá býva často len prechodná.

Liečba rádiojódom sa indikuje po chirurgickej resekcii a po histologickom potvrdení karcinómu. Pokiaľ sa pri akumulačnej scintigrafii zobrazí veľký zvyšok tkaniva tyreoidy, je pred podaním rádiojódu indikovaná reoperácia, aby sa zabezpečila spoľahlivá eliminácia zvyšku tkaniva tyreoidy a metastáz. Liečba rádiojódom sa nemusí indikovať v prípade mikrokarcinómu s priemerom do 10 mm. Ak sú však postihnuté lymfatické uzliny, je liečba rádiojódom jednoznačne indikovaná. Rádioterapia je indikovaná u pacientov v štádiu T4 s prerastaním do okolia, kde eliminačná liečba rádiojódom nemusí byť úspešná. Chemoterapia je v liečbe karcinómu štítnej žľazy indikovaná len pri nádoroch neakumulujúcich rádiojód. Väčšina nádorov tyreoidy je rezistentná na bežnú aj kombinovanú chemoterapiu.

Prognóza

Prognóza závisí od histologického typu nádoru. 30 rokov prežíva asi 82% pacientov s papilárnym karcinómom, len 50% pacientov s folikulárnym nádorom. Dôležitým faktorom je aj prítomnosť uzlinového syndrómu a vzdialených metastáz v čase stanovenia diagnózy. Pri prítomnosti vzdialených metastáz väčšina pacientov neprežíva 10 rokov.

Medulárny karcinóm štítnej žľazy

Epidemiológia

Medulárny karcinóm tyreoidy tvorí 8–10% zo všetkých nádorov štítnej žľazy. Vzniká z parafolikulárnych buniek a vyskytuje sa v dvoch formách – v sporadickej a v hereditárnej. Hereditárna forma sa vyskytuje ako mnohopočetná endokrinná neoplázia (MEN) typu 2A a 2B, alebo ako familiárny medulárny karcinóm.

MEN 2A je kombináciou medulárneho karcinómu tyreoidy, primárnej hyperparatyreózy a zriedkavo aj feochromocytómu. MEN 2B je kombináciou medulárneho karcinómu tyreoidy, mnohopočetnej neurofibromatózy a feochromocytómu. Často môže byť prítomný aj marfanoidný habitus.

Etiológia

MEN 2A, MEN 2B a familiárny medulárny karcinóm tyreoidy sú klinicky odlišné neoplastické syndrómy charakterizované autozomálne dominantnou dedičnosťou. Vznik nádorov sa spája s bodovými mutáciami RET protoonkogénu, ktorý sa nachádza na 10. chromozóme. Následkom mutácií sa vytvára abnormálny RET proteín, t.j. membránový receptor s aktivitou tyrozínkinázy. Tieto receptory tvoria rodinu transmembránových tyrozín-špecifických proteínových kináz, ktoré hrajú úlohu receptorov pre rastové faktory. Sporadické mutácie protoonkogénu RET sú spájané so sporadickým výskytom medulárneho karcinómu tyreoidy. V 23–67% prípadov sa našli mutácie v kodóne 918, zriedkavé sú mutácie v kodóne 768 a 883.

Medulárny karcinóm asociovaný so syndrómom MEN 2A je zriedkavým syndrómom, kde medulárny karcinóm tyreoidy vzniká u všetkých postihnutých pacientov, feochromocytóm len v 50% a hyperplázia alebo adenóm prištítného telieska len v 5–10 %. U viac ako 95% pacientov sa našli zmeny v exóne 10 alebo 11 protoonkogénu RET v genómovej DNA z lymfocytov periférnej krvi. Zmeny sa nachádzajú v kodónoch 609, 611, 618, 620 alebo 634. Pri medulárnom karcinóme, ktorý je asociovaný s typom MEN 2B, sa feochromocytóm vyskytuje u 40–50% pacientov. Typické sú charakteristické črty – početné neurómy a gangliómy, ako aj marfanoidné črty. U viac ako 90% pacientov sa zistila mutácia jednej bázy v kodóne 918. U viac ako 80% pacientov s familiárnym medulárnym karcinómom tyreoidy sa mutácie genómovej DNA vyskytujú na tých istých kodónoch ako pri syndróme MEN 2A.

Patológia

Medulárny karcinóm tyreoidy vzniká z parafolikulárnych C buniek, ktoré pochádzajú z neuroektodermy a do štítnej žľazy sa dostávajú počas embryogenézy. Produkujú proteohormón kalcitonín.

Klinické príznaky

Závisia od skutočnosti, či ide o sporadickú familiárnu formu, kde sa ochorenie môže prejaviť lokálne uzlom v štítnej žľaze a krčnou lymfadenopatiou. Celkové prejavy vznikajú pri nadprodukcii kalcitonínu, ktorý vyvoláva hnačky.

Pri syndrómoch MEN klinický obraz závisí od asociovaných ochorení. Pri výskyte feochromocytómu dominuje v klinickom obraze trvalá alebo záchvatovitá hypertenzia. Pri MEN 2A pri hyperplázii alebo

adenóme prištítného telieska sa vyskytuje hyperkalciémia, osteoporóza, častejší výskyt hypertenzie a vredu žalúdka, pankreatitída, recidivujúca nefrolitiáza, svalová slabosť. Pri MEN 2B sú typickým nálezom neurinómy na koži, na sliznici ústnej dutiny, na perách, na jazyku a marfanoidný habitus pacientov.

Diagnostika

1. Scintigrafické vyšetrenie s použitím DMSA (rádiofarmakum značkové Tc 99, ktoré sa špecificky hromadí v medulárnom karcinóme). Môže sa použiť aj metajódbenzyl guanidín, hromadí sa v 20–30 % prípadov. V budúcnosti prichádza do úvahy scintigrafia pomocou protilátok proti karcinoembryonálnemu antigénu (CEA) značené Tc 99, ktoré je zatiaľ finančne nedostupné.

2. Biochemický skrining : stanovuje sa hladina kalcitonínu pred stimuláciou a po stimulácii kalciom alebo pentagastrinom. Vzostup kalcitonínu po stimulácii potvrdzuje diagnózu. Vyšetrenie hladiny kalcitonínu a genetický test sa robí u prvostupňových príbuzných pacienta s potvrdenou diagnózou medulárneho karcinómu tyreoidy.

Liečba

Medulárny karcinóm štítnej žľazy sa lieči chirurgicky – indikovaná je totálna tyreoidektómia s rozsiahlou radikálnou disekciou postihnutých lymfatických uzlín. Pred výkonom je nutné vylúčiť prítomnosť feochromocytómu, ktorý sa operuje ako prvý. Treba vylúčiť aj prítomnosť adenómu prištítnej žľazy, ktorý by sa operoval súčasne s medulárnym karcinómom tyreoidy. Liečba rádiojódom je pri medulárnom karcinóme štítnej žľazy neúčinná, podobne ako chemoterapia a rádioterapia.

Prognóza je približne rovnaká ako prognóza folikulárneho karcinómu tyreoidy, čiže horšia ako pri papilárnom karcinóme, ale lepšia ako pri anaplastických nádoroch.

Primárna hyperparatyreóza

Primárna hyperparatyreóza je charakterizovaná nadmernou sekréciou parathormónu (PTH).

Etiológia

Najčastejšou príčinou je adenóm prištítného telieska (70-76%), primárna hyperplázia prištítných teliesok (10-12%), hyperparatyreóza vzniká v

rámci syndrómu mnohopočetnej endokrinnej neoplázie, vzácne pri karcinóme príštítného telieska (0,5 – 2%).

Klinický obraz je podmienený hyperkalcémiou, ktorá vedie k vzniku orgánových komplikácií. Kalciové depozity v koži spôsobujú svrbenie, kalciové opacity sa ukladajú aj v rohovke. Na kostiach nachádzame subperiostálnu rezorbciu, viditeľnú dobre na článkoch prstov rúk, difúziu osteoporózu. Nefrokalcinóza zapríčiňuje pokles renálnych funkcií až urémiu, častým prejavom je nefrolitiáza. Z kardiovaskulárnych prejavov je prítomná hypertenzia, arytmie a zmeny na ekg. Hypertenzia sa vyskytuje u 1/3 tretiny pacientov s hyperparatyreózou. Jej príčina spočíva v poškodení renálneho parenchýmu pri nefrokalcinóze a nefrolitiáze. Okrem toho zvýšené hodnoty kalcia majú priamy vazokonstričný efekt na cievnú stenu. V niektorých prípadoch po úprave hladiny kalcia dochádza k úprave hodnôt tlaku krvi. Paradoxom je, že zvýšené hodnoty ionizovaného vápnika pri primárnej hyperparatyreóze zvyšujú krvný tlak, zatiaľ čo výsledky epidemiologických štúdií predpokladajú, že zvýšený príjem vápnika v strave znižuje hodnoty TK. Hyperkalcémiia môže viesť k vzniku peptického vredu, k obštipácii, ku akútnej pankreatitíde. Z neurologickej symptomatológie nachádzame znížené reflexy, mentálne postihnutie sa prejavuje nervozitou, depresiami a zmätenosťou.

Diagnostika

Diagnózu stanovíme na základe zvýšenej hodnoty sérového kalcia a súčasne zvýšenej alebo nesuprimovanej hodnoty parathormónu.

Terapia

Je chirurgická - resekcia adenómu alebo hyperplastických príštítných teliesok.

Karcinóm príštítných teliesok

Epidemiológia

Ide o vzácne ochorenie, jeho incidencia sa udáva 0,017%, najčastejšie sa vyskytuje v 5.–6. dekáde života a je 2-3 krát častejšie u žien.

Patológia

Nádor vyrastá z buniek prištítnej žľazy (glandula parathyreoidea). Hyperparatyreóza môže byť súčasťou syndrómov MEN 1.

Klinické príznaky

Klinický obraz môže byť polymorfný od asymptomatickej formy až po hyperkalciemickú kómu. Objektívnym prejavom je distálne znižovanie kľúčnych kostí, deštruktívne zmeny na kalve a iných kostiach spôsobené nahromadením osteoklastov. Najčastejším nálezom je pokles kostnej denzity v oblasti kortikálnej kosti. Súčasný výskyt nefrolitiázy, ktorá je najčastejšou komplikáciou hyperparatyreózy, sa odhaduje na 15–20 %, niekedy sa vyskytuje pankreatitída alebo vredy gastroduodena. Medzi nešpecifické príznaky patrí polydypsia a polyúria, svalová slabosť, chondrokalcinóza, depresie. Karcinóm paratyreoidey sa prejavuje výraznou hyperkalciemiou, metastázuje do pľúc, do pečene a do kostí.

Diagnostika

Základným je biochemické vyšetrenie s nálezom vysokej hladiny parathormónu a hyperkalciémia. Zo zobrazovacích metód sa využíva USG vyšetrenie, scintigrafia pomocou MIBI alebo subtrakčná scintigrafia.

Terapia

Indikovaná je chirurgická exstirpácia nádoru, pri inoperabilnom náleze aspoň parciálna resekcia na zníženie sekrécie parathormónu. Chemoterapia je minimálne účinná. Úspech chirurgickej liečby sa zisťuje podľa hladiny kalcia v sére. Asymptomatickí pacienti sa liečia konzervatívne – diétny režim (dostatok tekutín, obmedzenie prívodu kalcia, vitamínu D).

Prognóza : desať rokov prežíva asi 49% pacientov.

Literatúra

1. Demester N. Diseases of the thyroid. Clinician Reviews, 2001, 11 (7): 58-64
2. Hnilica P. Štítna žľaza. In Ďuriš I, Hulín I, Bernadič M. Princípy internej medicíny, SAP, 2001: 2011-2050
3. Hrnčiar, J. a kol., Endokrinné a hormonálno-metabolické choroby ich racionálna diagnostika a komplexná liečba CentroMedian, 2000, s.308
4. Langer, P. in. I.Hulín,. Patofyziológia. SAP 2002, 1397 s.
5. Kiňová, S. Liečba porúch funkcie štítnej žľazy, Terapia. - Č. 2, (2004), s. 25-27
6. Kreze,A., P.Langer, Klimeš, Ľ.Stárka, J.Payer, J. Michálek, Všeobecná a klinická endokrinológia, SAP, 2004 905 s.

Oftalmologické aspekty ochorení štítnéj žľazy Furdová

Endokrinná orbitopatia, Graves-Basedowova choroba

Endokrinná orbitopatia alebo tiež oftalmopatia predstavuje v dnešnom ponímaní jednu zo samostatných foriem Gravesovej - Basedovej choroby, ktorá je systémovým ochorením nejasnej etiológie a priradzuje sa k autoimunitným procesom.

Jej príčinou je tvorba protilátok neprimerane aktivujúcich tyreotropínové receptory na povrchových membránach folikulových buniek štítnej žľazy. Autoprotilátky sa zistia u viac ako 80% pacientov s Graves - Basedowovou chorobou. Antigénový podnet na ich tvorbu nie je známy. Ochorenie sa vyskytuje prevažne u žien v 3. a 4. decéniu, často sa zistí rodinný výskyt ochorenia štítnej žľazy (struma, Hashimotova choroba). Vplyv dedičnosti dokazuje aj väčšie riziko manifestácie ochorenia u nositeľov HLA-B8 a DRw3 antigénov.

Hlavné príznaky hypertyreózy sú vyvolané hypermetabolizmom vystupňovaným oxidačnými procesmi v tele v dôsledku nadmernej koncentrácie tyreoidových hormónov v krvi. Pacienti s touto chorobou vytvárajú protilátky, ktoré sa viažu na bunky štítnej žľazy, na okohybné svaly a spojivové tkanivo orbity a spôsobujú zmeny. Protilátky viazané na bunky štítnej žľazy môžu tkanivo deštruovať (Hashimotova tyreoiditis) alebo blokovať účinok TSH a viesť k hypotyreóze, alebo naopak, dráždiť žľazu k zvýšenej činnosti a rastu a vyvolať tyreotoxikózu alebo len spôsobiť strumu. Väzba na spojivové tkanivo štruktúr orbity, hlavne svalov, vedie k pestrému obrazu endokrinnej orbitopatie, zatiaľ čo v typickej pretibiálnej lokalizácii spôsobí infiltratívnu dermatitídu.

Endokrinnú orbitopatiu môžeme vidieť u hypertyroidného, eutyroidného aj hypotyroidného pacienta a jej vznik a vývoj býva v priebehu tyreotoxikózy značne nezávislý a obidve afekcie môžu remitovať aj recidivovať nezávisle na sebe. Pojem afekcie je často diskutovaný, ale u chorôb nejasnej etiológie príznačný. Adverbium „endokrinná“ je historickou pripomienkou nedávnej minulosti, kedy zmeny v orbite boli uvádzané v súvislosti s poruchou tyreohypofyzárneho systému. Koncepcia a nomenklatúra očných prejavov sa v priebehu posledných desaťročí menila. V minulosti sa používali pojmy tyreotoxický, tyreotropný, malígny, progresívny, endokrinný exoftalmus

alebo infiltratívna, kongestívna, dystyroidná oftalmopatia. Súčasná terminológia sa vracia k „neutrálnemu“ termínu Gravesova alebo Basedowova choroba.

Oftalmologické príznaky majú 2 základné formy :

1. očné príznaky Gravesovej choroby
2. očná Gravesova choroba resp. Endokrinná orbitopatia

Prvá forma je spojená s tyreotoxikózou, býva obojstranná a sú prítomné symetricky klasické neinfiltatívne príznaky na mihalniciach a veľmi miernym exoftalmom. Druhá forma má symptomatológiu jednostrannú alebo stranovo výrazne asymetrickú a prevládajú u nej prejavy orbitálneho edému, infiltrácie.

Morfologicky je prítomný edém tukového tkaniva orbity, spojivového tkaniva a okohybných svalov s vysokým obsahom mukopolysacharidov a guľatobunkovou infiltráciou tkaniva interstícia. Objem svalu sa tým môže niekoľkonásobne zväčšiť a to i pri neporušenej funkcii. Zápalový edém ale neskôr pokračuje do obrazu tukovej degenerácie svalových vlákien a nakoniec vzniká fibróza.

Klinický obraz je veľmi rozmanitý, siaha od málo významných subjektívnych problémov až k závažným stavom, hroziacim funkčnou a v krajnom prípade aj anatomickeou stratou oka, od drobných kozmetických zmien až k ťažkým, spoločensky neúnosným deformitám.

Súhrn klinickej symptomatológie :

1. príznaky na mihalniciach – retrakcia hornej mihalnice, polotuhé edémy, vyklenutie orbitálneho septa
2. okohybné poruchy – porucha elevácie, vzácnejšie aj abdukcie oka, obraz myopatie na elektromyograme, pozitívny test pasívnej dukcie
3. pseudoglaukóm – závislosť tenzie na smere pohľadu
4. exoftalmus – jednostranný alebo stranovo asymetrický
5. neuropatia nervus opticus – zmeny v zornom poli (centrálny skotóm), niekedy aj edém terča zrakového nervu

Príznaky na mihalniciach.

Retrakcia hornej mihalnice je pre endokrinnú orbitopatiu patognomická. Nemusí byť spôsobená len dráždením sympatiku alebo spazmom či hyperfunkciou levátoru, ako sa pôvodne myslelo, ale hlavne zmenou štruktúry samotného svalu. Po čase môže viesť k spontánnej úprave.

Prehľad príznakov na mihalniciach pri endokrinnnej orbitopatii :

Dalrymple – retrakcia hornej mihalnice, odhalenie skléry a zhoršenie možnosti uzavretia mihalnicovej štrbiny – lagofthalmus

Graefe – pri pohľade nadol chýba pohyb mihalnice s bulbom, mihalnica „zaostáva“

Gifford – everzia hornej mihalnice je takmer nemožná

Stellwag – mrkanie je málo výdatné a nastupujú ťažkosti spôsobené nedostatočným zvlhčovaním spojivkového vaku –pálenie, následné zvýšené slzenie, hyperémia

Boston – sakadovaný pohyb hornej mihalnice pri pohľade nadol

Rosenbach – jemné chvenie privretých mihalníc

Kocher – spastické zvýšenie retrakcie hornej mihalnice pri fixácii

Joffroy pri pohľade nahor sa netvorí na čele vráska

Enroth – edém mihalníc, obmedzený na orbitálnu časť po úpon orbitálneho septa

Jellinek - abnormálna hnedá pigmentácia kože mihalníc

Okohybné poruchy sa vyskytujú viac ako u polovice pacientov, typickým obrazom je porucha elevácie, niekedy len vo funkčnej oblasti horného priameho svalu, inokedy u oboch levátorov.

Edémy mihalníc bývajú polotuhé až tuhé, objavujú sa najmä ráno, pri ťažkých formách s orbitálnym pretlakom bývajú „vačkovité“ najmä na dolnej mihalnici. Edém je obmedzený na orbitálnu časť mihalníc a končí pri úpone orbitálneho septa. Orbitálne septum môže byť vyklenuté dopredu, cez defekty v septe môže prolabovať tuk do podkožia.

Exoftalmus pri endokrinnnej orbitopatii prakticky nikdy nechýba. Protrúzia býva jednostranná alebo obojstranná, často stranovo asymetrická, zle reduktabilná. Niekedy sú zmeny minimálne (2-3 mm), niekedy dosahujú aj 28 mm pri vyšetrení na Hertlovom exoftalmometri.

Výrazný exoftalmus, protrúzia bulbu a retrakcia mihalníc znemožňuje žmurkanie a zavlžovanie rohovky, z toho vyplývajú následné komplikácie (keratitis e lagophthlmo), ktoré v konečnom štádiu vyvolávajú obraz malígneho exoftalmu. Malígný exoftalmus môže vzniknúť postupne ako súčasť Basedowovej choroby, ale aj po strumektómii. Pritom v dôsledku protrúzie môže vzniknúť až poškodenie zrakového nervu (neuropathia n. optici).

Edematózna forma sa prejavuje charakteristickým edémom mihalníc, vyklenutím orbitálneho septa, chemózou až znemožňuje uzavretie mihalnicovej štrbiny a stupňuje riziko expozičnej keratitídy. V maximálnej protrúzii je bulbus prakticky nehybný, pri vyšetrení očného

pozadia nachádzame príznaky venostázy často s intraretinálnymi hemorágiami, chorioretinálne riasy z impresie až následnou spomínanou neuropatiou optiku. Asi v 2% prípadov sa vyvinie obraz neuropatie s poklesom hodnôt centrálnej zrakovej ostrosti takmer na polovicu a so zmenami perimetra (centrálne skotómy, centrocekálne skotómy, sektorovité zmeny).

Edém terča zrakového nervu môže prejsť do atrofie, dysfunkciu zrakového nervu spôsobuje priamy útlak optiku zhrubnutými okohybnými svalmi v hrote očnice alebo inkarcerácia n. optikus do vchodu optického kanála v dôsledku tlaku zmnoseného orbitálneho tuku a to útlakom nutritívnych ciev a porušením axoplazmatického toku.

Myopatická alebo oftalmoplegická forma je do istej miery súčasťou každého obrazu endokrinnej orbitopatie. Príčinou je už spomínaná infiltrácia a neskôr fibrózna prestavba predilekčne postihnutých okohybných svalov. Najčastejšie zmeny sú na m. rectus inferior, ale môžu byť postihnuté aj ostatné svaly. V CT alebo USG obraze nachádzame typické zmeny v hrúbke svalov. Veľmi vzácné môže endokrinná orbitopatia prebiehať pod obrazom mysténie, so ptózou, s charakteristickým facies myopathica a poruchami hybnosti bulbov. Po upokojení základného ochorenia sa príznaky strácajú.

Pseudoglaukóm

Fibróza a kontraktúra dolného priameho svalu môže pri bežnom meraní vnútroočného tlaku (napr. v ambulancii meraním Schiötzovým tonometrom) viesť k mylnej diagnóze glaukómového ochorenia. Títo pacienti nie sú schopní udržať bulbus v strednom postavení a tzv. „kliešťovým“ mechanizmom vystúpi tlak do oblasti patologických hodnôt (nad 20 Torr). Mnohí pacienti sú liečení antiglaukomatikami, často v minulosti boli nesprávne indikované antiglaukomózne filtračné operácie, liečba miotikami a iné. Vzostup vnútroočného tlaku v závislosti od smeru pohľadu popísal u endokrinnej orbitopatie v r. 1953 Braley.

Endokrinná orbitopatia sa môže prejaviť v ktorejkoľvek fáze Graves - Basedowovej choroby, môže tyreotoxikózu predchádzať, sprevádzať ale aj nasledovať v intervale niekoľkých mesiacov až rokov. Príznaky sú mnohoraké, môžu viesť od miernych až k závažným funkčným a štrukturálnym zmenám, s vážnym dopadom na pracovnú schopnosť či spoločenské uplatnenie. V r. 1969 Werner navrhol jednotnú klasifikáciu príznakov, ktorá sa v praxi ale menej používa.

Štádium a charakter očných príznakov sa vyjadruje číselným kódom, príznaky sú rozdelené do 6 tried a každá skupina má 3 kvantitatívne stupne, označujúce minimálne, stredné a veľmi závažné zmeny.

Klasifikácia očných príznakov Gravesovej choroby – trieda :

0 – žiadne očné príznaky

1 – neinfiltratívne zmeny mihalníc, retrakcie hornej mihalnice

2 – postihnutie mäkkých tkanív – edém mihalníc, chemóza spojovky, vyklenutie septa

3 – protrúzia : minimálna - do 23mm, stredná – do 28mm, nad 28mm výrazná

4 – porucha hybnosti : a - diplopia v krajnom postavení, porucha hybnosti, b – porucha hybnosti, c – nepohyblivosť bulbu

5 – rohovkové komplikácie (až ulcerácie, perforácie)

6 – porucha zrakovej ostrosti: a – do hodnoty vizusu 6/24, b – do 6/60, c – menej ako 6/60

Objektívne vyšetrenia :

- Pri stanovení diagnózy a stupňa endokrinnej orbitopatie sa opierame najmä o klinický obraz a výsledky objektívnych vyšetrení.
- Centrálna zraková ostrosť (zhoršenie pri neuropatii n. opticus, aj pri sekundárnom glaukóme)
- Exoftalmometria – Hertlov exoftalmometer
- Perimetria – charakteristické výpadky v zornom poli
- Oftalmoskopia – zmeny terča zrakového nervu – glaukómová exkavácia pri sekundárnom alebo dekompenzovanom primárnom glaukóme, edém alebo atrofia terča zrakového nervu pri neuropatii n. opticus, na očnom pozadí nález kongescie retinálnych ciev, retinálne hemorágie, až edém sietnice
- TSH receptorové protilátky, fT3, fT4
- Vyšetrenie rohovky (nález expozičnej keratopatie)
- Meranie šírky mihalnicovej štrbiny
- Sledovanie zmien na mihalniciach
- Zmeny pohyblivosti bulbov (ortoptické vyšetrenie)
- Zmeny farebného videnia
- Meranie vnútroočného tlaku (aplanačný tonometer)
- Pupilárne reflexy (spomalená reakcia pri neuropatii optiku)
- Zobrazovacie metódy – sonografia, dopplerovská sonografia očnice, ďalej CT, MRI vyšetrenie (obraz zmnoženého

retrobulbárneho tuku a vretenovité zhrubnutie „brušiek“ extraokulárnych priamych svalov, ktoré môže imitovať obraz nádoru

- Karotická angiografia (zistíme rozšírenie orbitálnych vén pri ťažkej kongescii)
- Zrakové evokované potenciály

Prognóza endokrinnej orbitopatie je v podstate priaznivá, má sklon k spontánnej úprave a remisii. Reštitúcia ad integrum ale nie je pravidlom. Výrazný je ústup najmä prejavov kongescie (edémy mihalníc, chemóza spojovky). Naopak u exoftalmov a porúch okohybných svalov zostáva viac ako u 2/3 prípadov trvale postihnutie v menšom alebo väčšom rozsahu.

Terapia

Vzhľadom na autoimunitný pôvod ochorenia, ktoré má stále nejasnú etiológiu, je aj liečba endokrinnej orbitopatie obtiažna. Možnosti sú v podstate neuspokojivé. Vzhľadom k tomu, že endokrinná orbitopatia vzniká a vyvíja sa značne nezávisle na stupni Graves - Basedowovej choroby a často vzniká u pacientov eutyroidných, dôležitá je spolupráca endokrinológa a oftalmológa. Závažnosť príznakov endokrinnej orbitopatie často nekoreluje s laboratórnymi výsledkami tyreoidových hormónov ani so stavom štítnej žľazy, sú prípady, keď k vzniku orbitopatie dochádza po stumektómii, aj u pacientov so substitučnou liečbou. Často sa stáva, že práve endokrinológ hľadá pomoc u oftalmológa pre pacientov so stabilizovaným stavom, u ktorých je orbitopatia posledným a medikamentózne neovplyviteľným rezíduom.

Oftalmológ môže zmierniť príznaky pálenia, svrbenia, chemózy spojoviek očnými kvapkami. Mierne stupne retrakcie mihalnice a exoftalmu v podstate nevyžadujú žiadnu liečbu. Stredne závažné stupne prejavov s opuchom mihalníc, nedovieravosťou mihalnicovej štrbiny, občasnou alebo trvalou diplopiou vyžadujú pravidelnú kontrolu u oftalmológa. Pri edémoch doporučujeme spánok so zvýšenou hlavou, mierne diuretiká, niekedy sa využíva dlhodobé podávanie nízkych dávok prednisonu. Dôležité je predchádzať vzniku povrchových lézií rohovky (umelé slzy, gély). Pri miernej aj hlavne pri asymetrickej retrakcii hornej mihalnice podávame z liečebných ale aj kozmetických dôvodov guanethidin, blokujúci alfa aj beta-receptory sympatiku a obrnou m. Mulleri tarzálneho svalu zužujeme očné štrbinu.

Pacientom sa odporúča nosenie slnečných okuliarov. Dokázaný bol negatívny vplyv fajčenia na priebeh ochorenia aj výsledky liečby u fajčiarov sú menej uspokojivé.

Na liečbu ťažkej endokrinnnej orbitopatie sa používajú **kortikosteroidy, rádioterapia orbity alebo dekompresia** orbity, ktoré sa môžu vzájomne kombinovať vzhľadom na priebeh a závažnosť ochorenia. Pri závažných defektoch rohovky, keď nie je dostatočná liečba kolýriami, gélmami, aplikujeme terapeutickú kontaktnú šošovku, resp. v najzávažnejších prípadoch pristupujeme k tarzorrhíi (zošitie mihalnice).

Na potlačenie autoimunitnej reakcie sa používajú aj **imunosupresíva** (cyklosporín A), **cytostatiká** (azathioprin), ktoré sú synergickou liečbou ku kortikoidom. Použitie imunosupresív môže byť dlhodobé alebo cyklické, za pravidelného sledovania hladiny cyklosporínu A v krvi, obličkových, hepatálnych testov a tlaku krvi. V klinických štúdiách sa sleduje efekt somatostatínu pri liečbe endokrinnnej orbitopatie. Zníženie koncentrácie mediátorov imunokompetentných buniek v krvi sa dosiahne plazmaferézou. Táto liečba je finančne veľmi náročná. V liečbe sa skúša aj použitie imunoglobulínov. Pri pretrvávajúcom strabizmu s fibrózou svalov a diplopiou v inaktívnom štádiu je indikovaný predpis prizmatickej korekcie alebo aj operácia strabizmu. Pri pretrvávajúcej retrakcii mihalnice v inaktívnom štádiu ochorenia je indikovaná chirurgická úprava mihalnice (blefaroplastika, tarzorrhia).

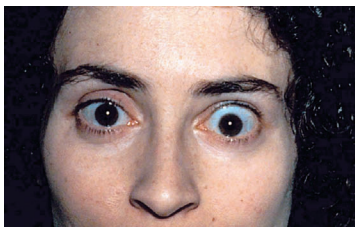
Dekompresia orbity

Výkony sú indikované len u ťažkých foriem s neuropatiou optiku v rámci priebehu edematóznej formy endokrinnnej orbitopatie. Hlavnou indikáciou je zachovanie zraku, nie kozmetické hľadisko ! Pri dekompresii sa po resekcii orbitálnej steny opatrne odstraňuje čo najväčšie množstvo orbitálneho tuku. Zmenšením obsahu orbitálneho tuku, ktorý je tmavší a tuhší ako normálny orbitálny tuk, ale aj zväčšením objemu orbity resekciou stien, dochádza k zmenšeniu a rozloženiu orbitálneho obsahu a tým k zníženiu intraorbitálneho tlaku. Včasnú uskutočnenie je často zrak zachraňujúcim postupom. Vždy je potrebné CT vyšetrenie orbít, ultrasonografia, resp. dopplerovská sonografia orbít.

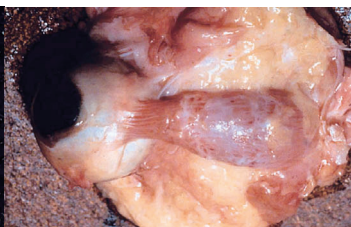
Rádioterapia

Podobne ako kortikoidná terapia aj rádioterapia sa využíva u pacientov s aktívnym infiltratívnym štádiom endokrinnnej orbitopatie. Zaviedla sa už

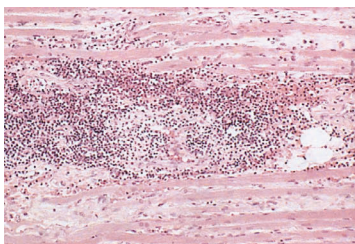
v r. 1930. Retrobulbárny priestor je ožiarený 4-6 MV na lineárnom urýchľovači, predpísaná celková dávka ožiarovania je 20 Gy, podáva sa frakcionovane v jednotlivých dávkach po 2 Gy denne. Zlepšenie stavu nastáva najskôr mesiac po ukončení rádioterapie a najlepšie výsledky sa dosahujú u pacientov v prvom polroku od nástupu príznakov orbitopatie. K možným nežiadúcim účinkom patrí vznik katarakty, avšak riziko je veľmi nízke. Radiačná retinopatia je vzhľadom na nízku dávku žiarenia neobvyklá. Rádioterapia sa môže použiť samostatne, ale častejšie a úspešnejšie je vzájomné kombinovanie kortikoterapie a rádioterapie.



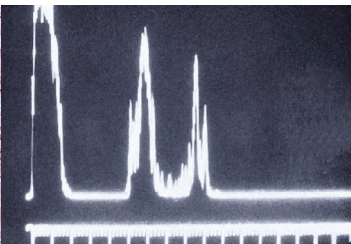
Obr. 1. Exoftalmus pri endokrinnej orbitopatii, retrakcia ľavej hornej mihalnice



Obr. 2. Stav po exenterácii orbity, výrazné zhrubnutie extraokulárneho priameho svalu



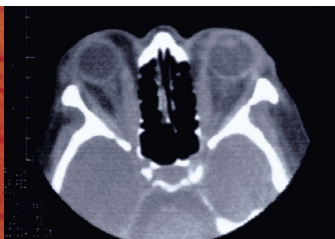
Obr. 3. Histologické vyšetrenie – zápalová infiltrácia svalových vlákien lymfocyty, plazmatické bunky (HE 400x)



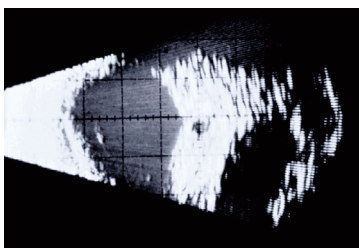
Obr. 4. Ultrazvukový obraz
A scan (lineárne zobrazenie)



Obr. 5. Obráz pri edéme terča zrakového nervu pri optickej neuropatii



Obr. 6. CT orbít pri oftalmopatii zhrubnutie m. rectus nasalis



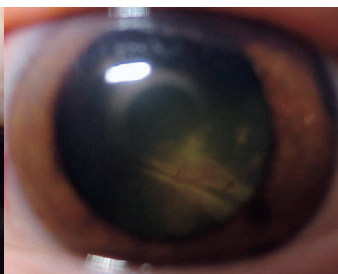
Obr. 7. Ultrazvukové zobrazenie orbity – B scan



Obr. 8. Pacientka 12 rokov po liečbe rádiojódom



Obr. 9. Metastáza karcinómu štítnej žľazy do sietnice



Obr. 10. Detail elevovanej sietnice s infiltráciou – odlúpená sietnica sa nachádza prakticky za šošovkou

Nádory štítnej žľazy

Metastáza karcinómu štítnej žľazy je často v prvej fáze považovaná za primárnu amóciu sietnice, infiltrácie retiny v priebehu niekoľkých dní sú ale typické. Indikovaná je rádioterapia (brachyterapia, napríklad Ru¹⁰⁶ žiarič, lineárny urýchľovač). Výsledky sú veľmi uspokojivé, napriek tomu, že bilaterálny výskyt metastáz nie je zriedkavosťou, celková liečba, chemoterapia a iné postupy, je indikovaná v súčinnosti oftalmológa a onkológa.

Literatúra

1. Bahn, R., Heufelder, A.: Mechanisms of disease: pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. N Engl J Med. 1993; 329: 1468-75
2. Bartley, G., Gorman, C.: Diagnostic criteria for Graves' ophthalmopathy. Am J Ophthalmol., 1995; 119: 792-795
3. Ferková, S.: Diagnostika a liečba endokrinnej orbitopatie. Lekárske listy, máj 2003, str. 8-11
4. Liu, D., Feldon, S.: Thyroid ophthalmopathy. Ophthalmol Clin North Am., 1992;5: 597-622
5. Otradovec, J.: Choroby očné. Avicenum, 1986, 306s.
6. Trokel, S., Jakobiec, F.: Correlation of CT scanning and pathologic features of ophthalmic Graves' disease. Ophthalmology, 1981; 88: 553-64
7. Tumbridge, W., Evered, D., Hall, R. Et al.: The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. Clin Endocrinol. Oxford., 1977; 7: 481-493

História operácií na štítnej žľaze podrobnejšie

Moravec

Podľa Beckera (1977) je viac ako 3500 rokov známe, že u časti obyvateľstva sa na prednej strane krku vytvára vyklenutie, ktoré mohlo dosahovať rôznych rozmerov a spôsobovať aj dýchacie obtiaže. Galen (129-199) ten útvar považoval za herniu hrtanu. Aj označenie tohto útvaru sa časom menilo. Latinský termín „tumidum guttur – „vzduté hrdlo“. Neskôr Francúzi označovali tento útvar „goiter“, prevzali ho neskôr aj Angličania a platí dodnes a znamená zväčšenie štítnej žľazy. Postupom času si ho osvojila celá Európa.

Prvý anatomický popis sa datuje od čias G. Gassieho (Padua, 1601). Až r. 1620 Fabricius z Aquapendente toto vyklenutie považoval, že ho spôsobuje štítna žľaza (glandula thyreoidea), keďže má vzťah k štítnej chrupavke. Tomas Warton v polovici 17. storočia, ako aj mnohí ďalší, že je to žľaza, ktorá akoby pôsobila v odvodňovaní a ohrievaní hrtanu, resp. že je ozdobou ženského krku. Ojedinelý nebol ani názor, že táto žľaza je nárazníkom medzi srdcom a mozgom. Pravdivá funkcia štítnej žľazy bola poznaná až koncom 19. storočia, keď G.R. Muray (1865-1937) použil úspešne extrakt štítnej žľazy k doliečeniu myxedému. Vyvodil z toho, že ide o žľazu s vnútornou sekréciou. Je veľmi významná a pozoruhodná, že v roku 1891 Glen zistil, že tetania vznikla následkom odstránenia prístútnych teliesok.

C.H.Parry (1825) podal ako prvý popis tyreotoxikózy. Neskôršie R.J.Graves a K.A. von Basedow z Mersenburgu (1840) dospeli k názoru, že zvýšená aktivita štítnej žľazy pôsobí na srdcovú činnosť, na nervový systém a vedie k typickým očným príznakom.

Udáva sa, že to bol Galen, ktorý sa ako prvý pokúsil operovať štítnu žľazu. Prvú úspešnú tyreoidektómiu urobil v roku 1791 Desault v Paríži. V tomto období mortalita bola veľmi vysoká. Príčinou bolo najmä krvácanie – mortalita až 40 %.

Žiada sa zdôrazniť, že dvaja Langenbeckovi žiaci T. Billroth (1829-1894) a T. Kocher (1841-1917) zaviedli v chirurgii štítnej žľazy nové princípy, nové operačné metódy a princíp antisepsy, ktoré boli ako epochálne objavy v tejto dobe zavedené Listerom. Znamenalo to aj zníženie mortality po operácii štítnej žľazy. Kocher sa intenzívne venoval aj problematike techniky operácie na štítnej žľaze. Ako prístupovú cestu používal najskôr pozdĺžnu incíziu, neskôr zaviedol

priečny, kolárny rez. Označuje sa ako límcový rez. Pripúšťa sa, že snád' ako prvý popísal na obojstrannej tyreoidectómii syndróm, ktorý označil „kachexia stupipriva“, ktorý bol charakterizovaný ako myxedém alebo ťažká hypotyreóza. Kocher dal podnet aj k operáciám pri Gravesovej-Basedowovej chorobe. Žiada sa spomenúť meno E.Alberta (1841-1900), ktorý sa hrdó hlásil k českej národnosti. Z histórie sa dozvedáme, že v rozvoji chirurgie štítnej žľazy sa americkí chirurgovia v USA v zrovnaní s Európou opozdili. K zakladateľom chirurgie štítnej žľazy v USA patril W. Halsted (1852-1922). Na začiatku 20. storočia americkí chirurgovia dobehli deficit v počte operácií na štítnej žľaze v Európe. Mimoriadny význam malo aj zavedenie jódovej prípravy k operácii na štítnej žľaze, ktorý navrhol a úspešne vyskúšal Plummer v roku 1923. Z úspešných chirurgov, ktorí sa venovali operáciám na štítnej žľaze v USA : G.W.Crile (1864-1943), F.H.Laheya (1880-1953)) a mnohí ďalší. V Rusku ako prvý vykonal úspešnú operáciu na štítnej žľaze O.V. Nikolajev, on uvádza, že to bol Pirogov v roku 1847, ďalej Mislavskij v roku 1850 ako ďalší Bobrov, Razumovský a mnohí ďalší. O rozpracovanie operačnej liečby na štítnej žľaze v Čechách sa najmä E.Polák a ďalší ako Nahodil, Němec, Zeman a iní (Nahodil a spol., 1989, s.199). Ako uvádza v monografii Všeobecná a klinická endokrinológia (2004) B.Lichardus a P.Langer, jedným z nestorov klinickej endokrinológie bol Dionýz Oravec z I.intérnej kliniky FN LF UK, ktorý už v roku 1948 založil a viac ako 3 desaťročia viedol napriek organizačným peripetiám a politickej nemilosti Endokrinologickú poradňu v Bratislave a bol vynikajúcim odborníkom najmä na diagnostiku a terapiu ochorení štítnej žľazy a hypotalamohypofyzárneho systému. V otázkach chirurgickej terapie ochorení štítnej žľazy spolupracoval s R. Moravcom z I.chirurgickej kliniky LF UK, ktorá napokon bola vedúcou v tejto disciplíne už od čias Konštatnína Čárského. Aj na Slovensku bolo niekoľko pracovísk, ktoré sa zaoberali chirurgiou štítnej žľazy. (A.Kreze, P.Langer, I.Klimeš, L.Stárka, J.Payer, J.Michálek a spol., 2004, s.910)

Chirurgia štítnej žľazy v minulosti

Ako vyplýva z histórie, bol to Galen, ktorý sa ako prvý pokúsil operovať štítnu žľazu. Avšak ako prvý úspešnú tyreoidectómiu urobil v roku 1791 Desault v Paríži. Pre dobrý prístup k štítnej žľaze a to najmä u retrosternálnych strúm, bolo potrebné, aby pacient mal hlavu pokiaľ je možné flektovanú dorzálné. Uloženie pacienta v polohe v leže je menším rizikom vzduchovej embólie. Sami sme však ukladali

pacienta do polohy v polosede, preto túto okolnosť nevieme posúdiť. Vzduchovú embóliu sme zažili jediný krát, keď sme operovali recidivujúcu malígnu strumu. Rozsah operačného výkonu je v mnohom závislý od toho, či ide o benigný alebo malígny proces na štítnej žľaze.

Jednotlivé výkony na štítnej žľaze podľa rozsahu resekcie množstva parenchýmu delíme na :

- resekcia isthmu
- enukleácia adenómu, resp. cysty
- exstirpácia pyramídálneho laloku
- resekcia malého úseku laloku
- subtotálna resekcia
- totálna tyreoidektómia
- a doplnujúce výkony podľa potreby

Vo voľbe anestézie nebol jednotný postup. Prvoradou bolo, že lokálna anestéza mala viac zástancov ako celková. Výhodou bolo aj to, že počas operácie bolo možné s pacientom komunikovať a kontrolovať hlas, najmä po naložení ligatúry v mieste kadiaľ n. recurrens prebiehal a ligatúru uvoľniť, v prípade zachytenia nervu recurrens (Borgstroem, S., 1956). Po zavedení celkovej anestézy sa objavili návrhy vypreparovať obidva rekurenty a tak ich uchrániť pred poškodením.

Lokálna anestéza má svoje úskalia. Sami sme to taktiež pozorovali (Polák, E., 1966). Omaník, Š., (1955) doporučoval pri lokálnej anestézii akési aseptické usporiadanie masky, vloženie trubičiek. Spočívalo v tom, že nemocný behom operácie dýcha kyslík pomocou trubičiek a ich pomocou sa odsávajú aj výdychové plyny. Pri operácii si môže nemocný sám aplikovať ľahkú narkózu rajským plynom. Akonáhle však táto dosiahne určitej hĺbky – ochabnutie svalstva prestane automatický prívod rajskeho plynu a nemocný dýcha len kyslík. Sami sme však tento spôsob nepoužili.

Kožné incízie ani v minulosti nerobili všetci chirurgovia rovnako. Najpoužívanější je tzv. límcový rez Kocherov. Robí sa oblúkovite a v niektorej kožnej riaske. Bolo potrebné, aby rez bol symetrický a jazva po odstránení bola lokalizovaná nižšie než pôvodná incízia. Doporučovala sa incízia v spojnici o sternoklavikulárnych zhyboch. Ak bola jazva uložená vyššie, tak sa neraz priatelia dozvedali u pacienta, či chcel spáchať „samovraždu“?

Kombináciu torakotómie s krčnou incíziou sme robili len vzácné. Bolo to u strúm v zadnom mediastíne. Aj Polák a Brumlík tak urobili len dvakrát (1936).

Pri kožnej incízii na krku pretíname najskôr platysmu. Krvácanie musíme veľmi dôkladne zastavovať už na začiatku operácie. Následne pretínanie si vyžaduje pozornosť, keďže žily krčné môžu byť uložené niekedy aj vo fascii. K pretínaniu krčných svalov sa rôzni chirurgovia stavali rozdielne. Aj k preťatiu mm. sternothyreoidei sa stanoviská chirurgov rozchádzali.

U strúm intrathorakálnych, retrosternálnych bolo niekedy potrebné strumu luxovať do operačnej rany.

Dôležité bolo aj rozhodnutie, či najskôr operovať na pravom či na ľavom laloku. U asymetrických strúm sme najskôr spravidla preparovali lalok väčší.

Bolo obdobie, že krvácajúce rany boli ošetrované peánmi, takže operačné pole bolo prekryté množstvom peánov a následným ukladaním ligatúr na cievy. Skĺznutie peánu a neraz aj masívnejšie krvácanie narobili operačnému tímu nemalé starosti. Čoskoro sme však tento spôsob hemostázy opustili a ligatúry nakladali postupne po naložení peánu. Zásadne dôležitou otázkou bolo aj rozhodnutie, či istmus má alebo nemá byť preťatý. Pokiaľ istmus nebol veľmi objemný, pretínali sme ho medzi dvomi pevnými ligáturami.

Po uvoľnení horného pólu a preťatí istmu bolo dôležité, ako ošetriť dolný pól žľazy. Násilné luxovanie dolného pólu do operačnej rany bolo nebezpečné najmä pre aspiráciu vzduchu do žily. Takéto vchlípnutie vzduchu – zvuk mlynského kola, znamenalo až smrteľnú komplikáciu. Aj zámena a. thyreoidea inferior s a. vertebralis alebo aj s a. carotis, poranenie sympatiku zanechávali Claude Bernard Hornerov syndróm. Vznikol pri nešetrnej operácii na štítnej žľaze.

Niektorí chirurgovia doporučovali pri plošnej úprave pahýlu zachytiť ho svorkami (Polák, E., 1966). Ani v otázke aký má byť ponechaný pahýľ štítnej žľazy nebolo jednotného názoru ani medzi chirurgami. Pochopiteľné, že bol rozdiel medzi strumou toxickou, aby nemohol spôsobiť recidívu toxikózy, ale na druhej strane aby nedošlo k ťažkej hypotyreóze. Ujednotil sa názor, že ponechaný zvyšok parenchýmu štítnej žľazy má byť 2-5 gramov parenchýmu. Čím bola struma toxickejšia, tým menší bol pahýľ ponechaný.

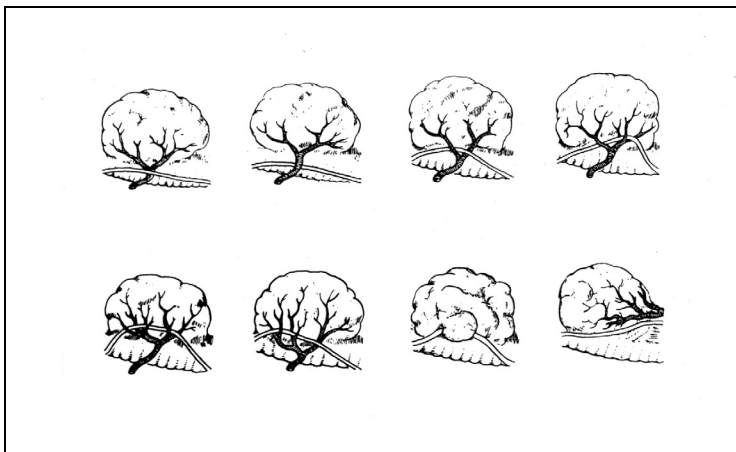
Po ukončení operácie zavádzali niektorí chirurgovia drenáž – sklenený drén, resp. neskoršie Redonov drén na 24 hodín, čo umožňovalo kontrolu hemostázy prípadne revíziu operačného poľa.

Operačný postup a rozsah operačného výkonu na štítnej žľaze.

Rozsah operačného výkonu v minulosti ale aj v súčasnosti je daný predovšetkým patologicko-anatomickým substrátom, či ide o benígny alebo malígny proces. Ak bolo zistené, že ide o sebemenší malígny proces, bola to indikácia k totálnej strumektómii. Podobne aj rozsiahle funkčné poruchy alebo difúzne nezvladnuteľné procesy liečbou konzervatívnou boli indikované na strumektómiu.

Pri benigných ohraničených procesoch bolo možné vykonať aj menší, ohraničený operačný výkon. A to :

- resekciu istmu
- enukleáciu adenómu, cysty
- exstirpáciu pyramidálneho laloku
- resekcia ohraničeného, malého úseku postihnutého laloku
- subtotalnú resekciu, odstránenie časti žľazy
- totálnu tyreoidektómiu
- v niektorých prípadoch bolo nutné urobiť aj rozšírené, prídátne výkony.

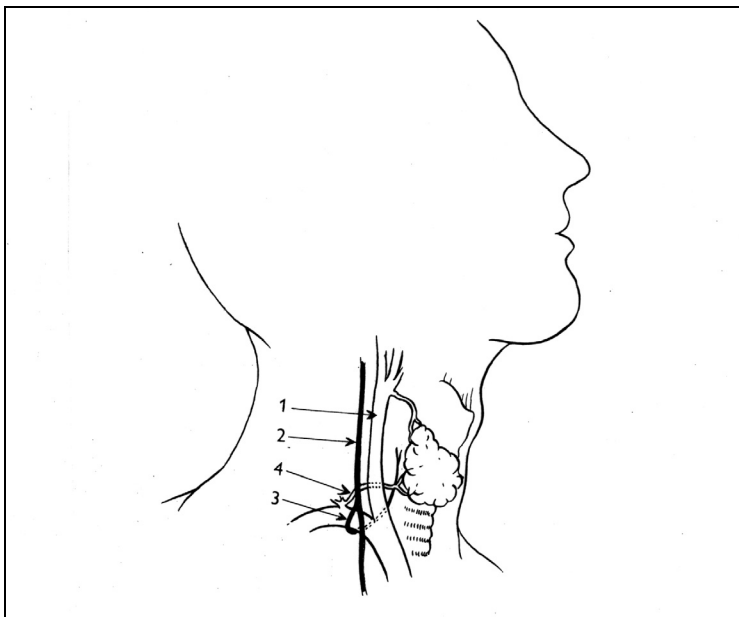


Obr.1 Varianty nervus recurrens vo vzťahu k a.thyreoidea inferior vpravo

V podstatnej miere bolo potrebné rešpektovať a myslieť na ich nestabilitu. V hornom rade schématu na prvej schéme je uložený laterálne od artérie, na druhej schéme je uložený nervus recurrens mediálne od artérie, na ďalšom medzi vetvami artérie a na poslednom schémate je nervus recurrens medzi vetvami druhého radu artérie, pri

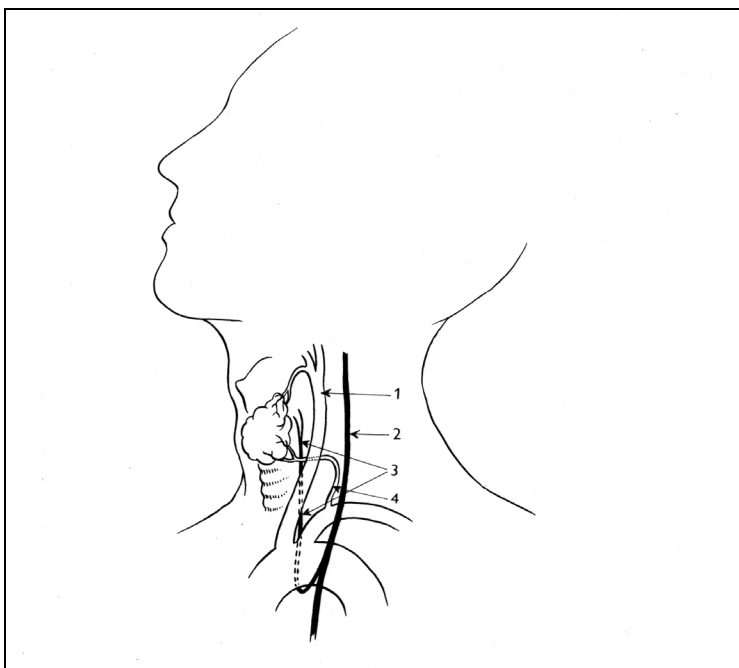
dolnom pole štítnej žľazy. V dolnom rade je naznačený priebeh recurentu medzi niekoľkými vetvami druhého radu ako aj tzv. tunelový priebeh recurrentu, pozdĺž puzdra štítnej žľazy.

Variabilita priebehu nervus recurrens je omnoho väčšia. Chirurg musel v minulosti ale aj v súčasnosti myslieť a sústredene sa neraz s preparáciou popasovať, aby neresekoval zvrtný nerv.



Obr.2 Priebeh pravostranného n. laryngeus recurrens :

1. a.carotis communis l. dx (pravá)
2. nervus vagus pravý (l.dx.)
3. n.recurrens prebiehajúci oblúkovo pod a.subclavia l.dx.
4. a.thyreoidea inferior l.dx.



Obr.3 Priebeh ľavostranného n. laryngeus recurrens :

1. a.carotis communis ľ.sin., 2. nervus vagus
3. n. recurrens (po odstúpení z vagu s vytvorením oblúku pod aortou už vo svojom priebehu v sulcus tracheoesophagealis)
4. a.thyroidea lat.sin

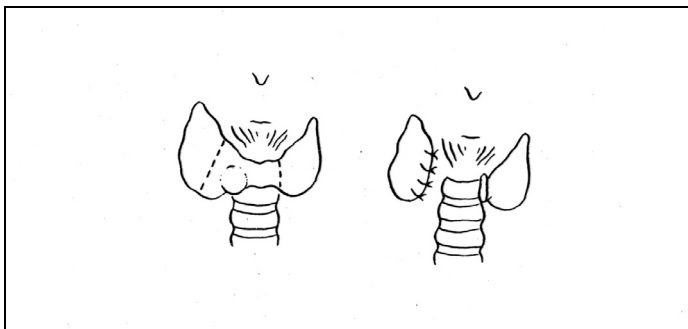
Ako je znázornené na obr. 4, resekcia istmu s adenómom spočíva v uvoľnení istmickej časti žľazy od okolitých štruktúr, od priedušnice s tým, že istmus sa pretína na hranici obidvoch lalokov štítnej žľazy a odstraňuje sa. Obidva laloky sa potom následne ošetrujú sutúrou v mieste ich disekcie, preťatia. Ak išlo o úzky istmus, postačila ligatúra na obidvoch stranách istmu. Väčšinou ale istmus bol dosť široký, so značnou vaskularizáciou preto bolo potrebné urobiť dostatočný prístup, ktorý umožňoval vykonať aj dostatočnú palpáciu celého predného povrchu štítnej žľazy.

Indikácia resekcie istmu :

1. solitárny adenóm – už pred operáciou a najmä počas operácie sme museli byť presvedčení, že ide o benígny, eufunkčný adenóm.

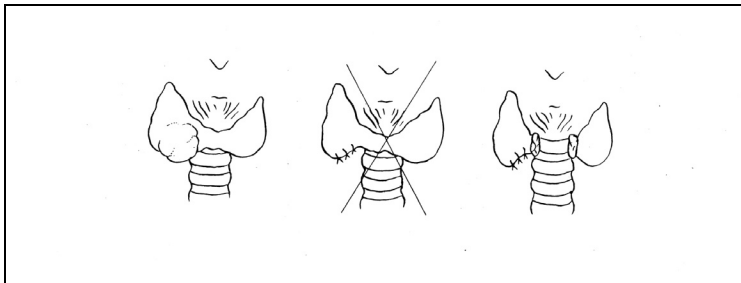
Chybou bolo, keď sa operatér uspokojil, že operácia je dostatočná a ponechal ďalší adenóm v štítnej žľaze.

2. Pri inoperabilnom zhubnom nádore, ktorý robil útlak priedušnice, aby sa aspoň sčasti zmiernili potiaže chorého, nasledovala obvykle aktinoterapia.

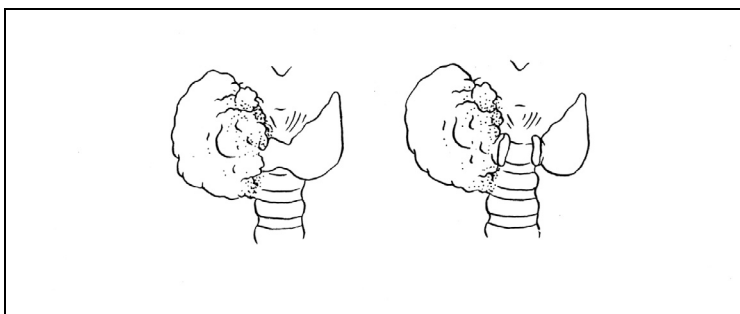


Obr. 4. Schematické znázornenie resekcie istmu štítnej žľazy s adenómom

V nejednom prípade sme zistili, že nádor prerastal do priedušnice, pažeráka, alebo jeho vzťah k veľkým cievam bol neriešiteľný.

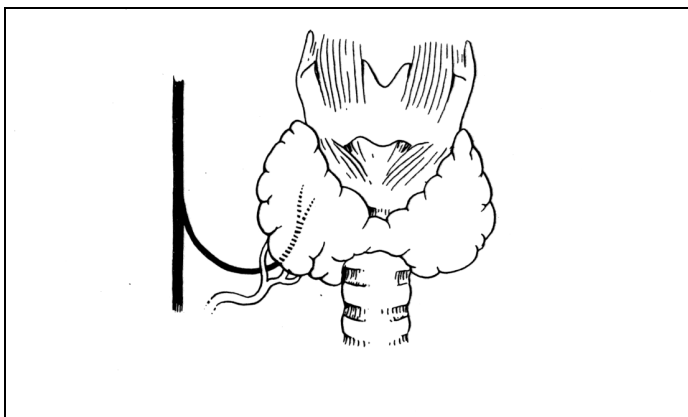


Na obr. 5, resekcia paraisthmického adenómu. Ponechať istmus je nevhodné. Vhodnejšie je istmus prerušiť, je to užitočnejšie.

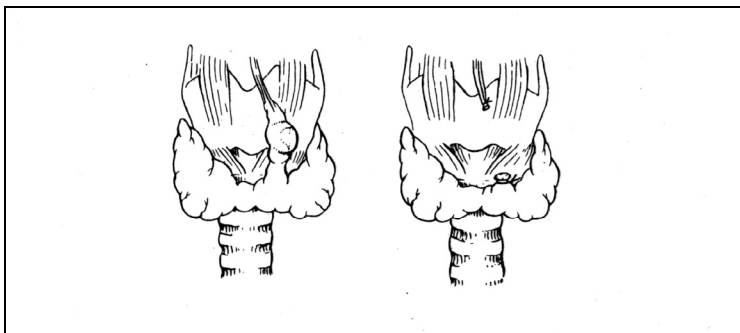


Na obr. 6 je schéma resekcie istmu pri inoperabilnom nádore.

Ak podmienky pri inoperabilnom nádore dovolili, pretínali sme istmus medzi dvoma ligatúrami, uvoľňovali obidve jeho strany, resekovali čo najväčší jeho úsek a okraje oboch resekovaných lalokov prešli, naložili hemostatický, spoľahlivý steh. Pri tomto výkone nebola nutná ihneď tracheostómia. Ako primárny výkon sme to indikovali vtedy, ak nebola možná dostatočná resekcia a boli sme presvedčení, že za krátky čas bude potrebné urobiť aj tracheostómiu.



Obr.7 Schéma anomálne prebiehajúceho nervus laryngeus non recurrens. Vychádza z nervus vagus a vo výške štítnej žľazy sa otáča priamo k laryngu, často pozdĺž priebehu kmeňa dolnej štítnej tepny.



Obr.8 Exstirpácia pyramídálneho laloku s adenómom

Levitt (1954) poukazuje na možné komplikácie pri operácii na štítnej žľaze a zhrňuje ich nasledovne : utržnutie horného pólu štítnej žľazy, ak je tento adherentný, adherentnú v. jugularis int., mnohopočetné bočné žily alebo ich krátky priebeh, poškodenie n. recurrens a n. laryngeus sup., poranenie pažeráka, priedušnice, krvácanie, vybratie prištítnych teliesok, retrosternálny rast strumy, na atypický priebeh a. thyreoidea pri retrosternálnej strume, načo upozorňuje aj Matejiček (1952), poranenie n. vagus, a v neposlednom rade aj na atypický priebeh a. thyreoidea inferior. Ako je zrejmé z prehľadu možností komplikácií a úskalí pri operáciách na štítnej žľaze je ich dostatok. Vzduchová embólia, pooperačné krvácanie s veľkými stratami krvi ale aj vytvorený hematóm, ktorý komprimuje tracheu sú varovné komplikácie. Smrť môže nastať aj vagovým reflexom už po niekoľkých minútach vzniklého hematómu. Chrenko (1957) vo svojej práci analyzuje problémy, keď struma je uložená v zadnom mediastíne. Z hľadiska chirurgickej diagnózy a stupňa poškodenia návratného stavu je dôležité rozpoznať jednotlivé fázy obrny vzhľadom na ich príčiny. Tieto si zasluhujú pozornosť pre rôzne terapeutické možnosti. Ich starostlivosť sa vyžaduje pri porušenej funkcii hlasiviek na základe reverzibilných zmien (pooperačný hematóm, toxicko-infekčné a idiopatické obrny) následkom edému nervového púzdra a kompresie nervu, i pri vyhasnutí funkcie na podklade ireverzibilných zmien, napríklad pri prerušení nervu a pri procesoch, ktoré komprimujú nerv permanentne (nádor, aneuryzma).

Pri prvej skupine prichádza do úvahy okrem včasnej foniatrickej rehabilitačnej liečby liečba kortikoidmi, antibiotikami, doplnená neurotropnými vitamínmi B1, B6, B12, antialergikami

a neskôr (od 5. dňa po obrne) galvanizáciou. Foniatrickú liečbu sme začínali po 6. týždňoch od vzniku obrny. Inak nastáva atrofia hlasivky. Ak chceme dosiahnuť túto intralaryngickú kompenzáciu /spravidla od 2. až 4. týždňa/, musíme trvale cvičiť reč. Hlasový pokoj je kontraindikovaný. Pri druhej skupine prichádzajú do úvahy navyše chirurgické výkony, ktoré rozširujú hlasivkovú štrbinu. V minulosti sa úspešne podarilo aj suturovať návratný nerv (Doyle, P. a spol. 1967). Mounier – Kuhn a spol. (1968) po experimentoch na psoch vyslovili nádej, že sa neurosutúra dá urobiť aj u človeka. Napriek úspešným pokusom na psoch sa vo výskume nepokračovalo a tak naďalej zostali metódou voľby operácie, ktoré rozširujú hlasivkovú štrbinu. (Kuniak, B., Moravec, R., Krahulec, I., 1975). Podľa štatistík sa v minulosti obrna n.recurrans vyskytovala od 0,3 do 9,4%. Pri opakovaných strumektómiách boli obrny ešte častejšie, udávalo sa, že až 15-30 % . Nazdávame sa, že toto percentuálne rozpätie súvisí aj so značnou variabilitou extralaryngeálneho segmentu návratného nervu, ako aj s rozličnými topograficko-anatomickými vzťahmi k púzdru štítnej žľazy a k arteria thyroidea inferior. (Kuniak, B., Moravec, R., Krahulec, I., 1975).

Aj keď sa zdá, že strúm ubúda a na chirurgických pracoviskách počet výkonov na štítnej žľaze klesá, čo potvrdzuje aj skutočnosť, že nie je možné vyhodnotiť klinický materiál v takom rozsahu ako to urobil Polák (1966), jednako prichádzajú na klinické pracoviská pacienti so strumou, ktorá je neraz skúškou chirurgickej taktiky, techniky a výsledkom účinnej spolupráce chirurga s endokrinológom a otolaryngológom.

Diagnostika, predoperačná príprava, pooperačné doliečovanie a najmä predoperačné histologické vyšetrenie, môže v podstatnej miere ovplyvniť rozhodnutie chirurga, či robiť STE totálnu, parciálnu. (Moravec a spol., 1972, Crile a HWk., 1973), Oravec a spol. 1974).

Aj keď klinicky, röntgenologicky a laryngoskopicky sú pacienti pred operáciou vyšetrení, sú možné prekvapenia najmä vo vzťahu strumy k arteria carotis, ktorá je v niektorých prípadoch dislokovaná dopredu a premoštuje štítnu žľazu ako struna na kobylke huslí. Ak by sa na túto možnosť nemyslelo, pri operácii by mohlo dôjsť k traumatickej lézii karotídy s následným masívnym krvácaním a s vážnymi komplikáciami, ba až život pacienta ohrozujúcimi. V minulosti sme používali ako už bolo uvedené rôzne spôsoby drenáže po operácii. Sklenený drén, Redonov drén, ktorý vymenil sklenený drén a ktorý odsával krv podtlakom z operačného poľa. Treba však spomenúť, že pri

odstraňovaní R-drénu povytiahnutím môže dôjsť k stiahnutiu voľnejšej ligatúry alebo koagula s následným krvácaním. (Moravec, R. a spol., 1975). Jednako ešte niekoľko poznámok k nesprávnemu používaniu termínu „paréza rekurentu“. Tento názov nevysvetľuje mechanizmus jej vzniku. Správnejšie sú zovšeobecnené definície obrny hlasiviek alebo obrny hrtanu s presným opisom postavenia hlasiviek. (Moravec, R. a spol., 1975).

Obrny hrtanu diferencujeme na tonické, pri ktorých je hlasivka v paramediálnej polohe a na chabé, pri ktorých je hlasivka v intermediálnej polohe. Pri paramediálnej polohe zostáva napnutá hlasivka bezprostredne v strednej línii. Pri intermediálnej polohe zostáva medzi fonačným a respiračným postavením. Okrem toho pri chabej obrne hlasivka je zdanlivo skrátená a arytenoidná chrupavka prečnieva do lúmenu hrtanu. V akútnej fáze je atónia a neskôr je hlas silne chriplavý. Pritom respirácia tak pri jednostrannej ako aj obojstrannej obrne je dobrá. Naproti tomu pri tonickej obrne je hlasivka napnutá v paramediálnom alebo v mediálnom postavení. Zatiaľ čo pri respirácii je ochrnutá hlasivka nižšie, pri fonácii sa niveau hlasiviek vyrovnáva. Hlasivka nie je kratšia a takisto krehlovitá chrupavka nie je naklonená do lúmenu laryngu, ale je iba nepatrne posunutá mediálne. Hlas je iba v akútnej fáze chriplavý, neskôr takmer jasný. Respirácia u jednostrannej tonickej obrny je dobrá, u obojstrannej je dyspnoe. Laryngoskopické vyšetrenie sa odporúča doplniť i stroboskopickým vyšetrením. Zisťujeme tým pasívnu kmitovú amplitúdu hlasiviek, ktorá je u tonickej obrny menšia a u chabej obrny väčšia. Klinické skúsenosti potvrdzujú, že tonická obrna prechádza častejšie v chabú. Moser (1971) poukázal, že je tomu tak aj naopak. Napriek početným štúdiám, je o tejto problematike iba množstvo teórií. Všeobecne sa predpokladá väčšia citlivosť abduktorov. Preto v počiatočných fázach poruchy inervácie sú hlasivky v paramediálnej polohe. Neskôr zväčšovaním poruchy nervu a pri ochrnutí n. laryngeus superior, sa dostávajú do intermediálnej polohy. Kiml (1972) uvádza, že pri prerušení nervu sa úplne stráca elektrická aktivita svalových vlákien iba na 15-20 dní. Potom sa objavia spontánne akčné potenciály v krátkom intervale, v trvaní 0,5-3 msec. o nízkom napätí 50-200 mikroV. Pri nepatrnej, čiastočnej paréze n. laryngeus recurrens dochádza najprv k obmedzeniu abdučného pohybu pri normálnej abdukcii hlasiviek. A narastaním parézy nervu sa abdučný pohyb v porovnaní s addukciou obmedzuje a ak sa porucha vodivosti stupňuje, postupne vymizne akýkoľvek abdučný pohyb (tonická obrna) a začína sa obmedzovať aj addukčný pohyb, až sa

hlasivka dostane do intermediálneho postavenia (chabá obrna). Z hľadiska chirurgickej diagnózy a stupňa poškodenia n.laryngeus recurrens je dôležité rozpoznať jednotlivé fázy parézy, a to od počínajúcej parézy, až po kompletnú. Prispeje to k včasnej indikácii strumektómie, prípadne k presnému posúdeniu pooperačných obŕn návratného nervu. Aj keď v minulosti niektorí chirurgovia úspešne suturovali prerušený n. laryngeus recurrens, týmto smerom sa nepokračovalo (Doyle a spol., 1967).

Z klinickej praxe ako aj z literatúry je známe, že veľmi ťažké tyreotoxikózy sa ani po komplexnej predoperačnej príprave nepodariť uviesť do optimálneho predoperačného stavu.

Predoperačná príprava je ťažká najmä pri kombinácii tyreotoxikózy s cukrovkou. V takýchto prípadoch metabolický terén je pozmenený dvomi chorobnými procesmi, ba často aj vyšším vekom pacienta. V nedávnej minulosti sme zdôrazňovali, že výskyt prekrízy a tyreotoxikkej krízy je nepatrný a predoperačná príprava, doliečovanie je už aj v dávnejšej minulosti doplnené, ako napr. veľmi užitočné bolo podávanie beta-blokátorov, aj keď vývoj predoperačnej prípravy je viac ako 80-ročný, je otázkou, či aj dnes je už dokončený. Jednako v tak významnej kapitole, odporúčame preštudovať si kapitoly o funkčnosti štítnej žľazy v obsiahlej monografii Všeobecná a klinická endokrinológia, ktorá vyšla v roku 2004 a je uvedená v literatúre. Nami prezentované skromné skúsenosti sú už však z dávnejšej minulosti. Súčasnosť je už obohatená o mnohé, významné poznatky aj z klinických skúseností.

K problematike opakovane recidivujúcich nodózných strúm

Recidíva nodózneho strumy po subtotálnej strumektómii je ešte i dnes terapeutickým problémom a najmä opätovná recidíva strumy predstavuje komplex neobjasnených otázok a vzťahov. Preto i pri náležitej terapeutickej snahe sa často nepodariť zabrániť recidíve strumy po chirurgickom výkone na štítnej žľaze. Analýza väčšieho klinického materiálu operovaných pacientov pre eufunkčnú či toxickú strumu ukázala, že frekvencia recidívy uzlovitej strumy sa pohybuje okolo 9,6 %, čo je v zhode aj s údajmi literatúry (Čársky a spol., 1957; Oravec a spol. 1972). Výskyt opakovanej recidívy uzlovitej strumy po strumektómii v pahýle strumy alebo aktivácia doteraz nemého dystopického tkaniva štítnej žľazy jednoznačne svedčí pre intenzívnu tyreotropnú stimuláciu ponechaného funkčného parenchýmu žľazy.

V našom pojednaní sa zameriavame na problém opakovanej recidívy nodóznej strumy – po dvoch či troch operáciách – v snahe objasniť niektoré patogenetické faktory, vedúce k opätovnej recidíve.

Tabuľka: Patogenetické faktory vedúce k recidíve nodóznej strumy

1. Vonkajšie	- jódová karencia, strumigény potravy
2. Vnúťorné	- nedostatok jodidu v krvi, nedostatok T ₄ resp. T ₃ v krvi
3. Hormonálna dysregulácia	- puberta, gravidita, klimaktérium
4. Enzymopatia	- vrodená
5. Autoagresívny proces	- imunné strumitídy

Funkcia štítnej žľazy je zabezpečená regulačným okruhom hypotalamus-hypofýza-štítna žľaza na strane jednej a hladinou hormónov štítnej žľazy na periférii v tkanivách a aktuálnou potrebou týchto hormónov za najrôznejších životných situácií na strane druhej. Produkcia hormónov štítnej žľazy bude ovládaná faktormi „zhora“, teda z hypotalamu, v ktorom je jeho tzv. hypofýzeotropnej oblasti secernovaný neurosekrét, nazvaný TRH (tyreotropný releasing hormone – tripeptid – dnes už synteticky vyrobený), ktorý stimuluje adenohypofýzu k zvýšenej produkcii TSH (tyreotropného hormónu) a ten zas stimuluje štítnu žľazu jednak k zvýšenej produkcii hormónov štítnej žľazy a jednak vyvoláva jej rast, prípadne i uzlovatenie. K takejto kompenzačnej odpovedi dôjde kedykoľvek, keď štítna žľaza neprodukuje dostatočné množstvo hormónov a nekryje aktuálne potreby hormónov na úrovni tkanív. Inými slovami, znížená hladina hormónov štítnej žľazy na periférii, podmieňuje odbrzdzenie vyšších centier hypotalamu i adenohypofýzy mechanizmom negatívnej spätnej väzby (obr.) (Fuchsig a Keminger, 1967).

Príčiny nedostatku tvorby hormónov sú :

- 1.vonkajšie – v oblasti endemickej strumy: jódová karencia v potrave i vo vode, ale aj strumigény obsiahnuté v niektorých potravinách, najmä v zelenine z rodu Brassica (kapusta, kel a pod.), prípadne i niektoré zlúčeniny síry (thiodyanáty), ale aj niektoré lieky z rodu sulfonamidov;
2. vnúťorné - ako nedostatok jodidu v krvi, nedostatok thyroxínu a jodothyroninu, predovšetkým voľne v krvi kolujúceho;

3. hormonálna dysregulácia - predovšetkým v kritických obdobiach ako puberta, gravidita, klimaktérium, ale aj nadmerný stres – operácia a pod.
4. vrodená enzymopatia - s následnou porušenou hormonogenezou
5. autoagresívny proces - napríklad pri Haschimotovej strumitíde.

Recidivujúca struma môže byť lokalizovaná na jeden (A vpravo, B vľavo), alebo na oboch stranách, alebo recidivuje v oblasti istmu, môže byť však aj dystopická (obr.4) (Schwarz, 1970). K recidívam dochádza v rôznom časovom intervale, niekedy už niekoľko týždňov po strumektómii u iných až po mesiacech, prípadne rokoch, zvyčajne v koincidencii s kritickým obdobím, ktoré sa vyznačuje aj hormonálnou dysreguláciou. Naša pacientka V.K. bola napríklad strumektovaná trikrát a to ako 12-, 18- a 24-ročná! V konkrétnom prípade rozhodujúcimi faktormi sú stupeň relatívnej hypotyreózie a aj stav tkaniva štítnej žľazy v jeho odpovedi na zvýšenú tyreotropnú stimuláciu hyperpláziou jej parenchýmu, najmä v oblastiach intenzívnej endémie strumy. Z uvedeného vyplýva, že treba uvažovať o interakcii viacerých faktorov vedúcich k opakovanej recidíve nodóznej strumy. Chirurgický výkon u recidivujúcej strumy má svoje úskalia. Možné peroperačné komplikácie sú častejšie, najmä lézia n. laryngeus recurrens, lézia trachey, ako aj vzduchová embólia. Úlohou chirurga preto je, aby už predoperačná príprava a prvý operačný výkon na štítnej žľaze bol optimálny a pri prvej operácii sa ponechalo tkanivo štítnej žľazy v takom rozsahu, aby nevznikli podmienky recidívy uzlovitej strumy (Moravec a spol., 1972, Oravec a spol., 1972).

Kompenzačnej hyperplázii operovanej štítnej žľazy sa dá predísť pooperačnou medikáciou preparátmi štítnej žľazy. Tá má za úlohu tlmiť nadmerný tyreotropný stimul a blokovacím mechanizmom zabrániť recidíve strumy. Dávkovanie je individuálne a len postupným sledovaním pacienta nájdeme jeho vhodnú, tolerovanú a dostatočne účinnú dávku.

Denná potreba hormónov štítnej žľazy zodpovedá u dospelého človeka 200 mg sušenej štítnej žľazy. Preto, ak sa pri operácii odstráni iba jeden lalok spolu s istmom, odporúča sa dávka sušenej štítnej žľazy asi 100 mg. Jej podávaním sa predíde nadmernému tyreotropnému účinku adenohipofýzy a kompenzačnej hyperplázii, resp. recidíve strumy.

Zastávame toto stanovisko, že blokovacia liečba preparátmi štítnej žľazy má byť dostatočne účinná a má sa podávať tak dlho, kým operáciou vyvolaný výkyv v regulačnom okruhu štítnej žľazy nie je

celkom potlačený a regulačný systém náležite stabilizovaný, čo zodpovedá dobe dvoch až troch rokov. V ďalšom je treba indikovať blokovaciu liečbu v spomínaných kritických obdobiach, teda počas tehotenstva, v klimakteriu, pri väčších operačných výkonoch a pod.

Aj každá pooperačná hypothyroxinémia má byť terapeuticky substituovaná. Nie menej zložitú sú pomery, ak po operácii toxickej strumy dôjde k recidíve strumy a súčasne aj k recidíve tyreotoxikózy. V takom prípade riešime hyperfunkčný syndróm medikáciou tyreostatícií a po dosiahnutí eufunkčného stavu liečbu doplníme aj medikáciou thyreoglobulínom, aby sme v ďalšom čelili možnej tyreotropnej stimulácii. Ak by táto liečba nebola dosť účinná, treba pomýšľať na liečbu rádioaktívnym jódom.

Problematika strumektómie u pacientov vyšších vekových skupín

Operácia ako komplex viacerých stresogénnych faktorov vyvoláva aktiváciou príslušných neurohumorálnych regulačných mechanizmov postupne po sebe idúce fázové endokrinné i metabolické odpovede, ktoré majú poskytovať aktuálne energetické zdroje v priebehu pretrvávajúceho stresu, ako i na znovu výstavbu príslušných štruktúr.

Tieto reakcie prebiehajú v rozmedzí tzv. normálnej metabolickej schémy (Bland, 1959) :

- fáza adrenergicko-kortikoidná
- fáza poklesu kortikoidnej reakcie
- fáza spontánnej anabolickej odpovede
- fáza tvorby tukových rezerv

Sú však známe aj určité odchýlky na traumy, či operáciu, menovite u jedincov vyšších vekových skupín :

- nadmerná či prestrelená reakcia
- extrarenálna reakcia
- reakcia pri újmovom stave organizmu
- hypoadrenálna reakcia

Fyziologické štúdie u gerontov jednoznačne potvrdili charakteristické zníženie či redukciu adaptačných mechanizmov a menej pohotovú zabezpečenie homeostázy (Bland, J.H., 1959; Čársky, K., a spol. 1957; Moravec, R., Kužela, L., 1982).

Pri väčších strumách, u ktorých je indikovaná operácia treba uvažovať i o ďalších faktoroch ako dávnejšie alebo recentne tlmená tyreotoxikóza, často i mechanický komponent pri kompresívnom syndróme s následnou hypoxiou. V pokročilejšom veku je ateroskleróza

výraznejšie pokročilá, stav môže byť ešte komplikovaný cukrovkou, ba i nespoznatým malignómom. Klinické a laboratórne vyšetrenie je východiskovou bázou pred zamýšľaným chirurgickým výkonom. Ak sa v konkrétnom prípade zistia určité úchylky vo vnútornom prostredí, treba to príslušnou predoperačnou prípravou upraviť k norme pri súčasnej optimalizácii energetických, minerálových i vitamínových rezerv. Toto sa uskutočňuje sledovaním nasledujúcich parametrov :

- objemu krvi
- bilancie vody
- bilancie elektrolytov
- bilancie dusíka a bielkovinných rezerv
- náležitým dopĺňovaním vitamínov
- posúdením reakcie hypofýzy a nadobličky na operáciu
- úpravou možnej anémie.

Z uvedeného vyplýva potreba podrobného klinického vyšetrenia, náležité spoznanie stavu vnútorného prostredia, ktoré odhalí určité úchylky od normy. Len príslušná a cielená predoperačná príprava uvedie stav pacienta a jeho vnútorné prostredie bližšie k norme a tým sa zabezpečí optimalizáciu energetických, minerálových a vitamínových rezerv pacienta pred plánovanou strumektómiou (Oravec, D. a spol. 1974).

Takmer spoločným rysom väčšiny operovaných bol rozvoj mechanických obtiaží zo strany strumy, teda kompresívny syndróm mierneho či väčšieho stupňa, ba v niejednom prípade hrozila tracheomalácia. Rozvoj mechanických obtiaží v tomto veku možno z časti vysvetliť aj poklesnutím zväčšenej štítnej žľazy do hornej apertúry hrudníka. Niekedy i tyreostatická liečba, ak nie je súčasne realizovaná blokujúcou liečbou preparátmi štítnej žľazy vyvolá regulatívne zväčšenie štítnej žľazy ako dôsledok zvýšenej tyreotropnej stimulácie.

Redukcia parenchýmu štítnej žľazy až na pomerne dva malé kýpte lalokov má v pooperačnom období zabezpečiť bazálnu potrebu hormónov štítnej žľazy. Je však zrejmé, že krátko po operácii podstatné krytie potreby hormónov ponechanou štítnou žľazou za pracovných alebo stresových situácií je nedostatočné, preto treba už v treťom týždni po operácii prikročiť k substitučnej liečbe u nás bežnými preparátmi štítnej žľazy a tým zavčas kryť potrebu periférie organizmu a súčasne tým aj čeliť zvýšenej stimulácii tyreotropným hormónom v ďalšom pooperačnom období. Týmto možno aj zabrániť zväčša prípadným recidívam strumy.

Pooperačný hypometabolizmus býva súbežne sprevádzaný aj sekundárnou hyperlipidémiou, ktorá sa prejaví ako rizikový faktor a môže urýchliť rozvoj nežiadúcich arteriosklerotických zmien. U týchto sa okrem preparátov štítnej žľazy odporúča dávať aj D-thyroxin, ktorý má silný účinok znižujúci cholesterol, po prípade ďalšie antisklerotiká.

Paratyreooprivná tetánia taktiež vyžaduje dlhodobé priebežné pozorovanie a úpravu kalciovej homeostázy k norme. Z vyššie uvedeného vyplýva potreba longitudiálnej liečebnej starostlivosti pacientov po operácii štítnej žľazy, najmä vo vyšších vekových skupinách, aby sa tým predišlo ďalším v podstate rizikovým situáciám a aby sa priebežne zabezpečila potrebná dlhodobá liečba podľa zisteného klinického stavu.

Predoperačná príprava a taktika u strúm a malígneho exoftalmu

Strumektómia (STE) má i dnes svoje miesto v liečbe veľkých normofunkčných i hyperfunkčných strúm. Operačný výkon sa má robiť pokiaľ možno v eufunkčnom stave, čo sa dosiahne príslušnou tyreostaticou liečbou. Predoperačná príprava, ktorá od zavedenia jódu Plummerom roku 1923 prešla vyše 50-ročným vývojom, má zabezpečiť optimálne podmienky pre operačný výkon, teda má, pokiaľ možno, upraviť všetky zmeny a úchyľky metabolizmu do energetickej, elektrolytovej ako i vitamínovej rovnováhy. Má uviesť pacienta do anabolickej fázy s úplnou regeneráciou energetických zásob.

Táto požiadavka je obzvlášť odôvodnená pri ťažkých, tzv. spálených tyreotoxikózach s vážnymi metabolickými úchyľkami, a nie raz aj s inými pridruženými chorobami ako cukrovka, arterioskleróza u starších ľudí a pod.

Účinná predoperačná príprava je vlastne konkrétnou formou intenzívnej terapie a zahŕňa dnes tieto prvky :

1. jód podľa Plummera – Lugolov roztok v kvapkách alebo intravenózne,
2. sedatíva, resp. vegetatívne farmaká
3. polyvitamíny
4. neuroleptanalgéza.

Z kliniky i z literatúry je známe, že veľmi ťažké tyreotoxikózy sa nepodarí ani po uvedenej komplexnej predoperačnej príprave uviesť do optimálneho stavu, preto sa v 50. rokoch u takých stavov prišlo k operácii štítnej žľazy v hybernizácii a hypotermii.

Niekedy, i keď nie často, je struma komplikovaná malígnym exoftalmom, ktorý po štandardnej liečbe tyreostatikami, ale i po strumektómii, aj po liečbe rádiojódom môže ďalej progredovať. Sami sme prikróčili k anteponovanej profylaktickej rtg-terapii hypofýzy pri malígnom exoftalme pred plánovaným chirurgickým výkonom. V osemdesiatych rokoch boli do predoperačnej prípravy zavedené s veľmi dobrým efektom aj beta-blokátory. Možno konštatovať, že u všetkých pacientov, ktorým sme predoperačne dávali Eraldín, bol pooperačný priebeh bez komplikácií, v bezprostrednom i neskoršom pooperačnom období. Eraldínom sme v komplexnej liečbe pokračovali aj po strumektómii po dobu 4-6 dní.

Rýchla príprava k operácii i.v. podaním Lugolovho roztoku sa skutočne osvedčila najmä u pacientov s kompresívnym syndrómom, kde bolo treba neodkladne operovať, táto predoperačná príprava mala svoje plné zdôvodnenie. Ani v jednom prípade po strumektómii pri anteponovanej rtg-terapii hypofýzy sme nepozorovali vážnejšiu progresiu exoftalmu s expozičnou keratitídou, prípadne s rozvojom rohovkovitého vredu. Na porovnanie uvedieme pacientku (M.P., 39-roč.) s dg. Morbus Basedowi, u ktorej po trojtýždňovej energetickej liečbe Alkirónom došlo k rýchlemu progresívnemu exoftalmu s chemózou viečok, expozičnou keratitídou, s obojstrannými rohovkovitými vredmi, neskôr k perforácii oboch rohovkovitých vredov, takže pacientka, žiaľ, oslepla na obidve oči.

Napokon aj u pacientky s toxickou nodóznou strumou a s alergiou na jód operovanou v neuroleptanalgéze operačný výkon a pooperačný priebeh bol hladký a bez komplikácií.

V podstate máme podobné skúsenosti s predoperačnou prípravou k strumektómii, ako to uvádzajú mnohí autori. Treba však vyzdvihnúť, že hypo- až avitaminóza u viacerých pacientov s ťažkou tyreotoxikózou negatívne ovplyvnila predoperačnú prípravu. Je teda žiadúce karenciou postihutý tyreotoxický organizmus dostatočne vysýtiť polyvitamínmi. Na túto okolnosť kladieme veľký dôraz, keďže uvedené vitamíny sú koenzýmami rôznych enzýmových systémov. Pacienti pripravovaní na chirurgický výkon sú vystavení stresom. Účinok katecholamínov vyplavených zo stresu, či už fyzického, algického alebo psychického, sa prejaví aj na srdcovom svaľe, ktorý má prevažne beta-receptory.

Katecholamíny, vyplavené stresom, vyvolávajú :

1. Účinkom na sinoaurikulárny uzol zvýšenú činnosť – tachykardiu

- (pozitívny chronotropný účinok).
2. Účinkom na atrioventrikulárny uzol zvýšenie rýchlosti prevodu vzruchu (pozitívny chromotropný účinok).
 3. Účinkom na svalovinu siene a komôr zvýšenú silu kontrakcie myokardu (pozitívny inotropný účinok).

Novší blokátor v sedemdesiatich rokoch betareceptorov praktolol, teda Eraldín ICI, ktorý má len nepatrný negatívny inotropný účinok, pre čo sa zdôrazňuje, že je bez kardiodepresívneho účinku s dobrým výsledkom použili aj v predoperačnej príprave k strumektómii. Naproti tomu však propranolol (Inderal) má negatívny inotropný účinok; už aj preto použitie Eradínu pred týmto prípravkom má zdôvodnenie aj v predoperačnej príprave k strumektómiii.

Keďže genéza malígneho exoftalmu nie je celkom objasnená, preto i jeho liečba je skôr symptomatická. Za príčinného činiteľa v rozvoji malígneho exotlamu sa označuje tzv. exoftalmus vyvolávajúca substancia, ktorá sa tvorí v prednom laloku hypofýzy. V rámci komplexnej liečby je namieste pokračovať skôr profylakticky ožiarení hypofýzy podľa Beyerwaltesa v celkovej dávke 2800 r. V príprave u pacientov s malígnym exoftalmom ako komplikácie tyreopatie riadili sme sa aj my osobitným postupom, ktorý sa nám ukázal ako správny. Z kliniky je známe, že exoftalmus asi v 40 % môže prejsť do tzv. progresívnej či malígnej formy, ktorá sa vyznačuje nadmerným rýchlym rozvojom exoftalmu, niekedy terapeuticky ťažko zvládnuteľným. K malígnemu exoftalmu dochádza jednak spontánne, ale i po energetickej liečbe, či po liečbe rádiojódom a konečne i po subtotálnej strumektómii. Dôkazom toho je aj nami uvedená pacientka, ktorá nakoniec až stratila zrak. Preto sa náš postup u 7 pacientov ukázal ako prospešný pre pacienta.

Ako vyplýva z uvedeného, ani po viac ako 50-ročnom vývoji predoperačnej prípravy k operácii na štítnej žľaze nemožno túto považovať za uzavretú. Poskytuje ešte dostatok podnetov pre jej ďalšie rozpracovanie, spresnenie, nájdenie jej najúčinnnejšej formy pre tenktorý pripravovaný stav. Strúm síce ubúda, o to sú však jednotlivé prípady komplikovanejšie, zložitejšie, o čom svedčí i analýza našich pacientov.

Dovoľujeme si uviesť, že cieľom predoperačnej prípravy je navodiť u pacienta anabolickú fázu s príslušnou regeneráciou energetických zásob. Odporúčame na základe vlastných skúseností v tých prípadoch, kde sa príprava jódom ukázala nedostatočná, doplniť túto o praktolol (Eraldín), betablokátor, ktorý sa ukázal ako vhodný a užitočný. Aj subjektívne zlepšenie a upokojenie pacienta, ústup

tachykadie, čo pacienti po podaní Eraldínu udávajú, pozitívne ovplyvňuje predoperačnú prípravu i pooperačné doliečovanie po strumektómii.

Tab. Dynamika stupňa exoftalmu podľa Hertela pred rtg liečbou hypofýzy, po STE do 6 mesiacov a po 6 až 36 mesiacoch u 7 pac. s toxickou strumou a malígnym exoftalmom

Pac.	Rok nar.	Dg	Stupeň exoftalmu podľa Hertela		
			pred rtg terapiou	po STE do 6 mes.	po STE za 6 až 36 mesiacov
T.V.	1913	M.B. E.M.	25:25	28:27	26:25
L.Š.	1930	M.B. E.M.	27:27	?	23:24
A.K.	1934	M.B. E.M.	22:22	24:22	23:22
M.S.	1927	M.B. E.M.	23:24	24:24	23:24
K.T.	1937	A.T. E.M.	24:23	22:21	20:21
M.P.	1908	A.T. E.M.	17:25	?	?
L.M.	1953	A.T. E.M.	20:20	20:21	-

Nové aspekty pri chirurgických výkonoch na štítnej žľaze

Analýza väčšieho klinického materiálu strumektomovaných pacientov pre eufunkčnú alebo toxickú strumu, obyčajne s mechanickými obtiažami zo strany strumy, zriedkavejšie so stridorom a kompresívnym syndrómom, ba aj s hroziacou tracheomaláciou odhaľuje, že strumektómia nepredstavuje pre pacienta vždy rovnaké zaťaženie. Ale i pre chirurga sa vyskytnú pomimo pomerne ľahkých zákrokov aj technicky veľmi náročné a ťažké stavy, plné nebezpečenstva a neočakávaných prekvapení.

Z patogenetického hľadiska nadmerná produkcia hormónov štítnej žľazy ovplyvní metabolizmus buniek a zasiahne aj aktivitu rôznych enzymatických systémov subcelulárnych štruktúr. Elektron-optické štúdie mitochondrií priniesli poznatok, že pod vplyvom

hormónov štítnej žľazy dochádza k nabobtnaniu mitochondrií, čo autori interpretujú ako prejav zvýšenej aktivity enzýmov v mitochondriách. Avšak hormóny štítnej žľazy aktivujú aj ďalšie enzýmy, o ktorých podnes nemáme jednoznačné a definitívne predstavy. Na druhej strane zas tlmia aktivitu iných enzýmov, napr. aktivitu enzýmov, ktoré degradujú katecholamíny v organizme – ako monoaminoxidázy, ktoré sú prevažne v štruktúrach nervových zakončení sympatiku, ako aj enzým katechol-O-metyltransferáza, ktorý v najväčšej miere inaktivuje katecholamíny v kolujúcej krvi. Doleček a spol (1970), Labhart, A., (1971), Williams, R.H. (1968).

Okrem toho je známe, že hormóny štítnej žľazy vyvolávajú tzv. uncoupling effect (rozpojovací efekt) v tom zmysle, že oxidatívne pochody sa oddelia od pochodov fosforizačných, v dôsledku toho na ťažšom tyreotoxickom teréne viazne tvorba vysokoenergetických fosfátov (ATP, cyklický AMP) (8,15). Súhrne možno povedať, že hormóny štítnej žľazy zasahujú do všetkých metabolických procesov, a to bielkovín, uhľovodanov, tukov i elektrolytov. Znižujú energetické zásoby makroergických fosfátov a vytvárajú často veľmi odlišnú farmakodynamickú situáciu, za ktorej určité lieky, ktorých účinok je známy z klasickej farmakológie, ostane bez efektu, lepšie povedané látky nevedia vyvolať očakávaný farmakodynamický efekt. V menšej miere sa poruší aj antitoxidačná funkcia pečene a tvorba pigmentov.

Aj keď názory na zmeny bielkovinového spektra u chorých s tyreotoxikózou sú rozdielne, pre praktické účely je obzvlášť významné štúdium zmien bielkovinového spektra chorých s tyreotoxikózou v pred i pooperačnom období. A.A. Alexejev (1958) zistil, že bielkovinový koeficient sa tiež znižuje paralelne so stupňom tyreotoxikózy. Prípravou chorých na operáciu pomocou 6-methylthiouracylu sa znižujú nielen prejavy tyreotoxikózy, ale upravujú sa aj zmeny bielkovinového spektra krvi k norme. Takáto úprava nenastane, ak v pečeni boli zistené už ireverzibilné zmeny.

Táto skutočnosť veľmi sťažuje úlohu terapeuta, anesteziológa i chirurga v predoperačnej príprave, počas operácie i po nej. Uvedené zmeny sú obzvlášť závažné vo vyšších vekových skupinách, pretože u gerontochirurgických pacientov pristupujú i ďalšie poruchy podmienené inými chorobami, zmeny v bielkovinovom spektre, zmeny v elektrolytoch, ako i zmeny vyvolané degeneratívnymi pochodmi, ktoré sú charakteristické pre vyššiu vekovú skupinu.

Stredne ťažká až ťažká tyreotoxikóza sama predstavuje katabolický stav, ktorý v prípade chirurgického výkonu je zaťažovaný

ďalšími stresogénnymi vplyvmi a to psychickým stresom pred operáciou, vlastnou premedikáciou, chirurgickou intervenciou a devastáciou tkanív v operačnom poli, stratou krvi i nasledujúcimi vplyvmi resorbovaných bielkovinových štepov z operačnej rany. Nemožno zabudnúť ani na bolesť ako stresogénny faktor, ktorý taktiež vyvoláva negatívnu dusíkovú bilanciu, straty bielkovinových štruktúr, chudnutie, zmeny v proteinograme i v ionograme, acidózu vnútorného prostredia a pod. Možno preto povedať, že tu sú určité analógie pri štúdiách s iným masívnym poškodením zdravia, ako napr. pri rozsiahlejších popáleninách, alebo pri pohmoždeninách (Doleček, R. a spol. 1970).

Pri týchto stavoch dôjde k neurohumorálnej odpovedi, ktorá má jednak zložku metabolickú, jednak hormonálnu ako i neurovegetatívnu. Dochádza k aktivácii osi : - hypothalamus – hypofýza – kôra nadobličky , ale súbežne i hypothalamus vegetatívny systém – dreň nadobličky. Dochádza k aktivácii renín – angiotenzín- aldosterónového systému s príslušnými dôsledkami metabolickými, endokrinologickými, ako i elektrolytovými, preto autori právom hovoria o metabolickej – hormonálnej i neurovegetatívnej odozve na chirurgickú traumatu (Charvát, J. 1964).

V našom prípade na tyreotoxickom teréne už pred chirurgickým výkonom zisťujeme zmeny metabolické, endokrinné i vegetatívne. Dnes sa všeobecne uznáva, že v klinickom obraze tyreotoxikózy súčasne je zahrnutý aj obraz relatívnej hyperkatecholaminémie v dôsledku zníženej degradácie katecholamínov ako prejav zníženej aktivity spomenutých katecholamíny degradujúcich enzýmov (Doleček R., 1970, Labhart, A, 1971, Williams, 1968).

Z uvedených patogenetických úvah v období predoperačnej prípravy vyplývajú konkrétne úlohy, ktoré dnes sú sčasti náplňou tzv. intenzívnej predoperačnej starostlivosti na dobre vybavených chirurgických pracoviskách.

Predoperačná príprava predpisuje potlačiť katabolický stav pacienta, upraviť poruchy v bielkovinovom, uhľovodanovom, energetickom i elektrolytovom hospodárstve, upraviť karenčné hypovitaminózne stavy. Z katabolizmu treba pacienta previesť ešte pred operáciou do fázy anabolickej. Laboratórnym vyšetrením zistené úchyľky vnútorného prostredia upraviť do hodnôt blízko normy, a to i so zreteľom na vek pacienta. Iba za tejto situácie možno zodpovedne pristúpiť k chirurgickému výkonu, ktorý bude pre pacienta znamenať

novú stresovú situáciu so všetkými komponentami ako to bolo uvedené v úvode (Moravec, R. a spol., 1972).

Cieľom predoperačnej prípravy i v urgentných podmienkach je dosiahnuť pokiaľ možno čím skôr a čo najúplnejšie neurohumorálnu úpravu blízko k norme. V bezprostrednej predoperačnej príprave sa preto odporúča intenzívnejšia medikácia jódom v čase a trvaní ako to dovoľuje klinický stav pacienta. Jód má komplexný účinok na štítnu žľazu. V normofunkčnej štítnej žľaze vyššie dávky jódu pôsobia tlmivo až rušivo na jodizáciu, pravdepodobne prechodnou inaktiváciou peroxidáz. Tento účinok zdravého jedinca je v priebehu 2 dní autoregulačnými mechanizmami štítnej žľazy potlačený – pri hypertyreóze jód podaný vo väčšej miere stlmí uvoľňovanie hormónov štítnej žľazy z tyreoglobulínu, a to pravdepodobne inaktiváciou proteáz. Tento účinok nastupuje neobyčajne rýchlo a za 24 hodín je tak úplný ako po urobenej strumektómii (Labhart, A., 1971).

Táto skutočnosť je veľmi dôležitá pri liečbe tyreotoxickéj krízy. Okrem toho jód znižuje nadmernú vaskularizáciu štítnej žľazy a súčasne pôsobí aj proti hypertrofii a hyperplázii folikulov štítnej žľazy (Williams, R.H., 1988).

Z hľadiska urýchlenej až urgentnej prípravy tyreotoxického pacienta k strumektómii, pri ktorej hrozí nebezpečenstvo z premeškania, napr. z náhlej tracheomalácie s následným možným zadusením sa pacienta, sú tieto posledné poznatky farmakodynamického účinku jódu na štítnu žľazu a sekréciu hormónov štítnej žľazy nesmierne dôležité.

Prejavy tyreotoxikózy vieme dnes účinne tlmiť lytickými zmesami, avšak bez chlórpromazínu- ten zvyšuje frekvenciu srdcovej činnosti – ako dávnejšie používané sedatíva a hypnotiká. Je odporúčaná zmes M₂ (Prometazín, Petidín, DH- ergotoxín – Sandostén) v infúzii často i s Prokainom, ktorá znižuje intenzitu metabolických pochodov tkanív, čím znižuje spotrebu kyslíka, normalizuje hodnoty arteriálneho a venózneho tlaku, znižuje prudkosť krvácania, potivosť a hypertermiu.

Keďže ťažšie tyreotoxikózy sú sprevádzané čiastočnou nedostatočnosťou nadobličiek, treba pacientov s ťažšou tyreotoxikózou vždy zaistiť aj substitučnou medikáciou glukokortikoidmi.

Použitie strumigénov na úpravu tyreotoxického stavu k norme má význam len pri proťahovanej, prípadne udržovacej liečbe, ktorá umožní odoslať takmer eufunkčného pacienta na chirurgický zákrok. Ďalej u pacientov s tyreotoxikózou precitlivelych na jód, pri ťažkých toxických stavoch nereagujúcich na klasickú prípravu, ako i pri

niektorých recidívach tyreotoxikóz, pri tyreotoxikóze s hypertenziou a konečne u tyreokardiakov a tyreotoxicko kachektizovaných pacientov.

Krátkodobá príprava tyreostatikami neposkytuje toľko výhod, pričom vedie k rastu strumy, zvyšuje vaskularizáciu štítnej žľazy a tým aj zvyšuje riziko krvácania pri operácii.

V predoperačnej príprave v klinike sa riadime pri adekvátnej medikácii uvedených liekov sledovaním pulzu, krvného tlaku, teploty a dôsledným sledovaním telesnej váhy a kvality spánku. Tieto ukazovatele nás informujú o priebehu predoperačnej prípravy. Pulz má poklesnúť na hodnotu okolo 80/min., pacient sa stáva pokojnejším, porušený spánok sa upraví, má priberať na váhe tak, že pred operáciou nadobudol aspoň jednu tretinu tej váhy, ktorú stratil v katabolickej fáze svojej choroby. Spánok má byť pokojný, neprerušovaný, osviežujúci. Pri zistenej srdcovej nedostatočnosti obvyklú medikáciu treba doplniť ešte kardiotonickou liečbou.

Labhart (1971) odporúča nasledujúcu predoperačnú prípravu hyperfunkčného syndrómu štítnej žľazy : tyreostatiká v príslušných dávkach na potlačenie hypermetabolizmu a katabolickej fázy, a ak predtým bol podaný rádiojódom, odporúča medikáciu tyreostatík na to obdobie, ktoré je potrebné na preklopenie času, kým sa prejaví liečebný efekt podaného rádiojódu. Okrem tejto špecifickej terapie odporúča túto symptomatickú terapiu : sedatíva, sympatikolytiká a neuroplegiká. Na vyplavenie katecholamínov vyviazaných v tkanivách radí podávať Reserpin v dávke 3 x 0,25 až 4 mg/deň, ďalej gangliá blokujúce látky ako Quanetidín v dávke 20-80 mg/deň, tieto tlmia prejavy, sympatikotónie ako potivosť, búšenie srdca, chvenie, pocit úzkosti a pod.

Na potlačenie búšenia srdca a palpitácie sa v poslednom čase osvedčili blokátory beta-receptorov (Inderal, Eraldín a pod.). Ostatné nešpecifické liečebné postupy dnes už stratili na svojom význame, zato sa zdôrazňuje strava kaloricky bohatá, doplnená polyvitamínmi.

Keďže chirurg je postavený pre úlohu robiť aj iný operačný výkon (žlčník, žalúdok, alebo gynekologická operácia) na tyreotoxikom teréne, stojí pred obzvlášť ťažkou úlohou, pretože operačný výkon na inom orgáne môže vyvolať postoperačnú tyreotoxickú krízu zaťažujú značnou (25-35 %) mortalitou. Preto sa hľadajú spôsoby, ako zavčas odhaliť a diagnostikovať hroziacu krízu a tým s predstihom zabrániť rozvoju tejto.

Vlastná klinická skúsenosť ukázala, že v urgentnom prípade ak je strumektómia indikovaná v čase čo najkratšom, možno prikročiť

urýchlenou intravenóznou predoperačnou prípravou pacienta Lugolovým roztokom, čo predstavuje veľkú pomoc pre chirurga.

Stručne uvedieme kazuistické dáta pacientky M.K., nar. 1932 č.ch. 1091/72 dg. Struma nodosa toxica, kompresívny syndróm, stridor, periculum in mora e tracheomalacia. O.a. : stav po apendektómii r.1950, reumatická horúčka, o tri roky ďalšia ataka s následným rozvojom kombinovanej srdcovej chyby s prevahou stenózy, pac. je v trvalej starostlivosti internistu, kardiológa.

Po 3 a pol dňovej urýchlenej predoperačnej príprave Lugolovým roztokom i.v. pristúpené k strumektómii, ktorej priebeh bol hladký. Diagram 5 demonštruje tlakové a pulzové hodnoty v priebehu krátkodobej intenzívnej predoperačnej prípravy Lugolovým roztokom i.v., pri ktorom výrazne poklesla potencia pulzu a nastal mierny pokles krvného tlaku. Tento spôsob predoperačnej prípravy sa ukázal ako veľmi účinný u tých pacientov, u ktorých treba v čo možno najkratšom čase pristúpiť k strumektómii. Operácia bola vlastne subtotálna strumektómia robená na 4.deň. Pooperačný priebeh veľmi dobrý, stridor ustúpil, pacientka dýcha bez najmenších obtiaží, aj celkove sa cítila dobre. Prepustená na 10. deň po operácii.

Tyreotoxická kríza patrí k najťažším stavom porúch štítnej žľazy. Označuje sa ako stav nadmerného hypermetabolizmu na teréne ťažkej tyreotoxikózy, ktorého genéza dodnes nie je celkom objasnená a preto sa často vymyká z rúk terapeuta. Táto skutočnosť súčasne vysvetľuje ešte dosiaľ dosť vysokú mortalitu pri tyreotoxickej kríze v minulosti, ktorá sa pohybovala medzi 25-35%.

Pri tyreotoxickej kríze sa predpokladá metabolická lézia na periférii tkanív, ktorá vzdoruje bežnej liečbe. Hybernácia, hypotermia a podľa novších výsledkov ani neuroleptanalgéza nemusí byť vždy úspešná.

Klinická skúsenosť učí, že je lepšie takému vážnemu stavu predísť, alebo sa mu vyhnúť. Treba si uvedomiť, že dodnes nemáme k dispozícii také diagnostické postupy, ktoré by jednoznačne odhalili tzv. "prekrízu", ktorá sa v ďalšom prehĺbi a vyústi v obávanú tyreotoxickú krízu. Náhodné pozorovanie u pacientky B.V., u ktorej sa po strumektómii v priebehu niekoľkých hodín zhoršil stav so značnou tachykardiou, zvýšeným krvným tlakom a s motorickým nepokojom, ktoré príznaky nasvedčovali, že pacientka speje do tyreotoxickej krízy, bol podaný nový blokátor beta-receptorov Eraldín 10 mg i.v. Po aplikácii beta blokátoru nedošlo k očakávanému poklesu tachykardie a miernemu poklesu krvného tlaku, čo sme vtedy hodnotili ako

ominózný príznak nedostavenie sa očakávanej farmakodynamickej odpovede, a ihneď sne prišli ku klasickej liečbe tyreotoxikkej krízy už osvedčenej na našom pracovisku.

Tyreotoxická kríza v ďalšom bola zvládnutá a pozorovaný „nonrespondent“ stav v priebehu dva a pol dňa ustúpil, takže na ďalšie injekcie Eraldínu pacient opäť reagoval poklesom hodnoty pulzu a miernym poklesom krvného tlaku.

Kazuistika pac. V.B., narod. 1936, č. chor. 1724/1972, u ktorej sme odhalili fázu „nonrespondent“ stavu po i.v. aplikácii Eraldínu je nasledujúca : RA a OA: bezvýznamné. TO: Asi rok po poslednom pôrode rozvoj typického syndrómu štítnej žľazy s nervozitou, popudlivosťou, porušeným spánkom, neznášanlivosťou tepla, chudnutím, stratou asi 10 kg. Posledné 3 mesiace výrazne zhoršený stav, ťažký dych po námahe, dýchavičnosť aj v pokoji, ktorá ju posledné týždne veľmi obťažovala a prebúdzala zo spánku. Asi týždeň pred prijatím na I. chirurgickú kliniku opuchy dolných končatín okolo členkov. Status praesens generalis pri prijatí : pacient strednej postavy, primeranej kostry, poloha aktívna, výrazná dýchavičnosť už po menšej námahe. Hlava : exoftalmus, očné príznaky Graefe, Moebius i Stellwag : pozitívne. Krk : štítna žľaza obojstranne zväčšená, siahajúca hornými pólmi lalokov po dolnú čeľusť, ktorú fixuje a zabraňuje predklon hlavy, je nápadne tuhej konzistencie. Hrudník : pľúca vo fyziologických hodnotách, srdce: akcia pravidelná, zrýchlená, eretická činnosť srdca, pulz: 100/min. reg.Tk: 160/80 mm Hg. Brucho : mäkké, voľné, priehmatné, nebolestivé. Končatiny : perimaleolárne edémy.

Laboratórny status : KO: 78 %, Er: 3,560 000, Fi.: 1,1, Le: 4,800 Ht : 36%, Proteinogram: 6,29 gr%, Albumíny 47%, Globulíny Alfa 5%, Alfa 11%, Beta 15%, Gamma 22%, FW: 40-74 , CA: 9,7 mg%.

Hepatálne testy : VA: negat., Weltman 1 –VIII, Tk 5,2 jedn., Bi séra: priamy 0,23 mg %, Bi séra celkový: 0,56 % A/G kvocient 0,88, SGOT $\mu\text{mol/ml}$, SGPT: 0,64 $\mu\text{mol/ml}$, Ekg : sínusový rytmus, frekvencia 96/min. semivertikálna elektrická os srdca, hypertrofia ľavej komory z preťaženia.

U tejto pacientky išlo o mimoriadne vážny a ťažký stav. Predoperačná príprava : Lugolov roztok per os v kvapkách, Lipovitan, Pyridoxin, Prokainamid v obvyklých dávkach počas 3 týždňov. Strumektómia v neuroleptanestéze. V bezprostrednom pooperačnom období sa vyvíjal veľmi kritický stav: tachykardia, zvýšenie Tk, motorický nepokoj, ktoré svedčili pre rozvoj tyreotoxikkej krízy.

Zistený stav sme hodnotili ako „nonrespondent“ fázu na teréne ťažkej tyreotoxikózy, ktorý je charakterizovaný pravdepodobnou metabolickou léziou beta-receptorov v oblasti predsieni – sínu funkčného myokardu. Ihneď sa prišlo k obvyklej liečbe tyreotoxickéj krízy, ktorá bola zvládnutá a v ďalšom asi po 2 a pol dňoch ustúpila aj zistená „nonrespondent“ fáza. Pacientka bola napokon v dobrom stave prepustená do domácej liečby.

U pac. M.T., narod. 1919, č. chor. 9321/72, s diagnózou struma nodosa toxica, po zvyčajnej predoperačnej príprave Lugolovým roztokom per os robená subtotálna strumektómia, po nej došlo k zostupu pulzu na 100-120/min. a miernemu zostupu tlaku v priebehu prvých 24 hodín. I u tejto pacientky po i.v. aplikácii Eraldinu sme objavili „nonrespondent“ fázu, ktorá trvala asi 24 hodín. I tu bola začatá klasická liečba na zvládnutie hroziacej tyreotoxickéj krízy ktorá bola úspešná, takže k rozvoju krízy ani nedošlo a pacientka bola pri opakovaných testoch Eraldínom i.v. normálne reaktívna. Prepustená do domácej liečby v dobrom stave.

Ako pendant k referovaným pacientkám V.B. a M.T. : uvádzame kazuistické dáta pacientky L.K., narod. 1940, chor. : 1580/64. 71 RA: matka operovaná na štítnu žľazu. OA: bežné detské choroby, 1 pôrod, 1 AB. Perióda v poriadku. Inak vážnejšie chorá nebola. TO : už v detstve liečená na strumu. V rokoch 1965-1966 spozorovala zväčšovanie objemu krku, súčasne sa jej vyvíjali obtiaže typické pre hyperfunkčný syndróm štítnej žľazy : nervozita, potivosť, búšenie srdca, únava, vyčerpanosť, vypadávanie vlasov. Status praesens pri prijatí : stredná postava, gracilná kostra, výživa priemerná, váha 57 kg, poloha aktívna, senzórium voľné. Hlava: oči mierny exoftalmus, Graefe: pozit. Krk: štítna žľaza zväčšená, tuhšej konzistencie, sleduje deglutinačné pohyby. Hrudník : pľúca bpn. srdce : tachykardia, eretická činnosť, pulz : 100/min., reg.Tk: 120/80 mmHg. Brucho : mäkké, priehmatné, nebolestivé.

Laboratórny status : KO.Hb 74%, Er: 4,000 000, Fi: 0,92, Le:f,000, Ht: 43%. Bielkoviny séra 8,17 g%. FW:10,31, Moč: negat.-krčné vyšetrenie – rtg: trachea je z ľavej strany komprimovaná.

Pacientka pripravovaná dlhodobo a po 14 dňoch robená subtotálna strumektómia. Po operácii postupný rozvoj tachykardie až 140/min.-160/min. a mierny vzostup TK, čo demonštruje graf 8. Eraldín 10 mg i.v. podaný znížil hodnotu pulzu ako i krvného tlaku. Eraldín podávaný v 6-hod.intervaloch, ktorý postupne zvládol pooperačnú tachykardiu a priaznivo ovplyvnil celkový stav pacientky, takže na 8.deň

po STE bola prepustená v dobrom stave do domáceho liečenia. U tejto pacientky sme predpokladali, že sa rozvíja prekríza, ktorú však Eraldín ako blokátor beta-receptorov potlačil a predpokladáme, že zabránil plnému rozvoju tyreotoxickej krízy. U tejto pacientky však nebola prítomná predpokladaná lézia beta-receptorov a na podaný Eraldín podľa očakávania reagovala poklesom hodnoty pulzu i TK.

U uvedených troch pacientiek, u ktorých v pooperačnom období dochádza k tachykardii, k zvýšeniu krvného tlaku a motorickému nepokoju, sme predpokladali, že sa dostávajú do fázy tyreotoxickej krízy. Po aplikácii Eraldínu, ako beta-blokátoru u dvoch pacientiek (B.V. a M.T.) sme odhalili fázu „non-respondent“ stavu, o ktorom predpokladáme, že by mohol byť jedným zo znakov patriacich do klinického obrazu prekrízy na teréne „spálenej“ tyreotoxikózy. O pozorovanom fenoméne referovali Oravec D. a Moravec R. na VII. sympóziu o štítnej žľaze 9.a 10. júna 1972 na spoločnej pracovnej schôdzi Maďarskej lekárskej endokrinologickej a metabolickej spoločnosti a Československej endokrinologickej spoločnosti JEP v Ostrihome, Maďarsko. Autori predpokladajú, že u pacientiek, u ktorých odhalili „nonrespondent“ fázu po podaní Eraldínu 10 mg i.v. išlo buď o metabolickú léziu beta-receptorov, alebo o kompetitívne vytesnenie beta-receptorov myokardu iným metabolitom – napr. diesterázou, avšak stav možno interpretovať aj ako stav vyčerpania zásob makroergických fosfátov – ATP-, a tým k insuficiencii systému adenylcyklázy s následnou nedostatočnou formou cAMP. Autori súdia, že takýto „non-respondent“ stav odhalený po i.v. aplikácii Eraldínu by mohol svedčiť pre uvažovanú metabolickú léziu, či inú poruchu beta-receptorov myokardu a nepriamo by mohol poslúžiť ako signál pre hroziacu tyreotoxickú krízu. Ak by sa ten predpoklad potvrdil, takýto signál by v budúcnosti bol impulzom zavčas a v predstihu profylakticky prikročiť k intenzívnemu liečebnému postupu v pooperačnom období a tým zabrániť plnému rozvoju obávanej tyreotoxickej krízy.

U našich pacientov, ktorým bol daný Eraldín, bol priaznivo ovplyvnený stav vegetatívneho nervového systému v pooperačnom období, preto i v budúcnosti bude potrebné zavčas podávať blokátory beta-receptorov, a to tak v predoperačnom, ako i v pooperačnom období, najmä ak v klinickom obraze sú v popredí vegetatívne znaky.

U posledných dvoch pacientov – pac. G.O. nar. 1895 a pac. A.O. nar. 1897, obe s diagnózou struma nodosa toxica, ide o gerontochirurgické stavy, u ktorých po príslušnej predoperačnej

príprave a náležitej úprave vnútorného prostredia k norme boli úspešne robené subtotálne strumektómie. U týchto bola sledovaná hladina tyroxínu v kolujúcej krvi ako je uvedené v metodickej časti.

U pacientky G.O. pred chirurgickým zákrokom došlo k aktivácii osi hypotalamus adenohypofýza-tyreoidea, čo dosvedčujú zistené hodnoty T_4 v krvi. I. hodnota T_4 týždeň pred operáciou: 14,4 mg%. Hodnota T_4 deň po ESTE : 20 mg% a o týždeň po ESTE hodnota T_4 : 7 mg% (hodnota je v norme). Obdobný pohyb na operačný proces týkajúci sa 17 OHCS v moči zisťovali u svojich operovaných pacientov Mikulaj a Kúžela (9). Iní autori podľa údajov z literatúry zistili aj vzostup hodnôt katecholamínov v krvi (15).

U pac. O.A. hodnoty T_4 v krvi pred operáciou, deň po STE a týždeň po STE na operačný stres sa nemenili a vykazovali hodnotu 20 mg%. Z toho usudzujeme, že u pac. O.A. je postihnutý regulačný okruh: hypotalamus-sympaticus-adrenomedulárny systém.

K otázke funkčnej zdatnosti, či poruchy tohto systému bude možné sa vyjadriť až po získaní ďalších nálezov väčšieho súboru gerontochirurgických pacientov.

Obdobné skúsenosti ako uvádza Labhart (1971) zisťujeme čo sa týka predoperačnej prípravy aj u nami analyzovaných pacientov. Pritom treba vyzdvihnúť, že hypo- až avitaminóza u viacerých pacientov s ťažkou tyreotoxikózou negatívne ovplyvnila predoperačnú prípravu. Je teda žiadúce karenciou postihnutý tyreotoxický organizmus náležite vysýtiť polyvitamínmi. Na túto okolnosť treba klásť veľký dôraz, pretože uvedené vitamíny sú koenzýmami rôznych enzýmových systémov.

Pre anesteziológa vhodným vodidlom je atropínový test, ktorý potvrdí účinnosť predoperačnej prípravy. Jeho podstata spočíva v tom, že u zdravého človeka ani veľká dávka atropínu nevyvolá vzostup pulzu na 120/min. Ukázalo sa, že i.v. podávanie Lugolovho roztoku je účinným postupom, ak stav pacienta vyžaduje urýchlenú dvoj-trojdnú predoperačnú prípravu.

Kazuistika troch pacientiek, u ktorých v pooperačnom období došlo k tachykardii, zvýšeniu krvného tlaku a k motorickému nepokoju po i.v. aplikácii Eraldínu u pac.L.K. došlo k nápadnému zlepšeniu subjektívnemu i objektívnemu. U ostatných dvoch, ktorých stav bol vážnejší, bola Eraldínom odhalená fáza „nonrespondent“ stavu, ktorá bola impulzom k včasnému zavedeniu klasickej liečby na potlačenie rozvíjajúcej sa tyreotoxickéj krízy. Teoretické úvahy, ktoré by vysvetľovali pozorovaný zjav, boli uvedené vyššie. I keď otázky

predoperačnej prípravy sú v jednotlivých bodoch a v mnohom objasnené, jednako chirurg sa môže dostať do situácie, kedy je nutné podstatne skrátiť predoperačnú prípravu tak, ako tomu bolo u pac. M.K., u ktorej kompresívny syndróm mohol zapríčiniť tracheomaláciu a ďalší veľmi kritický stav. Tyreotoxikóza, ktorá je pridružená k iným chirurgickým, alebo gynekologickým ochorením, vyžadujúcim operatívny zákrok vyžaduje špeciálnu predoperačnú prípravu a taktiku.

Akútna brušná príhoda, či iná náhla nehoda, najmä u gerontochirurgických pacientov, je nemenej náročná vo svojej predoperačnej príprave.

Katabolizmus, ktorý u tyreotoxikózy je hlavným rysom klinického obrazu, môže byť ešte potencovaný horúčnatým ochorením, stagnačnou bronchitídou s respiračnou acidózou. Takéto zložité klinické stavy ešte aditívne prehlbuje aj psychický stres v predoperačnom, ako i v pooperačnom období. No neslobodno zabúdať aj vplyv hemorágie pri operácii, na devastáciu tkaniva, na uvoľňovanie sa H-látok a na účinok bielkovinových štepov a kinínov, a to najmä v bezprostrednom pooperačnom období. Všetky tieto jednotlivé faktory prikazujú, že predoperačnej príprave i pooperačnej starostlivosti treba venovať stálu a zvýšenú pozornosť, treba sa usilovať nájsť nové diagnostické postupy, ako odhaliť prípadnú hroziacu krízu a včasným liečebným zákrokom zabrániť rozvoju tyreotoxickej krízy (Moravec, R. a spol, 1972).

Literatúra

1. Alexejev, A., A.: Izmenenija obščego belka i belkovych frakcii v postoperat.periode u boľnych tireotoksikozom, Vest.chir., 8, 1958, s.58-63
2. Baláz V., Moravec R.: Hormonálne zmeny na operačnú traumou u starých ľudí. Zborník prác 39. chirurgického dňa Kostlivého. Endokrinochirurgia. Bratislava. Svornosť, 1986, s.8-27.
3. Börgstrem, S.: The late results of surgical treatment for thyreotoxicosis. Acta chir.scand., 1955, 48: 437.
4. Crile G. jr., Hawk Al. jr.: Aspiration biopsy of thyroid nodules. Surg. Gynec. Obstet, 136, 1973, č. 2, s. 241-245
5. Čársky K., Moravec R., Ohrádka B.: Syndróm karotického sínusu u nodóznej strumy. Rozhl.Chir., 51, 1972, č.12, s.789-794.
6. Čársky K., Oravec, D., Blaškovič, J.: Operačné indikácie predoperačná príprava strúm. Bratisl.lek.Listy, 33,1957, č.4, s.209-220.
7. Dolák E. a kol.: Chirurgie štítnej žlázy, SZdN, 1966, s.294
8. Doleček R. a spol.: Léčení popálených. Avicenum, Praha, 1970, s.352
9. Doyle P., Brumet R.E., Everts E.: Resultats de la section chirurgicale et de la reparation du neri laryngé recurrent. Laryngoscope 77, 1967, 7. s.1245-1254
10. Fuchsig, P., Keminger, K.: Chirurgie der Schilddrüse Rezidivstruma. Die Krankenciten der Schilddrüse. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1967, s.554-563
11. Hromec A., Hrubíšková K., Moravec R., Oravec D., Trnková M.: Prípad tyreoroxikózy kombinovanej s trombocytopéniou pri liečbe Carbimazolom. Zborník prác 39.chirurgického dňa Kostlivého – Endokrinochirurgia, Bratislava, Svornosť, 1986, s. 228-230.
12. Charvát J.: Adaptace a stress ! Čas Lék.čes., 103, 1964, č.28/29, s.761-765.
13. Chiari H.: Über postoperative Blutungen. Klin.Med. 1947, 2/19: 935-936
14. Chrenko K.: Struma v zadnom mediastinu. Bratisl. lek. Listy, 1957, 37/2-7, 422-426
15. Kereštanová M, Moravec R., Hrivnák J.: Štúdium strumy v rastrovacom elektronovom mikroskope. Zborník prác 39. chirurgického dňa Kostlivého – Endokrinochirurgia, Bratislava, Svornosť, 1986, s.141-145.
16. Kiml, J.: Poznámky k poruchám a obnove hlasu po strumektómii. Čs. Otolaryng., 21, 1972, č. 1, s.20-25
17. Kostolný I., Moravec R., Žilavý Š., Paulík J. Šimek L. Kubis J.: K problematike chirurgie štítnej žľazy. Vnitř.Lék., 25, 1979, č.2, s.192
18. Kreze A., Langer P., Klimeš I., Stárka L., Payer J., Michálek J. a spol.: Všeobecná a klinická endokrinológia, Academic Electronic Press, s.r.o., Bratislava, 2004, s.910.
19. Kuniak B., Moravec R., Krahulec I.: Poškodenie nervus laryngeus recurrens pri strumectómii. Lek.Obzor 24, 1975, č.4, s.205-208.
20. Kuniak, B., Moravec, R., Krahulec I.: Poškodenie nervus laryngeus

- recurrens pri strumektómii. Lek Obzor, 24, 205-208, 1975.
- 21.Labhart A.: Klinik der inneren Sekretion. 2.Aufl. Berlin-Heidelberg -New York, Springer Verlag, 1971, s.130-131.
- 22.Levitt T.: The thyroid – treatment. Livingstone Ltd, Edinburg a London, 1954
- 23.Matejiček, E.: Intratorakálne strumy. Rozhl.Chir., 1952, 31: 294-298.
- 24.Moravec R.: Hormonálna terapia šokových stavov. Bratisl. lek. Listy, 58, 1972, č.6, s.735-736.
- 25.Moravec R., Baláž V.: Hormonálne zmeny na operačnú traumu u starých ľudí. Plzeň.lék. sborn., Suppl. 58, 1989, s.29-31.
- 26.Moravec R., Baláž V., Balážová E., Vician M.: Hormonálna odpoveď na traumu gereontochirurgického pacienta. Gerontológia experimentalis bohemic-slovaca. Malacky, Tom.II, 1986, s.136-140.
- 27.Moravec R., Hupka Š., Oravec D.: Výsledky kombinovanej chirurgicko-aktinickej liečby nádorov štítnej žľazy. Čas.Lék. čes., 115, 1976, č.25, s.756-758
- 28.Moravec R., Chorvát V. Oravec D., Šimek L., Hulínová I.: Nové aspekty pri chirurgických výkonoch na štítnej žľaze. Rozhl. Chir., 51, 1972, č.12, s.760-771.
- 29.Moravec R., Chorváth V., Oravec D., Hupka Š., Bencúr J.M.: K problematike opakovane recidivujúcich nodózných strúm po subtotálnej strumektómii. Rozhl.Chir., 53, 1974, č.1, s.10-15.
- 30.Moravec R., Chorváth V., Oravec D., Hupka Š.: Problémy recidivujúcich a opakovane recidivujúcich nodózných strúm po subtotálnej strumektómii. Zborník prác z XI. farmakoterapeutických dní, Gotwaldov, 1974, s.108-115.
- 31.Moravec R., Chorváth V., Oravec D., Ohrádka B., Kubis J.: Predoperačná príprava a taktika u strúm a maligného exophthalmu. Čas. Lék. čes., 116, 1977, č.6, s. 165-167.
- 32.Moravec R., Kadlec O., Hulínová I., Štubňová E.: Zvláštnosti chirurgického pacienta v stareckom veku. Rozhl.Chir., 70, 1991, č.5, s.312-320.
- 33.Moravec R., Kostolný I., Paulík J., Žilavý Š., Šimek, L., Oravec D.: K problematike chirurgie štítnej žľazy, Čas Lék.čes., 118, 1979, č. 47, s.1444-1446
- 34.Moravec R., Kuniak, B., Bencúr J.M., Oravec D., Ohrádka B.: Diagnostika a terapia strúm z hľadiska chirurgie a otorinolaryngológie. Rozhl.Chir. 54, 1975, č.3, s.132-137
- 35.Moravec R., Kužela L.: chirurgická liečba endokrinných ochorení, klinická endokrinológia, Martin, Osveta, 1982, s.616.
- 36.Moravec R., Nahodil V., Oravec D., Ohrádka B., Jablonický Š.: Indikácie k operácii na štítnej žľaze. Zborník prác 39. chirurgického dňa Kostlivého– Endokrinochirurgia, Bratislava, Sbornost', 1986, s.67-74.
- 37.Moravec R., Oravec D.: Problematika strumektómie u pacientov vyšších vekových skupín. Rozhl.Chir., 63, 1984, č.4. s.149-152.

- 38.Moravec R., Oravec D. , Mikulaj L., Baláž V., Macho L., Mrázová M., Remiš T., Zlatoš J.: Reakcia endokrinného systému na úraz, jej sledovanie a ovplyvnenie. Lek. Obzor 21, 1972, č.12, s.676-678
- 39.Moravec R., Oravec D., Čársky K., Baláž V., Ohrádka B.: Endokrinné regulačné mechanizmy a ich ovplyvňovanie pri gerontochirurgických pacientoch. Problémy v gerontochirurgii a aktuality v traumatológii a vaskulárnej chirurgii. Martin, Osveta, 1975, s.20-27.
- 40.Moravec R., Oravec D., Čársky S., Baláž V. Šimek J. Ohrádka B.: Endokrinné regulačné mechanizmy a ich ovplyvňovanie pri gerontochirurgických výkonoch. Lek.Obzor, 1972, s.11.
- 41.Moravec R., Oravec D., Hraško J., Paukovič J.: Predoperačná príprava pri komplikovaných tyreopathiách. Lek.Obzor 32, 1983, č.2, s.67-72
- 42.Moravec R., Oravec D., Kostolný I. Žilavý Š., Paulík J.: Przedoperacyjne przygotowanie i nasze wyniki chirurgicznego leczenia schorzeń tarczycy. Polski przegląd chirurgiczny, Panstwowy zaklad wydawnictw lekarskich. Supplement 7, 1980, 262-268
- 43.Moravec R., Oravec D., Ohrádka B., Skladaný M., Lesáková V.: K problematike strumektómie u malígnych strúm. Plzeň Lék.Sborn., Suppl. 50, 1985, s.175-176
- 44.Moravec R., Oravec D., Ohrádka B. Labaš P., Hostýn L.: Prevencia chirurgických komplikácií pri niektorých endokrinných endokrinopatiách. Zborník zo VI. Reimanových dní, Prešov, 1976, s.193-207.
- 45.Moser F.: Die Erkrankungen an Hals, Nase, Ohr und an der Oberen Luft und Speisewegen. Band II. VEB Gustav Fischer, Jena Verlag, 1971, 515 s.
- 46.Moumier- Kulin, P., Huguenainer J.P., Descates J.: Données experimentales sur la suture du nerf récurrent. J.franc. otorhino-laryng, 17, 1968, 4, s.297-300.
- 47.Nahodil V: On the vestion of technic of total thyreodectomy. Acta Univ.Card. Med. 23, 1977, s.143-150
- 48.Nahodil V.: Úloha chirurga v indikacích k tyreoidectómii. Vnitřní Lék., 1982, s. 847-852
- 49.Nahodil V.: Prevence poranení zvratného nervu a přístětních telísk pri subtotální a totální thyreoidectómii. Rozhl. Chir., 60, 1981, s.377-384
- 50.Nahodil V. a kolektiv: Chirurgie štítné žlázy. Avicenum – zdravotnické nakladatelství. Praha , 1989, s.200.
- 51.Nahodil V., Němec J., Zeman V.: Indikace a technika totální thyreoidectómie. Sborník prác 39.chirurgického dňa Kostlivého, 13.12. 1985, s.75-85
- 52.Oberdisse K., Klein E.: Krankheit der Schilddrüse. Stuttgart, G.Thieme Verlag 1967, s.1-5.
- 53.Omaník Š.: Strumektómia v lokálnej anestéze za pomoci masky pre prívod kyslíka a prídavnú narkózu rajsým plynom. Bratisl.lek.Listy, 1955, 35/2:651-655.

- 54.Oravec D., Čársky K., Moravec R., Hupka Š.: K otázkam recidivujúcej strumy. Rozhl.Chir., 1972, č.2, s.100-105
- 55.Oravec D., Moravec R.: Eraldín ako možný prostriedok na odhalenie postoperačnej tyreotoxickej krízy. Bratisl.lek.listy, 65, 1976, č.1, s.77-83
- 56.Oravec D., Moravec R.: Ku problematike foriem kompresívneho syndrómu v klinike veľkých uzlovitých strúm retrosternálnych vo vyššom veku. Zborník prác 39. chirurgického dňa Kostlivého, Endokrinologia. Bratislava, Svornosť, 1986, s.91-95
- 57.Oravec D., Moravec R.: Formen des Kompressionssyndrome bei Knoten, bzw. Retrosternalstruma im infortgeschrittenen Alter. Zigm.43, 1988, č.15, s.425-427
- 58.Oravec D., Moravec R., Hupka Š.: Strumitídy z hľadiska internej a chirurgickej liečby so zreteľom na diagnosticky zložitejšie stavy. Rozh.Chir., 54, 1975, č.3, s.138-146
- 59.Oravec D., Moravec R., Chorváth V.: Opodstatnenosť blokády betareceptorov v predoperačnej príprave a pooperačnom ošetrovaní eufunkčných a toxických strúm. Bratisl.lek.Listy, 61, 1974, č.3, s.221-222.
- 60.Oravec D., Moravec R., Chorváth V., Janotka M., Hnilica P., Šimko Š.: Strumitídy z hľadiska internej a chirurgickej liečby. Bratisl.lek.Listy 66, 1976, č.6, s. 674-677
- 61.Oravec D., Moravec R., Chorváth V.: Opodstatnenosť blokády betareceptorov v predoperačnej príprave a pooperačnom ošetrovaní toxických strúm. Bratisl.lek.Listy, 61, 1974, č.2, s.221-228.
- 62.Polák E. a kolektív: Chirurgie štítnej žľazy. SZN, Praha, 1966, s.294.
- 63.Polák, E., Brumlík, J.: Intratorakálna cystická struma, Čas.Lék.čes., 1936, 75/18-19:555-559.
- 64.Vašina P., Moravec R., Hulínová I., Lesáková V.: K problematike kardiálnych komplikácií pri chorobách štítnej žľazy. Zborník prác 39.chirurgického dňa Kostlivého – Endokrinochirurgia, Bratislava, Svornosť, 1986, s. 126-131.
- 65.Williams, R.H.: Text-book of Endocrinology, IV.Edition, Saunders and Philadelphia Co-London, 1968, s.1258.

MIVAT – operácie štítnej žľazy

Miniinvazívna videoasistovaná

tyreoidektómia

Marko

Rozvoj súčasnej medicíny je obrovský a tiež chirurgia prekonáva zásadné zmeny vo svojej každodennej praxi. Pred 17 rokmi sa začala nová éra chirurgie - miniinvazívna chirurgia. Po prvých úspechoch s laparoskopickými operáciami žlčníka a slepého čreva, sa pozornosť chirurgov obrátila na všetky ostatné typy chirurgických operácií. Rozbehli sa operácie slabínových prietrží, operácie v oblasti pažerákového hiátu (hiatoplastiky a fundoplikácie, kardiomyotómie), operácie solídnych orgánov (splenektómie, adrenalektómie), hrudné torakoskopické operácie. Plne akceptované sú už aj miniinvazívne - laparoskopické operácie na hrubom čreve a žalúdku ako pri benígnych tak aj pri malígnych ochoreniach kolorekta a žalúdka. Stále viac sa rozbieha miniinvazívna operatíva na pankrease, pečeni, pažeráku. Už sa nehovorí len o laparoskopickej, resp. torakoskopickej chirurgii, do popredia sa dostáva aj tzv. miniinvazívna chirurgia mimodutinová, t. j. na orgánoch ktoré sa nenachádzajú v dutine brušnej ani v dutine hrudnej. Do praxe sa dostávajú tzv. miniinvazívne operácie na štítnej žľaze a prítŕnnych telieskach, na prsníku a v axile, prípadne na dolných končatinách – SEPS. V súčasnosti sa začali do povedomia chirurgov a postupne aj endokrinológov dostávať endoskopické operácie štítnej žľazy a prítŕnnych teliesok. Najväčšie skúsenosti v tejto oblasti má prof. Miccoli z Pisy, ktorý je autorom metódy, ktorú sme začali uplatňovať na Slovensku. Ide o MIVAT – miniinvazívnu videoasistovanú tyreoidektómiu.

Začiatky miniinvazívnych operácií na štítnej žľaze (ŠŽ). Hussher a kol. (1) publikoval 1. endoskopickú lobektómiu pre 4 mm adenóm. Použil krčný prístup pomocou 3 trokárov, ktoré boli uložené pod platyzmu na prednom okraji m. sternocleidomastoideus, jeden v jugulárnej jamke, druhý pri uhle mandibuly a posledný v strede medzi nimi, približne 4 mm nad klavikulou. Pracovný priestor vytvoril insufláciou CO₂ pri nízkych tlakoch, aby sa vyhol podkožnému emfyzému a ťažkej hyperkapnii. Operačný čas tejto 1. operácie bol 4h 45 min a krvné straty minimálne. Prvopočiatky miniinvazívnych výkonov na ŠŽ sa odvíjajú od miniinvazívnych operácií na prítŕnnych

telieskach, ktoré sú pre svoju veľkosť a jednoduché cievne zásobenie ideálne k endoskopickému výkonu. Ako prvý urobil endoskopickú parathyroidektómiu Gagner v roku 1996 (2). Následne Miccoli (3) publikoval v roku 1998 prvé skúsenosti s endoskopickou parathyroidektómiou. Odtiaľ už bol malý krok k odstráneniu malých uzlov v ŠŽ. Metodiku endoskopickej tyreoidiektómie publikovali Gagner a Inabnet (4) v roku 2000 a Shimizu a kol. v roku 1999 (5). Japonskí autori sa zamerali na odstránenie akejkoľvek jazvy na krku a z tohoto pohľadu Ikeda v roku 1999 publikoval axilárny prístup (6). Ishii, Ohgami a kol v roku 1998 publikovali prístup z prednej hrudnej steny (7).

Miccoli vo veľkej multiinštitucionálnej štúdii potvrdil, že videoasistovaná tyreoidiektómia (VAT) je dobre reprodukovateľný výkon, a že je rovnako bezpečný ako konvenčná chirurgia, hoci sa vykoná v rôznych chirurgických zariadeniach (8). Výhodou VAT je kratší operačný čas ako pri totálnych endoskopických výkonoch. Nevýhodou je rez na krku i keď malý. Spočiatku sa takto operovali len benígne ochorenia, následne sa začali operovať aj malignity. Miccoli (9) v auguste 2004 publikoval najväčšiu štúdiu s počtom pacientov 579 (7/1998-10/2003). Urobili 312 TTE, 256 lobektómií. Priemerný operačný čas bol $41 \pm 19,5$ min pre lobektómiu a $51,6 \pm 18,8$ min pre TTE. Pooperačná doba hospitalizácie bola 24 hodín – všetci boli prepustení na 1. pooperačný deň. Pooperačné komplikácie boli krvácanie (0,1%), paréza NRL (1,3%), trvalá hypoparatyreóza (0,2%).

Bellantone (10) v roku 2003 publikoval prospektívnu štúdiu 81 pacientov, u ktorých robili MIVAT, pričom až u 24 (29,6%) konečná histológia verifikovala malignitu. V 13 prípadoch robili TTE, v 11 urobili lobektómiu a pri konečnej histológii potvrdili malignitu, preto v druhom kroku dorobili klasicky totálnu tyreoidiektómiu. Takto postupovali v začiatkoch, keď mali málo skúseností, neskôr, t.j. v 8 prípadoch dorobili TTE ako MIVAT, a to 1-2 mesiace od operácie. Z týchto 21 pacientov ukončených ako VAT bola nutná 1x konverzia. Väčšina pacientov bola klasifikovaná ako pT2a, pT2b, ale 2 boli klasifikovaný ako pT4. Ak našli zväčšené LN , urobili disekciu centrálného kompartmentu LN. Podľa týchto autorov sa výkon predĺžil lymfadenektómiou len o 15 min. Pri výuke pokračovali tak, že po 30 odoperovaných MIVAT dorobili TTE pri pozitívnom zmrazenom reze a neskôr dorobili TTE aj v druhom kroku ako MIVAT. Záverom konštatujú, že VAT je indikovaná aj u papilárneho Ca T1-T2, ak nie sú predoperačne sonograficky verifikované jednoznačne zväčšené LN

(niektorí autori o tom diskutujú). Autori dodržiavajú tieto kritériá, ale i napriek tomu mali vo svojej štúdii i pacientov, ktorí sem nepatrili, ale títo sa nedali predoperačne zdiagnostikovať, napr. miniinvazívna púzdra, ale pri ich sledovaní nenašli recidívu a aj ostatné výsledky boli v norme.

Miccoli (11) v roku 2002 publikoval prospektívnu štúdiu 33 pacientov s neo procesom štítnej žľazy, v ktorej boli 16 pacienti operovaní MIVAT metódou a 17 klasicky, pričom došiel k záveru, že obe metódy boli porovnateľné a MIVAT je bezpečná a dostatočne radikálna metóda aj pri diagnóze papilárneho Ca pri dodržiavaní indikácií. Niektorí endokrinochirurgovia začali MIVAT metódu používať aj v detskom veku. Spinelli C. a kol. (12) publikoval v roku 2004 súbor 16 detí, u ktorých urobili MIVAT vo veku 11-18 rokov (15x lobektómia, 1 x TTE) s rovnakými indikáciami ako u dospelých. 14 x benígny uzol, 2 x papilárny Ca, preto v druhom kroku dorobili TTE a MIVAT TTE. Iní autori sa dokonca snažia o operáciu v lokálnej anestézii, prípadne ako jednoduchú chirurgiu. V posledných 2 desaťročiach pozorovať čiastočný návrat k lokálnym anestéziám (LA) pri operáciách ŠŽ. Spolu so zavedením MIVAT to vedie ešte k menšej invazívnosti a možnosti jednoduchšej chirurgie, eventuálne ambulantnej chirurgie. Lombardi (13) v roku 2004 publikoval prácu o 5 operáciách MIVAT v LA, resp. v modifikovanom superficiálnom cervikálnom bloku. Kritériá boli uzol menší ako 20 mm, objem žľazy ± 20 mm, t.j. norma. Urobili 2 x TTE (op. čas 81 min) a 3 x lobektómiu (op. čas 52 min) s nekomplikovaným pooperačným priebehom a pooperačnou dobou hospitalizácie 18-40 hodín. O indikačných kritériách je možné povedať, že s rastúcimi skúsenosťami s MIVAT v LA je možné tieto kritériá rozšíriť.

MIVAT metóda operácie na štítnej žľaze podľa Miccoliho publikovali sa ujala aj na iných pracoviskách a viacero autorov publikovali už svoje klinické výsledky s touto metódou, ako napr. Yeh a kol. (14) – kožná incízia 20-30 mm, priemerný op. čas pre lobektómiu 102 min (n=16), alebo Potts (15) – kožná incízia 20 mm, priemerný op. čas pre lobektómiu 122 min (n=6), pre TTE 175 min (n=2).

Indikácie k MIVAT

Vo väčšine prípadov indikuje operáciu endokrinológ. Ide väčšinou o benígne nádory, prípadne aj malígne nádorové procesy – bez prerastania do okolia.

Kritériá možnosti MIVAT operácie :

Uzol do veľkosti 3.5 cm

Objem žľazy < 20 ml

Istota benígneho ochorenia alebo nízke riziko papilárneho karcinómu

Kontraindikácie k MIVAT operácii štítnej žľazy

Kontraindikáciami sú všeobecné kontraindikácie k operácii. Hlavnou kontraindikáciou k MIVAT je veľkosť uzla nad 3,5 cm, resp. objem laloka štítnej žľazy na 20 ml. V praxi však je možné vykonať MIVAT operáciu – endoskopicky asistovanú operáciu aj z väčšej kožnej incízie ako je 2,5-3 cm, takže MIVAT môžeme po zvážení konkrétneho prípadu vykonať aj pri náleze väčšieho uzla.

Absolútne KI : veľký (masívny) krk, predchádzajúca operácia na krku, tyreoiditída, predpoklad postihnutia lymfatických uzlín, lokálne pokročilý karcinóm

Relatívne KI : predchádzajúce ožarovanie krku, Morbus Graves, “krátky” krk u obézných pacientov

Výhody MIVAT

Ide o všeobecne známe výhody miniinvazívnych operácií :

- výrazný kozmetický efekt – rana veľkosti 2-3 cm
- menšia spotreba analgetík
- kratšia hospitalizácia
- krátka pooperačná rekonvalescencia
- prakticky žiadne granulačné tkanivo – nepoužívajú sa ligatúry (celá operácia prebieha za pomoci harmonického skalpela)

Výhody pre operátora – vynikajúca vizualizácia štruktúr a tkanív.

Nevýhody MIVAT

Pre pacienta v podstate neexistuje nevýhoda MIVAT.

Viac nevýhod je pre operátora : počas tzv. “learning curve “ je dlhší operačný čas, viac komplikácií. Nevýhodou je cena výkonu – nutnosť použiť harmonický skalpel. Obmedzenie sú aj obmedzené indikácie.

Vyšetrenia potrebné pred MIVAT operáciou štítnej žľazy :

1, Endokrinologické - endokrinológ pacienta sleduje, podľa klinického, laboratórneho vyšetrenia a ostatných vyšetrovacích metód a pacienta indikuje na operačné riešenie a pooperačne pacienta ďalej sleduje

2, Zobrazovacie vyšetrovacie metódy :

- USG – rozmery a objem jednotlivých lalokov, veľkosť, prípadne množstvo ložiskových lézií
- CT - lokalizácia, veľkosť a tvar lézie, vzťah k okolitým štruktúram, LU – hlavne pri podozrení na neo proces
- MR vyšetrenie – môže pomôcť pri odlíšení benígnej lézie od malígnej
- RTG hornej hrudnej apertúry – posúdenie priebehu trachey – možnosť deviácie pri útlakovom syndróme z veľkej štítnej žľazy

3, Iné vyšetrenia :

- punkčná cytológia – najčastejšie pod USG kontrolou
- interné predoperačné vyšetrenie
- chirurgické predoperačné vyšetrenie
- ORL vyšetrenie
- anesteziologické vyšetrenie

Možné komplikácie

Prechodná paréza n. laryngeus recurrens, trvalá paréza n. laryngeus recurrens, prechodný alebo trvalý hypoparatyreoidizmus. Peroperačné alebo pooperačné krvácanie.

Konverzia MIVAT

Konverzia MIVAT operácie je v podstate rozšírenie operačnej rany – kožnej incízie tak, aby bolo možné bezpečne dokončiť operáciu.

Základné inštrumentárium potrebné na vykonanie MIVAT operácie na štítnej žľaze

K vykonaniu MIVAT operácie na štítnej žľaze je potrebný základný chirurgický operačný set na štítnu žľazu a niekoľko špeciálne upravených inštrumentov - tzv. Miccoliho set (ktorý obsahuje napr. špeciálne disekčné spatulu s odsávaním – na tupú preparáciu a disekciu, retraktory a háčiky). Veľmi dôležitý – v podstate nepostrádateľný je harmonický skalpel.

Operačná technika pri MIVAT operácii :

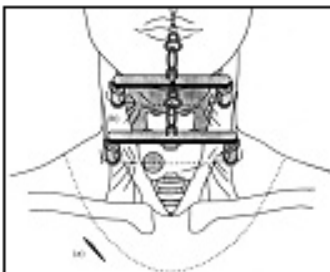
Používané prístupy :

Prístup podľa Gagnera



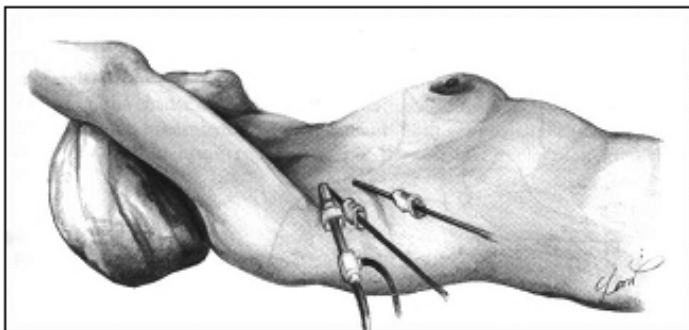
CO2 (8 mm Hg) insuflácia
Centrálna incízia (5 mm troakar)
3 ďalšie troakary :
stredná čiara, stred okraja SCM,
horný okraj okraja SCM

Prístup podľa Shimizu



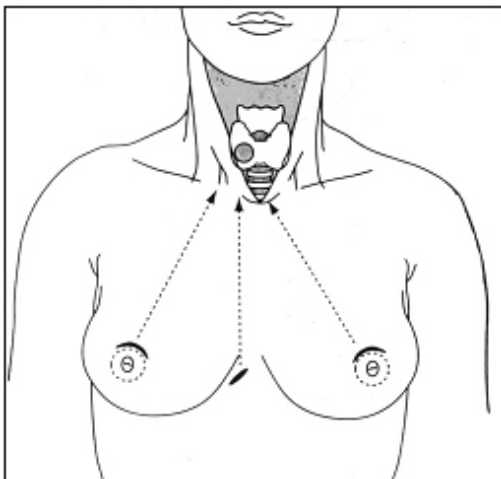
Externá retrakcia (Kirschner)
Laterálna incízia (okraj SCM)
5 cm subklavikulárna incízia

Prístup podľa Ikeda



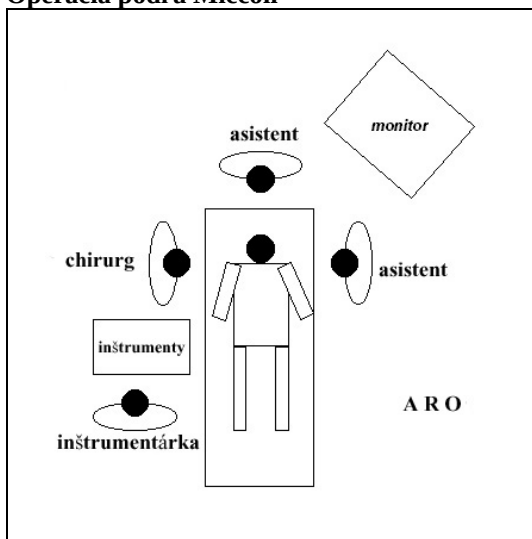
30 mm kožná incízia v axile, CO2 insuflácia (4 mm Hg), flexibilný endoskop, 1 prídavný troakar blízko hlavnej incízie

Prístup podľa Ohgami



Tri incízie: 1x - presternálne, 2x - periareolárne, CO2 insufflation

Operácia podľa Miccoli



Postavenie operačného tímu pri operačnom stole

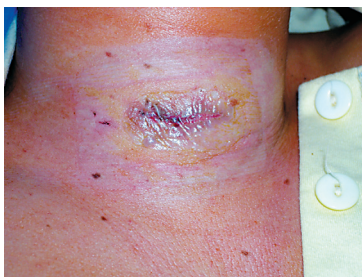
Obrázková príloha



Postavenie OP tímu na OP sále



Inštrumentárium s kamerou počas operácie



Rana po MIVAT „suturovaná“ lepidlom Dermabond



Preparát po extrakcii



Rana týždeň po MIVAT operácii



Rana 3 týždne po MIVAT operácii (iný pacient)



Rana po MIVAT operácii
(iný pacient)

Rana týždeň po klasickej
strumektómii pri veľkej štítnej
žľaze



Harmonické nožnice používané pri MIVAT operácii

Postup operácie pri MIVAT operácii (miniinvazívnej videoasistovanej thyreoidektómii) :

Miniinvazívna thyreoidektómia sa štandardne robí v celkovej anestéze a vyžaduje si dobrú spoluprácu anesteziológa a celého operačného tímu. Vzhľadom k tomu, že rozhodujúca časť operácie sa robí preparáciou žľazy videoasistovane za kontroly na monitore, je nutné, aby sa aj anesteziológ tomu prispôbil, lebo oblasť hlavy pacienta s kanylou je počas zákroku ťažko prístupná kontrole. Preto je nutné, aby bol pacient dobre zaintubovaný, kanyla bezpečne fixovaná, lebo po definitívnom zarúškovaní už nie je priamo prístupná kontrole. Anesteziologický prístroj je umiestnený po ľavej strane pacienta tak, aby umožňoval pohodlný prístup prvého asistenta k operačnému poľu. Podobne musí byť zabezpečený aj dobrý venózný prístup, lebo operovaný pacient má obe ruky pripevnené pri tele.

Mininvazívna thyreoidektómia je tímová operácia, ktorú robia štandardne 3 chirurgovia. Vedúci operačného tímu je na pravej strane pri krku pacienta, prvý asistent oproti na ľavej strane pacienta a jeho úlohou je v prvej fáze pomoc pri preparácii štítnej žľazy z minimálnej incízie a v ďalšej fáze drží kameru a vytvára optimálny obraz na obrazovke pre operátora. Druhý asistent stojí za hlavou pacienta a ťahom za háčiky smerom laterálne, kraniálne a kaudálne podľa fázy operácie vytvára optimálny priestor pre kameru a operačné nástroje.

Pacient je operovaný na operačnom stole v polohe na chrbte. Oproti klasickej tyreoidektómii nie je nutný špeciálny záklon krku, ktorým sa dosiahla ľahšia prístupnosť operovanej žľazy, avšak často u pacientov s postihnutím chrčtice a u pacientov v pokročilom veku s degeneratívnymi ochoreniami krčnej chrčtice zanechával výrazný záklon pooperačné vertebrogénne ťažkosti. Hlava je fixovaná v strednej rovine, aby sa nezmenili štandardné anatomické pomery a poloha jednotlivých kľúčových anatomických štruktúr, ktoré sú pre výsledok operácie rozhodujúce. Operačné pole si pripravujeme dezinfekciou štandardnými dezinfekčnými roztokmi, avšak zásadne bez obsahu jódu. Rúšujeme celého pacienta až na prednú stranu krku, čím je operačné pole dobre prístupné zo všetkých strán.

Po zaujatí definitívneho postavenia operačného tímu a inštrumentárky sa polohuje operačná technika. Operačná veža s hlavným monitorom pre operujúceho chirurga, s elektrokoagulačnou jednotkou a stanicou pre harmonický skalpel je umiestnená pri hlave pacienta medzi prvým a druhým asistentom. Monitor by mal byť umiestnený maximálne vo výške očí operujúceho chirurga. Zásadne nie vyššie, lebo sa tým sťažuje koordinácia preparácie v rane a kontrola na monitore. Druhý monitor je medzi operujúcim chirurgom a druhým asistentom, čím umožňuje optimálnu kontrolu prvému asistentovi, ktorý vizualizuje operačné pole operátorovi. Pri samotnej operácii, ktorá sa robí z minimálneho prístupu a pri ktorej používame elektrokoaguláciu a harmonický skalpel, si musíme chrániť kožu proti popáleniu, čo robíme nalepením ochrannej priesvitnej fólie (steridrape) na kožu v mieste plánovanej incízie.

Operáciu začíname 2-2,5 cm priečnou kožnou incíziou v strednej čiare 2 cm nad jugulom. Po otvorení kože skalpelom cez ochrannú fóliu, pokračujeme prepraciu elektrokoauterom. Postupne si priečne v smere incízie kože pretíname podkožný tuk a platyzmu až sa dostaneme k cervikálnej fascii pokrývajúcej infrahyoidálne svaly. Tieto sa snažíme oddeliť od seba incíziou v pozdĺžnom smere vedenou čo

najviac smerom nahor ako aj nadol, aby sme dosiahli čo najlepší prístup k žľaze. Po ich rozťahnutí háčikmi smerom laterálne sa dostávame cez riedke fibrózne tkanivo priamo na kapsulu samotnej žľazy v oblasti istmu. Po jednoznačnej identifikácii žľazy už pokračujeme v preparácii natupo používaním špeciálnych spatúl, ktoré majú na svojom konci aj otvor na odsávanie a jedna je napojená na odsávaciu techniku. Táto prvá fáza sa robí pod priamou kontrolou zraku.

Ďalšiu fázu operáciu už robíme za asistencie kamerou sprostredkovaného obrazu na monitore. Ťahom za háčiky, ktoré sú založené za pretracheálne svaly a preparáciu spatulami priamo na kapsule štítnej žľazy si ju oddeľujeme od okolitých štruktúr. Pri opatrnom postupe sa darí vizualizovať prakticky celý povrch laloka bez akéhokoľvek krvácania. Po zhodnotení pomerov, overení si veľkosti žľazy, ktorá zodpovedá veľkosťou predoperačnej diagnostike pokračujeme vo videoasistovanej preparácii. Najprv si vypreparujeme horný pól príslušného laloka. Dôležitý je správny ťah háčikov, ktorý vytvára dostatočný priestor na umiestnenie kamery a dvoch disekujúcich spatúl. Opatrnou preparáciou natupo spatulami si oddeľujeme horný pól žľazy najprv laterálne od priliehajúcich svalov, až sa dostávame k miestu vstupu horných pólových ciev do horného laloka. Následne opatrnou disekciou si doddeľujeme horný pól od krikotyreoidálnych svalov a od trachey. V tejto oblasti je už nutné koaguovať niekoľko križujúcich ciev, čo robíme použitím špeciálne vyvinutého harmonického skalpela, ktorý má jemnejšie čeluste a sú formované do oblúka. Pri pretínaní ciev harmonickým skalpelom musíme vždy postupovať tak, že izolovanú čelusť umiestňujeme smerom k štruktúram, ktoré chceme chrániť pred termickým poškodením, ktoré vzniká v priebehu použitia harmonického skalpela. Po uvoľnení horného pólu po oboch stranách a vizualizácii pólových ciev, tieto pretíname tiež harmonickým skalpelom. Po oddelení horných pólových ciev sa výrazne zlepši mobilita horného pólu, čo umožňuje pri preparácii žľazy vizualizovať horné prištítne telieska. Po uvoľnení horného pólu pokračujeme v preparácii po laterálnej strane laloka smerom nadol, pričom si identifikujeme mediálnu vënu, ktorú taktiež pretíname harmonickým skalpelom. Najkritickejším miestom na preparáciu je oblasť dolného pólu, lebo tento je bohato cievne zásobený z arteria thyroidea inferior, ktorá sa vetví už pred vstupom do žľazy a jemnými a fragilnými sprievodnými vënami medzi ktorými môže prebiehať n. laryngeus recurrens. Preto pred pretínaním dolných pólových ciev je nutné spatulami ťahom na dolný pól a disekciou v mieste

predpokladaného priebeh nervu tento vizualizovať, aby sme mali jasnú predstavu o jeho lokalizácii. Nie je nutné ho celkom vypreparovať, len vedieť, či nie je v priamom kontakte so žľazou a či rotáciou laloka smerom nahor nedochádza aj k jeho dislokácii. Následne harmonickým skalpelom pretíname jednotlivé vetvy arteria thyroidea inferior vo vetvách prísne na žľaze. Ak hrozí termické poškodenie n. laryngeus recurrens v dôsledku nutosti manipulácie harmonickým skalpelom v jeho blízkosti, používame na predelenie ciev titanové klipy. Po disekcii celého laloka štítnej žľazy natupo spatulami, preťatí horných, ako aj dolných pólových ciev a vena mediana končíme videoasistovanú disekciu. Pokračujeme otvoreným spôsobom. Na horný pól naložíme malé hemostatické peany a žľazu retrahujeme do operačnej rany, pričom tesne na žľaze harmonickým skalpelom pretíname drobné cievy, oddeľujeme prištítné telieska, uvoľňujeme fixáciu na tracheu za stálej kontroly priebehu n. laryngeus recurrens. Postupne uvoľníme celý lalok a istmus od trachey. Na zväver lobektómie pretíneme istmus žľazy v mieste prechodu do protiľahlého laloka harmonickým skalpelom. Po uvoľnení celého laloka, robíme dôkladnú hemostázu. Ak je indikovaná totálna tyreoidektómia, pokračujeme identickým spôsobom na druhej strane. Pri osvojovaní si videoasistovanej metodiky doporučujeme založiť do lôžka po tyreoidektómii Redonov drén, na kontrolu prípadného pooperačného krvácania. Operačnú ranu šijeme po anatomických vrstvách. Vzhľadom na minimálny kožný rez po dobrej adaptácii podkožia kožu lepíme Dermabondom s dobrým klinickým efektom.

Záver

MIVAT operácia štítnej žľazy je nová metóda miniinvazívnej chirurgie, je rovnako bezpečná ako klasická operácia štítnej žľazy. Pri MIVAT je možné po learning curve dosiahnuť výrazný kozmetický efekt a iné výhody miniinvazívneho prístupu.

MIVAT má však svoje indikácie a kontraindikácie. Pre rozvoj tejto metódy je podstatná komunikácia s endokrinológmi, hlavne včasná indikácia k operácii zo strany endokrinológov.

Literatúra

1. Hussner C.S., Recher A., Napolitano G. et al. Endoscopic right thyroid lobectomy. *Surg Endosc* 11 (1997). S. 887
2. Gagner M. – Endoscopic parathyroidectomy. *Br.J.Surg.* 83. s.875
3. Miccoli P., Bendinelli C., Vignali E. – Endoscopic parathyroidectomy : report of an initial experience. *Surgery* 124 (1998), s 1077-1080
4. Gagner M., Inabnet W.B. – Minimally invasive thyroid surgery In gangner M., Inabnet W.B.: *Minimally Invasive Endocrine Surgery Workshop*. Mount Sinai Hospital Eds, New York 2000, s.1-10
5. Shimizu K., Akira S., Jasmi A.Y. – Video assisted neck surgery: endoscopic resection of thyroid tumors with very minimal neck wound. *J Am Coll Surg* 188(1999), s. 697-7036.
6. Ikeda, Y. – Endoscopic neck surgery by tghe axillary approach . *J AM Coll Surg* 191 (1999), S.336-340
7. Ishii S., Ohgami - Endoscopic thyroidectomy with anterior chest wall approach . *Surg Endosc* .12, (1998), s.611
8. Miccoli P., Bellantone R. – Minimally invasive video-assisted thyroidectomy: Multiinstitutional experience. *World J Surg* 26,2002,s. 972-975
9. Miccoli P., Berti P., Materazzi G., Minuto M. – Minimally invasive video-assisted thyroidectomy : five years of experience *J Am Coll Surg* 199, (2004), s. 243-248
10. Bellantone R. – Video-assisted thyroidectomy for papillary thyroid carcinoma. *Surg Endosc* 17 (2003): s.1604-1608
11. Miccoli P., Elisei R., Materazzi G., Capazzone M. – Minimally invasive video-assisted thyroidectomy for papillary carcinoma . A prospective study of its completeness. *Surgery* , vol 132, 2002, s. 1070-1074
12. Spinelli C., Bertocchini A., Donatini G., Miccoli P. – Minimally invasive video-assisted thyroidectomy. Report of 16 cases in children older than 10 years. *Journal of Pediatric Surgery*, vol 39, 2004, s. 1312-1315
13. Lombardi C.P., Raffaelli M.D., Modesti C. – Videoassisted thyroidectomy under local anesthesia. *Am J Surg* vol 187,2004, s. 515-518
14. Yeh T., Jan Y., Hsu B. – Video-assisted endoscopic thyroidectomy – *Am J Surg*, vol 180, 2000, s.82-85
15. Potts K.L., Goldstein R.E – Minimally invasive video-assisted thyroidectomy. The initial experience. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*, vol. 131,2004, s.110

Molekulárno - biologické aspekty vzniku mnohopočetnej endokrinnnej neoplázie typ2

Poturnajová, Altanerová

Karcinómy štítnej žľazy patria medzi zriedkavé nádorové ochorenia, ale napriek tomu sú najčastejším nádorovým ochorením endokrinného systému (1). Medulárny karcinóm štítnej žľazy (MTC) tvorí 8-10% všetkých nádorov štítnej žľazy. Má vysoký metastatický potenciál a patrí medzi slabo diferencované nádory. Rastie rýchlo a expanduje do štruktúr mimo štítnej žľazy. Je charakteristický rozsiahlou inváziou okolia a rýchlou progresiou. 25-30% medulárných karcinómov má dedičný pôvod a vyskytujú sa ako súčasť mnohopočetnej endokrinnnej neoplázie typu 2.

Mnohopočetná endokrinná neoplázia typ 2

Mnohopočetná endokrinná neoplázia typ 2 (MEN 2) patrí medzi závažné dedičné nádorové ochorenia endokrinného systému. Vyskytuje sa vo frekvencii 1:25 000 a jej následky postihujúce celé rodiny sú častokrát letálne. MEN 2 zahŕňa tri syndrómy a to MEN 2A, MEN 2B a familiárny medulárny karcinóm štítnej žľazy (FMTC). MEN 2A je autozomálne dominantné, dedičné nádorové ochorenie charakterizované prítomnosťou medulárneho karcinómu štítnej žľazy u všetkých pacientov, nádorom chromafínových buniek drene nadobličiek - feochromocytómom u 50% pacientov a hyperpláziou resp. adenómom prištítnych teliesok u 20-30% pacientov. MEN 2B je podobne ako MEN 2A charakterizované prítomnosťou medulárneho karcinómu štítnej žľazy u všetkých pacientov, feochromocytómom u 50% pacientov a marfanoidným vzhľadom tela, abnormalitami skeletu, prípadne neurinómami neubukálnej sliznice, pier a jazyka. MEN 2B syndróm je značne agresívny a prvé syndrómy ochorenia sa objavujú už v prvej dekáde života. FMTC je charakterizovaný len medulárnym karcinómom štítnej žľazy.

Jedinou efektívnou liečbou MEN2 syndrómu je úplne odstránenie štítnej žľazy - totálna tyroidektómia. Pretože medulárny karcinóm štítnej žľazy je rezistentný na chemoterapiu a rádioterapiu, liečba MTC je zúžená len na odstránenie celého tkaniva. U suspektných jedincov je doporučený preventívny chirurgický zákrok už od 5 rokov

života pri MEN 2A syndróme a od 2 rokov života pri MEN 2B syndróme.

Molekulárna etiológia MEN 2 syndrómu

Familiárny výskyt MEN 2 syndrómu súvisí so zárodočnými bodovými mutáciami v *RET* géne, pričom existuje silná korelácia medzi fenotypom ochorenia a lokalizáciou mutácií vrámci *RET* génu. Mutácia v *RET* géne zmení tento bunkový proto-onkogén na dominantný transformačný gén. Na rozdiel od iných dedičných nádorových syndrómov, pri ktorých dochádza k inaktivácii tumor-supresorového génu, MEN 2 mutácie zapríčínujú aktiváciu RET receptora. Mutácia je heterozygótna, teda u nositeľov zárodočnej mutácie každá bunka obsahuje normálnu aj mutovanú alelu. Penetrancia génu je takmer 100 % a u väčšiny nositeľov mutácie sa MEN 2A ochorenie prejaví v produktívnom veku a MEN 2B ešte pred jeho dosiahnutím.

Charakteristika *RET* génu

RET gén je ľudský proto-onkogén lokalizovaný na dlhom ramene 10. chromozómu (10q11.2) a má 21 exónov. Kóduje RET proteín, ktorý je bunkovým transmembránovým tyrozínkinázovým receptorom zodpovedajúcim za správny prenos signálov pre rast a proliferáciu buniek. Špecifické mutácie menia *RET* gén na aktivovaný onkogén transformujúci normálnu zdravú bunku na prekursor agresívnej nádorovej bunky. Zmenenou funkciou *RET* génu sú najviac postihnuté štyri tkanivá: C-bunky štítnej žľazy produkujúce hormón kalcitonín; bunky drene nadobličiek; prítitné telieska a črevný autonómny nervový systém. Metastázy karcinómu štítnej žľazy sa objavujú najčastejšie v lymfatických uzlinách.

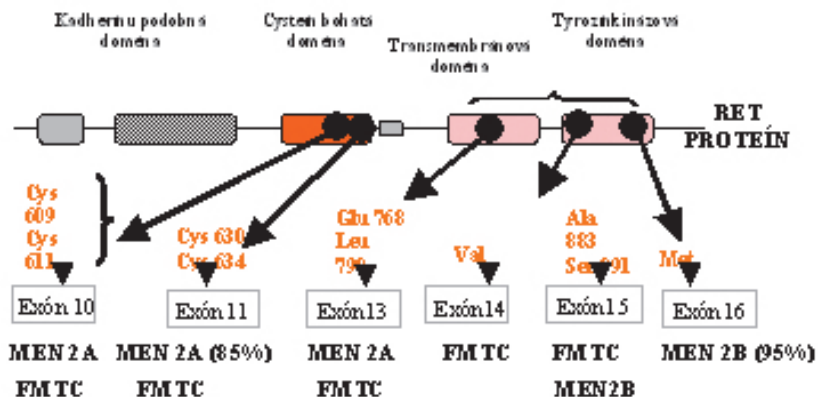
Klinické formy MEN2 syndrómu závisia od umiestnenia *RET* mutácie

Rozdielne klinické formy MEN2 sú spojené s rozdielnymi špecifickými bodovými missense mutáciami *RET* génu. Takmer všetci pacienti (99%) trpiaci MEN 2A ochorením majú mutáciu v jednom z piatich kodónov (609, 611, 618, 620 and 634) kódujúcich jeden z piatich cysteínov v oblasti bohatej na cysteín na *RET* géne. 95% rodín postihnutých MEN 2B syndrómom má bodovú mutáciu v kodóne 918 spôsobujúcu zámenu ATG (metionín) na ACG (treonín). U MEN 2B syndrómu sa nenašli žiadne mutácie na exónoch 10 až 14. Mutácie

v kodónoch 768, 790, 791, 804, 844 alebo 891 v tyrozínkinázovej doméne boli nájdené len u rodín postihnutých FMTC syndrómom (2).

Tabuľka 1: Výskyt najčastejších mutácií a ich lokalizácia v spojitosti s konkrétnym syndrómom.

Exón	Kodón	Ochorenie	Výskyt
10	611	MEN 2A	2%
10	618	MEN 2A	3%
10	620	MEN 2A	6%
11	634	MEN 2A	87%
15	883	MEN 2B	5%
16	918	MEN 2B	95%
10	609	FMTC	4%
10	618	FMTC	30%
10	620	FMTC	21%
11	634	FMTC	26%
13	768	FMTC	8%
14	804	FMTC	3%



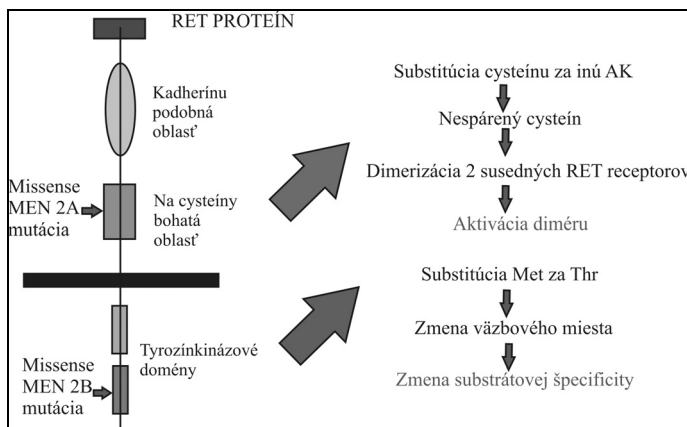
Obr. 1. Schéma najčastejších mutovaných miest a ich spojitost' s konkrétnym MEN 2 syndrómom.

Mechanizmus akým MEN 2 mutácie aktivujú RET proteín

Pri MEN2A syndróme mutácia zasahuje jeden z cysteínov v extracelulárnej doméne membránového proteínu. Vo fyziologickom stave susedné cysteíny v extracelulárnej doméne tvoria intramolekulové disulfidové mostíky. Substitúcia jedného cysteínu za inú aminokyselinu v dôsledku mutácie spôsobí vytvorenie jedného nespáreného cysteínu. Ten sa spojí disulfidovými mostíkmi s iným nespáreným cysteínom inej molekuly RET proteínu a vytvorí dimér. Kovalentná väzba medzi dvoma proteínmi imituje dimerizáciu spôsobenú naviazaním ligandu a preto sa následne RET proteín aktivuje aj v neprítomnosti ligandu.

Pri MEN 2B syndróme nedochádza k tvorbe diméru. Aminokyselina, vzniknutá mutáciou, leží v kodóne 918, čo je základňa väzbového miesta proteínu zodpovedného za naviazanie substrátu. Substitúcia treonínu za metonín mení zloženie väzbového miesta a tým aj substrátovú špecifitu.

Výsledkom mutácie *RET* génu je v oboch prípadoch negatívny zásah do signálnych dráh a následný vznik nádoru.



Obr.2. Mechanizmus aktivácie RET proteínu s mutáciou.

Sporadické medulárne karcinómy štítnej žľazy

Popri dedičnej forme MTC, sa až 75% MTC vyskytuje v sporadickej forme ochorenia. V takýchto prípadoch sú príbuzní postihnutého jedinca bez zvýšeného rizika vzniku MEN 2. V niektorých sporadických medulárnych karcinómoch štítnej žľazy (asi v 5-30%) sa nachádzali rozličné somatické mutácie *RET* génu. Najčastejšou

mutáciou je zámena Met918Thr v exóne 16 *RET* génu. Etiológia ostatných sporadických MTC je podľa predpokladov ovplyvnená inými genetickými zmenami v *RET* alebo v iných génoch.

Biochemická diagnostika MEN2 syndrómu

Úspešnosť liečby nádorových ochorení je silne závislá na skorej diagnostike ochorenia. Jedným z doteraz používaných biochemických testov na diagnostiku MEN2 je stanovenie hladiny kalcitonínu v krvnom sére pacientov. Vyplýva to z poznatku, že MTC je tumorom parafolikulárných C-buniek štítnej žľazy, produkujúci hormón kalcitonín (CT). Stanovuje sa bazálna hladina kalcitonínu v sére a indukovaná hladina kalcitonínu po stimulácii kalciom alebo pentagastrínom.

Pacienti chorí na MTC majú zvýšenú bazálnu hladinu kalcitonínu v krvnom sére, pacienti v skorom predklinickom štádiu MTC ochorenia (premalígna C-bunková hyperplázia a/alebo mikroskopický nádor) zvyčajne ešte nemajú zvýšenú bazálnu hladinu kalcitonínu. U takýchto pacientov však pozorujeme abnormálne zvýšenú hladinu kalcitonínu ako odpoveď na podanie kalcia a/alebo pentagastrínu.

Kalcitonínový test je finančne nákladný a pre pacienta náročný, pretože je spojený s nepríjemnými vedľajšími účinkami. Test dáva falošne pozitívne a negatívne výsledky a je potrebné ho opakovať každý rok minimálne do 40 roku života. Iné skrínigové vyšetrenia nie sú známe a práve preto v indikovaných prípadoch by kalcitonínový test malo nahradiť molekuláro-genetické vyšetrenie, ktoré ponúka väčšiu presnosť a jednoznačný výsledok bez opätovného zaťažovania pacienta.

Molekulárno - genetická diagnostika MEN 2A syndrómu

Identifikácia a detekcia špecifických mutácií u ľudských dedičných ochorení pomocou molekulárno - genetických metód umožňuje skorú diagnostiku choroby. Členovia rodín trpiacich na vrodenú mnohopočetnú endokrinnú neopláziu patria medzi prediktívnych jedincov a len genetickým skrínigom možno u nich dokázať mutovaný *RET* gén. Bezpečným testom členov postihnutých rodín je analýza genómovej DNA. Geneticko- molekulárna analýza umožňuje detekciu nositeľa mutovaného génu s 95- 99% presnosťou.

Tento test spočíva :

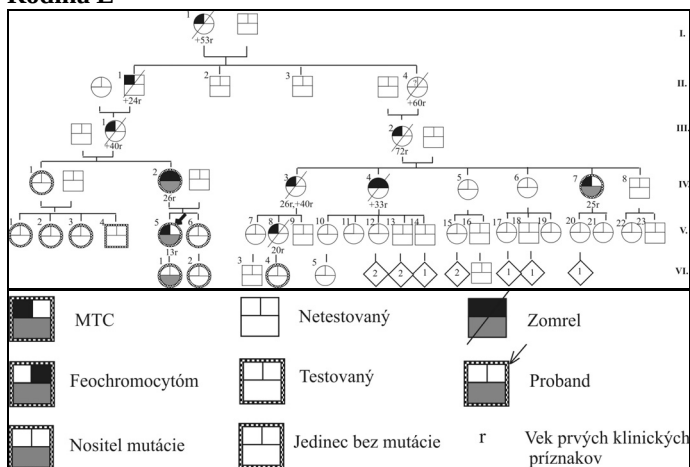
- (a) izolácia lymfocytov z periférnej krvi pacientov,

- (b) amplifikácia (namnoženie) úseku génu s predpokladanou mutáciou metódou PCR (polymerázová reťazová reakcia),
- (c) sekvenovanie,
- (d) štiepenie restriktívnymi endonukleázami (3).

Prognóza MEN 2 syndrómu je založená na skorej diagnostike a radikálnom odstránení štítnej žľazy. V takom prípade, pokiaľ ešte nevznikli metastázy, je pravdepodobnosť prežitia pre pacientov veľmi dobrá. Veľkým prínosom genetickej diagnostiky je odhalenie nositeľov mutácie ešte pred objavením sa prvých klinických príznakov. Najdôležitejším rozhodnutím u týchto jedincov je načasovanie chirurgického zákroku. Doporučený vek totálnej tyroidektómie u MEN 2A detí je do 5 roku veku, u MEN 2B detí ešte skôr (4).

Zaujímavé kazuistiky

Rodina E



Rodina E je výnimočná prítomnosťou novej, dosiaľ nepopísanej mutácie. Táto rodina je postihnutá MEN 2A ochorením v šiestich generáciach. U desiatich pacientov sa vyskytuje MTC (E-I/1, E-II/1, E-III/1, E-III/2, E-IV/2, E-IV/3, E-IV/4, E-IV/7, E-V/5, E-V/8), u dvoch pacientov v kombinácii s feochromocytómom (E-IV/2 and E-IV/4). Údaje pacientov z I.-III. generácie sú odvodené len z ústneho podania rodinných príslušníkov, lekárske záznamy nie sú k dispozícii. Pacient (E-II/4) zomrel na neznáme nádorové ochorenie. Stará matka

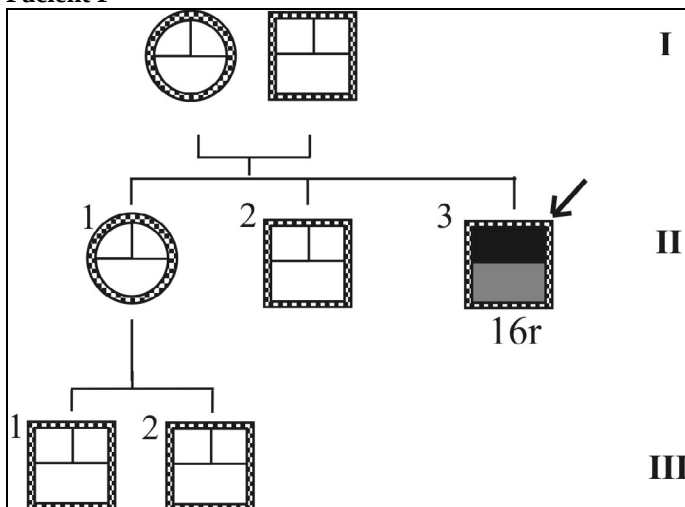
probandky E-III/1 ako 40 ročná zomrela na leukémiu krátko po subtotálnej tyreodektómií a potvrdení MTC. Prastarý otec E-II/1 zomrel ako 24 ročný šesť mesiacov po odstránení MTC na mohutnú krčnú lymfadenopatiu. Matka probandky E-IV/2 bola vo veku 26 rokov operovaná na MTC a o 20 rokov neskôr na feochromocytóm. Na základe rodinnej anamnézy štyri dievčatá (E-V/2, E-V/3, E-V/5, E-VI/4) a traja chlapci (E-V/4, E-VI/3, E-VI/6) z IV. a V. generácie boli vyšetrené v roku 1992 na prítomnosť kalcitonínu v sére po indukcií pentagastrínom a kalciom. Vysoká hodnota indukovaného kalcitonínu sa objavila u 13-ročného dievčaťa (E-V/5) a následná tyreidektómia potvrdila prítomnosť MTC. Pre účely molekulárno - genetickej analýzy sme mali najprv k dispozícii len parafínové bločky nádorového tkaniva MTC probandky E-V/5. Vyšetřili sme u nej sedem exónov *RET* génu kódujúcich na cysteín bohatú oblasť a tyrozínkinázové domény. V krátkom čase sme vyšetřili aj jej matku E-IV/2 a jej 18 mesačnú dcéru E-VI/1 v tom čase bez príznakov ochorenia. Genetické vyšetřenie lymfocytárnej gDNA matky a dcéry a nádorovej DNA probandky odhalilo prítomnosť dvoch mutácií lokalizovaných v exóne 11 v *RET* géne. Ide o zámenu cysteínu za serín (Cys634Ser) v oblasti bohatej na cysteín a zámenu alanínu za serín (Ala641Ser) v transmembránovej oblasti. Zatiaľčo prvá mutácia je dobre známa, druhá je unikátna svojím výskytom aj lokalizáciou. U MEN 2 pacientov nachádzame zvyčajne len jednu patologickú mutáciu a nebýva lokalizovaná v transmembránovej doméne tyrozínkinázového receptora.

Zistili sme, že obe mutácie ležia na rovnakej alele a sú teda zdedené od jedného rodiča. Molekulárno - genetická analýza objavila obe mutácie len u MEN2 jedincov. Nikto zo zdravých členov rodiny a nikto zo 75 testovaných zdravých jedincov nemal v zárodočnej DNA prítomnú túto zámenu. Tým sa dokázalo, že novoobjavená zámena Ala641Ser nie je polymorfizmus prítomný v zdravej slovenskej populácii, ale o novoobjavená mutácia spojená s MEN 2A syndrómom (5). Genetické vyšetřenie odhalilo obe mutácie aj u bezpríznakovej 18 mesačnej dcéry probandky (E-VI/1). Paralelné biochemické vyšetřenie bazálnej hladiny kalcitonínu odhalilo pozitívny nález a dieťa je pod stálym dohľadom lekárov. Druhá vetva rodiny (potomkovia E-II/4) dlho odmietala genetické vyšetřenie. Pacientka E-IV/7 prekonala ako 25 ročná totálnu tyreidektómiu s pozitívnym výsledkom histológie na MTC. Po jej súhlase u nej molekulárno-genetická analýza potvrdila prítomnosť oboch mutácií v *RET* géne. Zdravotný stav jej potomkov nie je známy. Na obrázku 3 je rodokmeň Rodiny E s vyznačenou

prítomnosťou MTC, feochromocytómu, veku prvých klinických príznakov a prípadne veku úmrtia.

Pri pozorovaní viacerých generácií vyšetrených slovenských rodín s MEN 2A syndrómom je pozoruhodný posun prvých príznakov ochorenia z 3.- 4. dekády života pacientov do druhej a často aj prvej dekády života u ich potomkov. Počas siedmich rokov molekulárno-genetickej analýzy MEN2 rodín sa odhalilo desať nositeľov mutovaného *RET* génu, ktorý v čase genetickej analýzy nejavili žiadne príznaky ochorenia. Sedem z nich, vo vekovom rozhraní 2,5-15 rokov, sa podrobilo preventívnej totálnej tyroidektómií a histologické vyšetrenie u nich potvrdilo rôzne štádia neoplastických a prekanceróznych zmien štítnej žľazy. Dieťa, ktoré sme pred šiestimi rokmi odhalili ako nositeľa mutácie, so podrobilo totálnej tyroidektómií o tri roky neskôr a bol u nej dokázaný už obojstranný MTC. Jej bratrancovi, nositeľovi rovnakej mutácie, bola preventívne resekovaná štítna žľaza vo veku 2 rokov s nálezom karcinómu prítušných teliesok. Temer 100% penetrancia ochorenia u nositeľov mutácie a skorý nástup ochorenia v detskom veku je pripisovaná na vrub nezvyčajnému faktu – že celý funkčný organizmus je vybudovaný z buniek obsahujúcich aktivovaný onkogén (6).

Pacient F



Pacientovi F-II/3 bol v roku 1989 vo veku 16 rokov diagnostifikovaný feochromocytóm. Rodinná anamnéza nepoukazovala na MEN2, takže po vykonaní adrenalectómie nebol ďalej dispenzarizovaný. V roku 2004 bol pacientov cytologický nález suspektný na papilárny karcinóm a vzhľadom na predchádzajúcu diagnózu bol odoslaný na genetické vyšetrenie. Hladina bazálneho aj indukovaného kalcitonínu výrazne prevyšovala normy. Pacient sa podrobil totálnej tyreoidectomií s disekciou krčného lymfatickeho systému. Histológia potvrdila medulárny karcinóm štítnej žľazy s metastatickým rozsevom. Genetické vyšetrenie odhalilo missense mutáciu Met918Thr v exóne 16 *RET* génu špecifickú pre agresívny MEN 2B syndróm. U jeho rodičov a súrodencov nebola objavená žiadna mutácia *RET* génu a tým sa u nich vylúčilo riziko vzniku MEN 2B.

MEN 2B syndróm je považovaný za veľmi agresívny. Už u detí vo veku 2,1-3,7 rokov je dokazateľné 1. štádium MTC (T1, prip. aj N1) a už v tomto veku je doporučená totálna tyreoidectómia. Vtedy je 5- a 10-ročné prežitie pacientov na úrovni 85 a 75 %. V pubertálnom období už MTC zväčša dosahuje 3. štádium a bez adekvátneho chirurgického zásahu sa MEN 2B pacienti zriedka dožívajú reprodukčného veku. U pacienta F-I/1 bol MEN 2B syndróm objavený až v 31.roku života, ale u jeho potenciálnych potomkov sa dá očakávať oveľa skorší nástup ochorenia (7). Mutácia pacienta F-II/3 je de novo zárodočnou mutáciou, ktorá sa v 50 % môže preniesť na jeho potomkov. V prípade záujmu je možné ich prenatálne vyšetrenie.

Predpokladaný mechanizmus vzniku MTC pri MEN2

Presný mechanizmus vzniku MEN2 syndrómu nie je známy. MEN2 mutácia je prítomná vo všetkých bunkách nositeľa a mutovaný gén je exprimovaný v parafolikulárnych C-bunkách štítnej žľazy. Zárodočná mutácia v *RET* géne je dostatočná na vytvorenie hyperplázie C-buniek (prednádorové štádium), ale nádorová progresia je spôsobená akumuláciou viacerých somatických zmien v genóme nádorovej bunky, ktorými získava rastové výhody. Vplyvom ďalších faktorov, ktoré nie sú plne objasnené a môžu k nim patriť ďalšia mutácia, prítomnosť polymorfizmu alebo epigenetické faktory dochádza k zvýšenej expresii *RET* génu. Hyperplastické C-bunky potom proliferujú ako dôsledok aktivácie a fosforylácie RET proteínu bez prítomnosti ligandu (8). V niektorých nádoroch sa potvrdila alelická imbalancia vedúca k overreprézencácii mutovanej alely (duplikácia mutovanej alebo strata zdravej alely, tkz. “druhý zásah”) alebo vytváranie proteínových

heterodimérov a následné potlačenie pozitívneho efektu zdravej alely. Bunky s oboma mutovanými alelami získavajú výhodu v raste a začnú vytvárať nádor (9, 10).

Vplyv ďalších génov nie je zatiaľ objasnený, ale dajú sa predpokladať následné somatické zmeny v DNA opravných génoch vedúcich ku genetickej instabilite. Bodové mutácie, delécie príp. väčšie chromozomálne zmeny zasahujú tumor supresorové gény a anti-apoptotické faktory a inaktivujú ich, čím sa úplne odstránia regulačné mechanizmy a nič nebráni k rozvoju vysokomaligného medulárneho karcinómu.

Záver

Medulárny karcinóm štítnej žľazy patrí medzi veľmi agresívne nádory, ktoré sa vyskytujú v sporadickej i dedičnej forme. Členovia rodín postihnutých s MEN2 syndrómom sú neustále v riziku vzniku MTC a jeho metastáz. Molekulárno - genetická diagnostika umožňuje spoľahlivé a presné rozlíšenie nositeľov mutovaného *RET* génu ešte pred objavením sa prvých príznakov ochorenia. Včasná diagnostika v ranom štádiu ochorenia a doporučený chirurgický zákrok znižuje riziko vzniku metastáz a umožňuje dlhodobé prežívanie pacientov. Príbuzní MEN2 rodín, u ktorých genetická analýza nepreukáže prítomnosť mutácie *RET* génu, sú mimo rizika vzniku MEN2 syndrómu a nemusia byť ďalej dispenzarizovaní. Presnosť a spoľahlivosť molekulárno-genetickej diagnostiky je takmer 100% a je výrazným prínosom pre členov rodín postihnutých dedičným ochorením.

Nespornými výhodami molekulárno-genetickej analýzy je :

- 1, ide o pre pacienta nenáročné vyšetrenie bez vedľajších účinkou a s vysokou mierou spoľahlivosti
- 2, vyšetrenie sa prevedie iba raz a jedinci bez mutácie (a ich potomkovia) sú úplne mimo podozrenia vzniku ochorenia a nemusia byť ďalej dispenzarizovaní
- 3, nositelia mutácie sú podrobený stálej lekárskej kontrole alebo preventívnemu odstráneniu štít.žľazy ešte pred vznikom ochorenia
- 4, postihnutým rodinám bola ponúknutá prenatálna diagnostika.

Kto by mal podrobiť genetickej analýze mutácií *RET* génu ?

1. každý pacient s medulárnym karcinómom štítnej žľazy, nezávisle od rodinnej anamnézy
2. všetci prvostupňoví príbuzní nositeľov mutovaného génu

3. všetci pacienti s feochromocytómom
4. prvostupňoví príbuzní jedincov, ktorí zomreli na karcinóm štítnej žľazy.

Skorý lekárske - chirurgický zákrok sa doporučuje predovšetkým nositeľom MEN 2B a MEN 2A mutácie, neskorší zákrok spojený s každoročnou lekárskou prehliadkou a kalcitonínovým testom sa doporučuje u nositeľov FMTC mutácie. Jedinci, ktorí majú mutáciu postihujúcu cysteín v kodóne 634 v oblasti bohatej na cysteín, patria medzi vysoko suspektných jedincov na prítomnosť feochromocytómu alebo nádorov príštítnych teliesok.

Detekcia nositeľov mutovaného génu u bezpríznakových jedincov otvára cestu prevencie a skorej detekcie a liečby tejto choroby. Na rozdiel od iných nádorových ochorení, jedinci s mutovaným *RET* génom majú výhodu v možnosti odstránenia postihnutého tkaniva a vyváženej substitučnej hormonálnej liečby, ktorá im zabezpečí vysokú kvalitu ďalšieho života.

Literatúra

1. Hundahl S.A., Fleming I.D., Fremgen A.M., Menck H.R., (1998). A national cancer data base report on 53, 856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985-1995. *Cancer*, 83 (12), 2638-2648.
2. Altanerová V., (2001). Cancers connected with mutations in RET proto-oncogene. Minireview. *Neoplasma* 48 (5), 325-331.
3. Poturnajova M., Altanerová V., Kettmann R., Feikova S., Hlubinova K., Balazovjeh I., Breza J., Fodor G., Knotek J., Maťoška J., Podobová M., Altaner C., (2001) Germline mutation of the RET proto-oncogene in members of Slovak families with multiple endocrine neoplasia 2. *Neoplasma* 48 (6), 445-450
4. Szinnai G., Meier C., Kommminoth P., Zumsteg U.W., (2003). Review of multiple endocrine neoplasia type 2A in children: therapeutic results of early thyroidectomy and prognostic value of codon analysis. *Pediatrics* 111 (2), E132-139.
5. Poturnajová M., Altanerová V., Kostalova L., Breza J., Altaner C., (2005). Novel germline mutation in the transmembrane region of RET gene close to Cys634Ser mutation associated with MEN 2A syndrome. *J Mol Med.*, 83 (4), 287-295.
6. Strachan T. and Read A.P., (1999). *Human Molecular Genetics II*, 2nd edition, p.60, 197, 391, 431. Bios Scientific Publishers Ltd, Oxford, UK.
7. Leboulleux S., Travagli J.P., Caillou B., Laplanche A., Bidart J.M., Schlumberger M., Baudin E., (2002). Medullary thyroid carcinoma as part of a multiple endocrine neoplasia type 2B syndrome: influence of the stage on the clinical course. *Cancer*, 94 (1), 44-50.
8. Marsh D.J., Theodosopoulos G., Martin-Schulte K., Richardson A.L., Philips J., Roher H.D., Delbridge L., Robinson B.G., (2003). Genome-wide copy number imbalances identified in familial and sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.*, 88 (4), 1866-1872.
9. Huang S.C., Torres-Cruz J., Pack S.D., Koch C.A., Vortmeyer A.O., Mannan P., Lubensky I.A., Gagel R.F., Zhuang Z., (2003). Amplification and overexpression of mutant RET in multiple endocrine neoplasia type 2- associated medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.*, 88 (1), 459-463.
10. Quadro L., Fattoruso O., Cosma M.P., Verga U., Porcellini A., Libroia A., Colantuoni V., (2001). Loss of heterozygosity at the RET protooncogene locus in a case of multiple endocrine neoplasia type 2A. *J Clin Endocrinol Metab.*, 86 (1), 239-244.

Záver

Oravec, Moravec

Ochorenia štítnej žľazy predstavujú najčastejšie endokrinopatie v endokrinologických ambulanciách a diagnostikujú sa až u 70% vyšetrených ambulantných pacientov. Môžu sa prejavovať ako prosté zväčšenie štítnej žľazy bez poruchy funkcie (tzv. eufunčná struma), ktoré nespôsobuje zdravotné obtiaže, ale môže ísť aj o závažné ochorenie so zmenenou funkciou v zmysle zvýšenej, resp. zníženej funkcie (hypertyreóza resp. hypotyreóza), ako zápalové ochorenie štítnej žľazy rôznej genézy (tyreoiditídy), ako nádorové ochorenie štítnej žľazy benígneho (adenóm), alebo malígneho charakteru (adenoCa štítnej žľazy, t.j. malígna struma).

Rovnako klinický obraz u jednotlivých diagnóz sa od pacienta k pacientovi líši. Môže prebiehať vo frustnej, subklinickej forme, prípadne oligosymptomaticky, kedy sa manifestujú len niektoré symptómy ochorenia, ale môže prebiehať aj v ťažkej rozvinutej forme, s celkovými metabolickými prejavmi, rozvratom vnútorného prostredia a početnými orgánovými komplikáciami.

Rôznorodosť klinického obrazu, správne diagnostické závery a liečebné rozhodnutia vyžadujú bohatú klinickú skúsenosť, ako aj spoľahlivý a dobrý štandard vyšetrovacích metód používaných v diagnostike ochorení štítnej žľazy; vrátane laboratórnej diagnostiky. Platí to predovšetkým pri ľahkom, či latentnom priebehu ochorenia a pri diagnostike malígneho ochorenia. Rozvinutý obraz ochorenia štítnej žľazy spravidla nerobí diagnostické rozpaky. Optimálna liečba v konkrétnom prípade však vyžaduje používať preverené liečebné postupy a prísne individuálne hodnotenie klinického obrazu každého jednotlivého pacienta. Rešpektovanie týchto krokov je garanciou dobrých liečebných výsledkov, dobrej spolupráce s pacientom a minimalizovania zdravotných komplikácií.

Stratégia liečby ochorení štítnej žľazy tvorí neoddeliteľnú súčasť náuky o štítnej žľaze. Prvoradým predpokladom pri nastavení optimálnej liečby je jej dobrá tolerovateľnosť a účinnosť. Z praktického hľadiska ju rozdeľujeme na medikamentóznú liečbu, liečbu rádiojódom a chirurgickú liečbu, pričom jednotlivé typy liečby je potrebné chápať skôr ako doplnujúce sa liečebné kroky a postupy, nie ako navzájom sa vylučujúce alternatívy.

Základné vyšetrenie v diagnostike ochorení štítnej žľazy ostáva dobre odobraná anamnéza, fyzikálne vyšetrenie pacienta so zameraním na fyzikálne vyšetrenie štítnej žľazy (palpácia, perkusia, auskultácia, deglutinačné pohyby štítnej žľazy ap.) a vyhodnotenie orgánových symptómov. V ďalšom klinik podľa potreby a osobnej skúsenosti indikuje laboratórne vyšetrenia upresňujúce rozsah poruchy štítnej žľazy a rozsah morfológických zmien na štítnej žľaze.

Erudovaný klinik dokáže až 80% funkčných porúch štítnej žľazy diagnostikovať na základe symptomatológie ochorenia a celkového klinického obrazu. Určenie predbežnej diagnózy býva východiskom k indikovaniu ďalších doplnujúcich diagnostických postupov potrebných k potvrdeniu diagnózy. Tie u skúseného klinika nebývajú bezpodmienečne nutné a môže sa začať s liečbou ihneď. Takýto algoritmus diagnostického postupu bolo možno vidieť u klinikov, ktorí nedisponovali veľkým arzenálom pomocných vyšetrovacích metód. Vyšetrenia hormónov sa mohli indikovať len v obmedzenom rozsahu a na výsledky bolo nutné čakať týždne až mesiace. Dlhé doby dodania laboratórnych výsledkov (hormóny) nútili klinikov rozhodovať čo najskôr a nečakať. Samozrejme, hodnota takýchto hormonálnych vyšetrení bola často skôr dokumentačná; potvrdzovala správnosť, resp. určovala mieru omylu v klinickom úsudku a v liečebných odporúčaníach.

Prínos v diagnostike ochorení štítnej žľazy predstavovali grafické metódy vyšetrenia funkcie štítnej žľazy, medzi ktoré sa radia vyšetrenie reflexu Achillovej šľachy (RAŠ), vyšetrenie časových intervalov a potenciálov na EKG zázname, či vyšetrenia na snímanie sálavého tepla rúk a vyšetrenie bazálneho metabolizmu. Tieto spomenuté metódy patria skôr do historickej galérie vyšetrovacích metód používaných vo funkčnej diagnostike štítnej žľazy ante annos, než do aktuálnej ponuky metód vyšetrenia funkcie štítnej žľazy. Považujem však za nutné zmieniť sa o nich v závere práce a poukázať na benefit, ktorý ich vykonávanie v diagnostike predstavovalo. Predovšetkým ide o metódu vyšetrenia reflexu Achillovej šľachy.

Bolo to predovšetkým :

- A) rýchla dostupnosť výsledkov vyšetrenia,
- B) neinvazívnosť vyšetrenia a
- C) nízke prevádzkové náklady.

Vyšetrenie sa vykonávalo na prístroji Tyreomat, ktorý spĺňal aj podmienky štandardnosti a reprodukovateľnosti vyšetrenia a svojho času bol jedinou alternatívou k vyšetreniam hormónov (v Brastislave)

v diagnostike tyreoidálnych ochorení, keďže tieto boli pre niektoré klinické pracoviská dostupné len vo veľmi obmedzenej miere.

D) Ideový podnet k vytvoreniu Tyreomatu a šandardizovaniu vyšetrenia dal, aj neskôr kvalitu vyšetrenia odborne garantoval primár MUDr. Dionýz Oravec, z Endokrinologickej stanice, poliklinického oddelenia Fakultnej nemocnice, Bratislava

E) zavádzanie neinvazívnych vyšetrovacích metód stáva sa nanovo požiadavku dňa klinickej praxe a výzvou medicíny 21. storočia, vzhľadom na nebezpečie šírenia infekcií (ktoré reálne narastá) typu hepatitída, HIV nákaza a pod., pri každom inštrumentálnom zásahu do intaktnosti cievneho systému tj aj pri odbere krvi na hormonálne vyšetrenia.

Vyšetrenie reflexu Achillovej šľachy vychádza z poznania, že funkčný stav štítnej žľazy ovplyvňuje rýchlosť kontrakcie a relaxácie kostrového svalstva. Pri hypertyreóze je kontrakcia a relaxácia kostrového svalu a tým aj reflex Achillovej šľachy zrýchlený, pri hypotyreóze je reflex predĺžený. Normálny časový priebeh u eutyreózy je 280 – 360 ms, pri hypertyreóze sa interval skracuje pod 260 ms a pri hypotyreóze sa predlžuje nad 360 ms. Časové parametre výborne korelujú s koncentráciou tyreoidálnych hormónov v plazme vyšetrovanej osoby a vyšetrenie RAŠ vo veľkej miere môže nahradiť vyšetrenie hormónov štítnej žľazy v sére (cit). Dá sa predpokladať, že príde k opätovnému rozšíreniu vyšetrenia RAŠ vo funkčnej diagnostike štítnej žľazy.

Približne v 20% funkčných porúch štítnej žľazy laboratórne vyšetrenia uľahčujú určiť diagnózu a napomáhajú pri výbere liečby. Ide často o ľahkú formu dysfunkcie štítnej žľazy s neistými symptómami ochorenia, alebo o menej typický oligosymptomatický obraz ochorenia s akým sa stretávame u starších pacientov. Neistý klinický obraz vedie k diagnostickým rozpakom, ale aj ku klinickej opatrnosti, ktorá vystríha urobiť unáhlené a nesprávne rozhodnutie. Preto laboratórne vyšetrenia vrátane grafických metód (RAŠ) predstavujú diagnostickú istotu a pomáhajú potvrdiť správnosť diagnózy.

Aj chirurgická liečba a operačná taktika je významne poznačená novými technickými postupmi. Sú to operácie miniinvazívne, videoasistované tyreoidektómie. V domácej literatúre o nových operačných postupoch jestvujú len ojedinelé správy.

MIVAT operácia štítnej žľazy – miniinvazívna chirurgia je podľa viacerých autorov rovnako bezpečná ako klasická operácia. I keď názory chirurgov sa aj v tomto období v mnohom rozchádzajú a kozmetický dosiahnutý efekt považujú len za druhoradý. Autori tejto kapitoly rozvádzajú

indikácie a kontraindikácie tyreoidektómie. Zdôrazňuje sa v publikácii úzka spolupráca a endokrinológom, očným lekárom, internistom.

Klasický prístup k operácii na štítnej žľaze je prezentovaný aj v zmysle plnosti predoperačnej prípravy, či komplikácií zo strany poranenia nervus recurrens.

U nádorov štítnej žľazy zdôrazňuje sa aj súčinnosť oftalmológa a onkológa.

Bez povšimnutia by nemali zostať práce z 39.chirurgického dňa Kostlivého (1985), ktoré boli uverejnené v Zborníku prác 39. Chirurgických dní Kostlivého, kde ústrednou témou bola endokrinochirurgia.

Literatúra

1. Oravec V., Trnková M., Amon K., Tkáčik J., Maresch P.: Reflexometria Achillovej šľachy - súčasné metodické a technické možnosti, poznatky a ich uplatnenie v klinickej praxi, In: Fragment dejín LFUK, Bratislava 1919-1999 ed.: Kukurová E., Bratislava EaJ s r.o. 1999, s.42-44
2. Oravec S., Oravec Dionýz.: Apolipoproteín B v sére pacientov s hypotyreózou Bratisl.lek.Listy 1996, 97, 717-719
3. Oravec S., Oravec Dionýz., Dieplinger H.: Lipoprotein Lp(a)– rizikový faktor koronárnej sklerózy u pacientov s hypotyreózou, Vnitřní lékařství 1998, 44, 8-12
4. Oravec S., Palkovič M., Oravec Dionýz., Kostolanský R.: Plasma lipoproteins in hypothyroid patients In: Adv.Physiol.Sci., Vol 35, Hormones, Lipoproteins and Atherosclerosis ed.: M.Palkovič Akadémiai Kiadó 35, Budapest 1981, s 163-169

Dôvod, prečo autori venujú in memoriam prim.MUDr.Dionýzovi Oravcovi, CSc.

Čo nevidieť bude tomu desať rokov, čo sme s pocitom hlbokéj bolesti a žiaľu prijali správu, že dotĺklo srdce pána primára MUDr. Dionýza Oravca, ktorý zomrel dňa 18.12.1996 v Bratislave.

Narodil sa 7.6.1914 v Podolinci ako štvrté dieťa v rodine železničiara. V útlom detstve stratil oboch rodičov. Do škôl chodil na rodnom Spiši v Spišskej Novej Vsi a tam v r.1932 aj maturoval na Štátnom reálnom gymnáziu. V tom istom roku sa zapísal na LF Karlovej Univerzity v Prahe, kde absolvoval takmer celé štúdium. Na jeseň r.1938 prestúpil na LF UK v Bratislave a v marci 1940 promoval na doktora všeobecného lekárstva.

Svoju profesionálnu dráhu začal ešte v r. 1939 ako výpomocný asistent v Ústave experimentálnej patológie LF u prof. MUDr. G. Bárdoša. Zakrátko po promócii ako jeden z mála mladých lekárov, príslušníkov svojej generácie, slúžil slovenskému vojsku v časoch najťažších. V r.1942 – 1943 na východnom fronte, počas základnej vojenskej služby v poľných podmienkach sa 11 mesiacov formoval jeho vzácny charakter človeka – humanistu, ktorý odmietal akékoľvek formy násilia. Aj neskôr bez ohľadu na dôsledky pracovného uplatnenia nikdy nevstúpil do politickej strany, ale konal vždy podľa svojho svedomia. Problémy riešil z nadhľadu vlastných životných skúseností.

Po absolvovaní základnej vojenskej služby od apríla 1945 pracoval ako externý lekár Liečebného ústavu RSP v Bratislave na Raneysovej (Bezručovej) ul., kde sa už ako formovaný lekár dostal do kontaktu s chorým, ktorému obetoval celý svoj život. Jeho nadanie, um, hlboká mravná sila a charakter ho predurčovali k širokej medicínskej práci a vyšším metám. R.1945 sa stal odborným asistentom na I.Internej klinike prof. MUDr. L. Dérera. Jeho pracovné povinnosti sa rozšírili, pedagogická a vedeckovýskumná práca ho nadchla. Bol nadpriemerne nadaný na cudzie jazyky (ovládal 7 jazykov slovom aj písmom) a vedel ich efektívne zúžitkovať v medicínskej práci. Pedagogickú prácu vykonával s nadšením a jemu vlastným temperamentom a bystrosťou. Tí, ktorí sme sa s ním mohli na I. Internej klinike stretávať, keď bol našim učiteľom a asistentom, sme ho hodnotili ako neobyčajne zodpovedného a vzdelaného vysokoškolského pedagóga a lekára.

Už v tomto období sa objavili jeho plodné výsledky z medicínskej praxe, nielen v prednáškach a publikáciách doma, ale aj v zahraničí. Mnohé z nich by obstáli aj v súčasnosti nielen z hľadiska obsahu, ale aj z hľadiska rozsahu významu pre vedecký pokrok v medicínskych vedách.

R. 1948 z podnetu prof. L. Dérera sa zaslúžil o zriadenie endokrinologickej ambulancie, ktorú viedol na vysokej odbornej úrovni. Inicioval aj vytvorenie rádioizotopového oddelenia I. Internej kliniky pre skvalitnenie diagnostických možností ochorení žliaz s vnútorným vylučovaním. Jeho aktivity na I. Internej klinike boli všestranné. Predsa však, proti jeho vôli a z nepochopiteľných príčin, vyvrcholila r. 1957 skrivodlivosť voči nemu. K dňu 31.12.1957 LF UK rozviazala s asistentom MUDr. Oravcom pracovný pomer. Nepomohla ani jeho neobyčajná pracovitosť, nadanie, ani vedomosti zo všeobecnej internej medicíny, ktoré získal a rozvíjal najmä v diagnostike a terapii chorôb žliaz s vnútornou sekréciou. Preradili ho do služieb štátnej zdravotnej správy od 1.1.1958. Neskôr ho síce menovali za ordinára pre endokrinológiu vo Fakultnej nemocnici v Bratislave, za krajského odborníka z klinickej endokrinológie Západoslovenského kraja, ako aj za člena poradného zboru hlavného internistu Ministerstva zdravotníctva SR pre endokrinológiu o ďalších pár rokov, núteným odchodom zo školstva sa mu zatvorila brána pre dráhu pedagogicko - výchovnej a vedeckovýskumnej činnosti. Ťažko niesol tento životný úder, ktorý bol motivovaný morálne nezdôvodniteľnými príčinami. Naďalej pracoval veľmi húževnato, o čom svedčí aj to, že v r. 1964 bolo jeho pracovisko preklasifikované na nepostel'ové poliklinické oddelenie Fakultnej nemocnice a menovali ho za jeho prednostu. V tejto funkcii zostal až do skončenia svojej aktívnej činnosti. V apríli 1968 primár Oravec požiadal o revíziu rozhodnutia o rozviazaní pracovného pomeru s LFUK. Opäť v januári 1990 požiadal o zrušenie prepúšťacieho dekrétu zo školských služieb a o rehabilitáciu. Túto žiadosť v zmysle smerníc rektora UK pre rehabilitačné komisie nedoriešili.

Primár MUDr. Oravec sa ako internista a špecialista endokrinológie zameriaval najmä na diagnostiku a liečbu ochorení štítnej žľazy, príštítných teliesok ako aj nadobličiek a gonád. Významné úspechy dosiahol aj v liečbe postkomočných stavov s endokrinologickými symptómami. Nemožno nespomenúť desaťročia všestrannej spolupráce s Endokrinologickým ústavom SAV, menovite s doc. MUDr. J. Podobom, CSc., MUDr. Š. Némethom, DrSc., akad. MUDr. B. Lichardusom, DrSc., akad. L. Machom, DrSc., MUDr. L.

Mikulajom., CSc. a inými, skôr ešte s prof. MUDr. Kuklovou - Štúrovou pri posudzovaní vegetatívneho systému tyreopatií.

Od r. 1968 rozvíjal aj systematickú spoluprácu s I. Chirurgickou klinikou LF UK v Bratislave. Diagnostikoval, indikoval k operáciám, doliečoval po operáciách tisíce pacientov s ochoreniami endokrinného systému. Našetril čas, nepoznal únavu. Vždy bol ochotný ako konziliár endokrinológ pomáhať chirurgom pri liečebnom postupe zvládnuť pooperačné krízy, či iné pooperačné komplikácie. Bol našim príkladom, vzorom, učiteľom. Na túto skutočnosť by ani v budúcnosti nemala súčasná mladá generácia lekárov zabudnúť.

Pozoruhodná bola aj jeho publikačná činnosť doma aj v zahraničí. Uverejnil 75 odborných vedeckých publikácií, odprednášal vyše 160 prednášok, bol spoluautorom takmer dvoch desiatok knižných publikácií, čo zborníkov. Riešil celostátne výskumné úlohy, spolupracoval so SAV, VÚLB a mnohými klinickými odborníkmi a pracovníkmi.

Ťažko vymenovať v plnom rozsahu a dosahu, čo tento ušľachtilý lekár dokázal urobiť v prospech zdravia tisícov pacientov, chorým dával optimizmus a vôľu zápasit s chorobou.

Je potrebné však spomenúť, že po skončení vojnového obdobia vrhol svoje sily a organizačné schopnosti na Slovensko aj na poli Spolku Červeného kríža. V spolupráci s MUDr. E. Makovickým a MUDr. B. Rippom zorganizoval výstavbu Nemocnice ČK, jedinu stavbu z prostriedkov UNRA v Bratislave, ktorá bola postavená pre potreby ČK na Bazovej ulici. Stavba bola plánovaná ako provizórium na 10 rokov, slúžila donedávna. V r.1948-1950 pôsobil vo funkcii externého riaditeľa tejto nemocnice až po jej začlenenie do tzv. Zjednoteného zdravotníctva. Nemalú prácu vykonal primár MUDr. Oravec v oblasti postgraduálnej výchovy lekárov. Od r.1951 príležitostne prednášal v Ústave doškolovania lekárov (ÚDL/ v Prahe a od vzniku ÚDL v Trenčíne v r.1953 systematicky pôsobil pre ÚDL, ako externý prednášateľ a školiteľ v oblasti internej medicíny – v odbore endokrinológia. V r.1953 bola z iniciatívy dr.Oravca zriadená v Bratislave samostatná endokrinologická ambulancia – Endokrinologická stanica KÚNZ, neskôr pričlenená do FN ako samostatné nepostelové poliklinické oddelenie na Štefánikovej ul. (Obrancov mieru), ktorá zabezpečovala najmä v 50.rokoch vyššie odborné endokrinologické služby pre širší región Slovenska. Súčasne Endokrinologická stanica slúžila ako školiace pracovisko v klinickej endokrinológii pre ÚDL v Trenčíne na získanie atestácie v tejto špecializácii. Napriek tomu, že prim. Dr.Oravec

nebol pracovníkom školstva, dokázal iniciovať spoluprácu medzi Univerzitou Komenského v Bratislave a Univerzitou M. Luthera v Halle – Wittenbergu, Lekárskou akadémiou v Krakove, Univerzitou v Szegede, zúčastňoval sa na organizačnom a prednáškovom zabezpečení spoločných pracovných sympózií národných endokrinologických spoločností Maďarska, Poľska a bývalej NDR. Za túto aktivitu dostal medzinárodné ocenenie SES SLS : čestné členstvo v endokrinologických spoločnostiach, Kopernikovu medailu Lekárskej akadémie v Krakove, striebornú a zlatú plaketu J. E. Purkyňa SLS.

Záverom so dovoľujem zdôrazniť, že primár MUDr. Dionýz Oravec bol výnimočný talent, diagnostik, terapeut, znalec cudzích jazykov, histórie a umenia. S nasadením vlastného „ja“ podporoval všetko, čo bolo v prospech chorého človeka, bez ohľadu na jeho sociálne postavenie. Ved' sám v mladosti zápasil so sociálnou biedou. Mal hlboký cit, dobré srdce, mal rád človeka s veľkým „Č“. Za všetko, čo počas svojho plodného života vykonal, mu patrí nesmierna vďaka a úcta.

V osobnosti prim. MUDr. Oravca stráca slovenská klinická endokrinológia aj celá lekárska obec nestora a priekopníka klinickej endokrinológie na Slovensku, obetavého lekára neúnavného učiteľa, ktorý svoj život zasvätil medicíne, dobru človeka a svojmu rodnému kraju a slovenskej endokrinologickej spoločnosti.

Slovensko miloval nadovšetko. Jeho srdce bilo neprestajne za jeho všestranný rozkvet. Vyoral hlbokú a širokú brázdou na poli medicíny v našej krásnej slovenskej zemi. Aj v súčasnosti je vzorom, príkladom ako sa vzdelávať, obetavo pomáhať pacientom pracovať aj na poli vedeckého výskumu a jeho výsledky uplatňovať v klinickej praxi.

Prof. MUDr. Rudolf Moravec, DrSc.

Prof. MUDr. Rudolf Moravec, DrSc.

a

kolektív

K problematike chorôb štítnej žľazy

Vydal – MUDr. Ľubomír Marko

T H K 25

974 01 Banská Bystrica

Foto a grafický návrh obálky – MUDr. Marko

Počet strán 108

2006

Vydanie I.

Vytlačila tlačiareň

Merkantil, s.r.o.

Jana Psotného 8

Trenčín Zlatovce

ISBN – 80-969542-2-9

EAN – 9788096954223

