

Univerzita Karlova v Praze
1. lékařská fakulta
III. chirurgická klinika 1. LF UK a FNM
Anatomický ústav 1. LF UK



**Diagnostika a chirurgická léčba primární
hyperparathyreózy**

MUDr. Petr Libánský

Autoreferát disertační práce

Praha 2009

Doktorské studijní programy - obor: experimentální chirurgie

Univerzita Karlova v Praze: III. chirurgická klinika 1. LF UK a FNM

Anatomický ústav 1. LF UK

Obor: experimentální chirurgie

Předseda oborové rady: prof. MUDr. J. Živný, DrSc.

Školící pracoviště: III. chirurgická klinika 1. LF UK a FNM, Anatomický ústav 1. LF UK

Autor: MUDr. Petr Libánský

Školitel: doc. MUDr. Svatopluk Adámek, CSc.

Školitel konsultant: as. MUDr. Ondřej Naňka, Ph.D.

Oponenti:

S disertací je možno se seznámit na děkanátě 1. LF UK v Praze

Grantová podpora:

Grantová agentura Ministerstva zdravotnictví ČR:

NR/ 8308-5 Miniinvazivní chirurgie primární hyperparathyreózy: klinicko-anatomická studie, hlavní řešitel: doc. Adámek, 2005 - 2009

ND/ 6856-3 Nácvik odběru tkáně parathyroidey z kadaverozního dárce pro transplanciaci indikované u pacientů s farmakologicky nezvládnutelnou hyperparathyreózou, hlavní řešitel: doc. Adámek, 2001 - 2003

Obsah:

Souhrn.....	3
Summary.....	4
Úvod.....	5
Cíle.....	6
Materiál a metodika.....	6
Výsledky.....	8
Diskuse.....	11
Závěr.....	14
Seznam literatury.....	15
Seznam publikací autora disertace.....	17
Seznam publikací autora v souvislosti s tématem disertace.....	17
Publikace s IF.....	17
Publikace v časopisech bez IF.....	17
Kapitoly v monografii	18
Seznam publikací autora bez souvislosti s tématem disertace.....	19
Seznam zkratk.....	19

Souhrn

Chirurgické řešení primární hyperparathyreózy je vysoce účinnou metodou. Cílem je odstranění hyperfunkční tkáně příštítných tělísek a tím definitivně vyléčit primární hyperparathyreózu s dosažením normální hladiny kalcia. Přitom dochází ke zlepšení zdravotního stavu a vymizení nebo alespoň snížení obtíží. Komplikace nejsou časté a mortalita je minimální. Chirurgické řešení je definitivní, bezpečné a účinné.

Na základě 101 chirurgicko-anatomických pitev provedených na zemřelých byla vypracována standardní chirurgicko-anatomická preparace příštítných tělísek. Její základem byla preparace zkřížení a. thyroidea inf. a n. laryngeus recurrens. Úspěšnost identifikace tkáně parathyroidey byla 75%, nejčastější příčinou neúspěchu byla záměna za tkáň thymu, za lymfatickou uzlinu, za uzel štítné žlázy. Přitom byly testovány jednotlivé miniinvazivní přístupy.

V další části práce je objasňován syndrom kostní, metabolický a biochemický a předložen soubor 151 pacientů, kteří byli odoperováni pro diagnózu primární hyperparathyreózy. Byl proveden průzkum na onemocnění provázející primární hyperparathyreózu a možné následky v pooperačním období. Zvláštní kapitulu tvoří popis 10 případů v dětském věku.

Před operací je snaha lokalizovat patologické příštítné tělísko. Předoperační lokalizační vyšetření se dají rozdělit na neinvazivní, invazivní a peroperační. Z neinvazivních metod jsou prezentovány zkušenosti především z vyšetření sonografie a Tc-sestamibi-scintigrafie. Další metody, které jsou v práci diskutovány, jsou výpočetní tomografie, nukleární magnetická rezonance, angiografie, selektivní odběr parathormonu (PTH), punkční aspirace tenkou jehlou a další peroperační metody jako je stanovení PTH peroperačně, radionavigovaná operace, peroperační histologické vyšetření. Jako příklad jsou uváděny výsledky vyšetření u 104 pacientů s diagnózou primární hyperparathyreózy.

Klasickým operačním přístupem v chirurgii primární hyperparathyreózy je bilaterální explorace krku. Nově rozvíjející se metody jsou metody miniinvazivní. Z 436 pacientů operovaných pro primární hyperparathyreózu podstoupilo 29 pacientů techniku miniinvazivní videoasistované parathyroidektomie. U 2 pacientů byla provedena konverze na bilaterální exploraci krku. Metoda miniinvazivní videoasistované parathyroidektomie je metoda volby a je to metoda bezpečná.

Summary

Surgical management of primary hyperparathyroidism is a very effective method. The target is to cure primary hyperparathyroidism and to reach normal calcium levels. This results in an improvement of health condition and resolution or at least moderation of symptoms. Complications are infrequent and mortality is very low. Surgical management is definite, safe and effective. Number, location and surrounding structures of parathyroid glands with emphasis on parathyroidectomy were studied on 101 cadaverous bodies. We recommend the performance of parathyroidectomy in a circumscribed area 2 cm in diameter, 1 cm cranially to the intersection of the inferior thyroid artery and recurrent laryngeal nerve. We identified 75% of samples as parathyroid glands. The rest of collected samples were lymph nodes, fat particles and thyroid or lipothymic tissue. During the course of this study, we have tested techniques of miniinvasive procedures.

In the following part, the bony, metabolic and biochemical syndromes are evaluated. We presented series of 151 patients that have been operated with the diagnosis of primary hyperparathyroidism. The survey is focused on the primary hyperparathyroidism and concomitant diseases and on the possible sequelae in the postoperative period. The special part is describing 10 clinical cases in children. aim is part about clinical symptoms by children.

There is a tendency to localize the pathological parathyroid gland before the operation. We can divide preoperative localization techniques in non-invasive, invasive and peroperative. We have presented the experiences of non-invasive method especially ultrasound and technecium 99m sestamibi scans. Other methods, that are discussed in the article are CT, MR, angiography, venous sample of iPTH, fine-needle aspiration and the methods used by the operation for example intraoperative parathyroid hormone assay, radioguided operation and intraoperative biopsy. We collected the results of group 104 patients with the diagnosis of primary hyperparathyroidism.

The gold standard for the treatment of primary hyperparathyroidism is systematic bilateral neck exploration. The improvement in localization procedures has contributed to the development of minimally invasive techniques. Of the 436 patients, 29 patients with primary hyperparathyroidism were offered miniinvasive videoasisted parathyroidectomy. Two patients required conversion to bilateral neck exploration. Mininvasive videoasisted parathyroidectomy is a method of choose and it is safe method.

Úvod

Primární hyperparathyreóza představuje hyperfunkci jednoho nebo více zvětšených příštítných tělísek, která vede ke zvýšené produkci parathormonu (PTH), na kterém závisí hladina kalcia a fosfátu v séru. Jde o poruchu kalciového, fosfátového a kostního metabolismu, které vedou zejména k biochemickému, renálnímu a kostnímu syndromu.

Příčinou pHPT je nejčastěji adenom, jednoho či více příštítných tělísek, méně často hyperplázie a zřídka karcinom. Příčina onemocnění je neznámá, zkoumá se vliv cytokinů na nádorovou transformaci buněk příštítných tělísek (Astl, 2004). Za předpokladu jednoznačné diagnózy primární hyperparathyreózy je indikována chirurgická léčba. Chirurgická léčba primární hyperparathyreózy je definitivní, účinná a bezpečná.

Poloha a počet příštítných žláz (příštítných tělísek) odpovídá podle literárních pramenů jen v 80 % anatomické normě. Zbývající případy se vyznačují variabilitou a jsou možným zdrojem komplikací při operaci pro primární hyperparathyreózu. Počet žláz se může pohybovat od 1 do 12. Horní příštítné žlázy se nejčastěji nacházejí ve vazivu na povrchu štítné žlázy nad zkřížením a. thyroidea inferior (ATI) a n. laryngeus recurrens (NLR). Umístění dolních žláz je variabilnější. Leží pod zkřížením ATI s NLR, většinou ventrálně od NLR (Pyrtek a Painter, 1964). Tělíška je však rovněž možno nalézt uvnitř štítné žlázy, v jejím pouzdře, retropharyngeálně, retrosophageálně, v thymu nebo v jeho krčních výběžcích. Bilaterální symetrii jeví horní tělíška v 80 %, dolní v 70 % (Clark, 1997). V důsledku této anatomické variability je parathyroidektomie (PTE) stále považována za náročný výkon (Wang, 1976).

Panuje obecná shoda v tom, že pro chirurgii příštítných tělísek je rozhodujícím faktorem chirurga zkušenost, závisící na počtu provedených operací. (Clark, 1997). Jednou z cest, jak znásobit zkušenosti a prohloubit techniku preparace příštítných tělísek je provádění chirurgicko-anatomických studií.

Primární hyperparathyreóza je chronické onemocnění spojené s remisemi a exacerbacemi a s neobyčejně pestrými symptomatologií. Anamnéza a příznaky jsou někdy tak charakteristické, že umožňují snadné stanovení diagnózy, jindy příznaky mohou být nevýrazné a diagnóza bývá obtížná (Abbas, 2006). Primární hyperparathyreóza se může vyskytovat v každém věku, je vzácná u dětí, častěji se vyskytuje u žen, v období menopauzy.

Klinicky se projeví primární hyperparathyreóza především na dvou místech: kostech a ledvinách. U ledvin jde především o nefrolithiázu, nefrokalcinózu, polyurii, polydipsii, uroinfekci a postižení koncentrační schopnosti ledvin. Někdy se soubor příznaků postižení ledvin nazývá jako syndrom renální. Postižení kostí je velmi různé. Klinicky se to projeví bolestmi kostí, zejména v zádech, v kyčlích a v dolních končetinách. Při pokročilejších stádiích

onemocnění vidíme deformity nebo dokonce patologické fraktury. Soubor příznaků postižení kostí se nazývá kostní syndrom.

Diagnóza primární hyperparathyreózy se opírá o hyperkalcémii, hypofosfatémii a zvýšenou hladinu parathormonu v séru. Dále tyto pacienti mají hyperkalciurii a hyperfosfaturii, zvýšenou aktivitu alkalických fosfatáz, zvláště jejich kostního isoenzymu. Soubor těchto abnormálních hodnot se nazývá jako syndrom biochemický (Broulík, 2003).

U dětí je primární hyperparathyreóza vzácná (Hsu a Levine, 2002). U novorozenců se raritně vyskytuje těžká novorozenecká hyperparathyreóza, která je způsobena mutací genu „calcium sensing“ receptoru.

U starších dětí a adolescentů vzniká primární hyperparathyreóza buď izolovaně nebo jako součást syndromů mnohočetné endokrinní neoplazie (MEN) typu 1, případně 2A, anebo v rámci familiární izolované hyperparathyreózy.

U plánovaného výkonu na příštítných tělíscích je snaha předoperačně lokalizovat postižené příštítné tělísko. Za výhodnou kombinaci u pacientů s primární hyperparathyreózou je považována kombinace sonografie (USG) a scintigrafie. Předoperační lokalizační vyšetření, zejména USG nám mohou ukázat nejen lokalizaci patologického příštítného tělíska, ale také patologickou strukturu štítné žlázy.

Lokalizační vyšetření mohou být rozděleny na neinvazivní, invazivní a peroperační. Z neinvazivních metod je to sonografie, dále scintigrafie MIBI, SPECT/CT, CT a NMR vyšetření. Z invazivních metod jmenujme selektivní angiografii a selektivní odběr krve na vyšetření parathormonu a aspirační punkční biopsii. Z peroperačních metod je to radionavigovaná metoda pomocí scintilační sondy, dále peroperační stanovení intaktního parathormonu (iPTH) v krvi pacienta, peroperační histologické vyšetření tělíska patologem.

Standardní metodou v odstranění patologicky změněného příštítného tělíska je bilaterální explorace krku. Bilaterální explorace krku má 95% a vyšší úspěšnost v rukou zkušeného chirurga.

V 80 - 90% případů je primární hyperparathyreóza způsobena jedním patologicky změněným příštítným tělískem - adenomem, a proto došlo k rozvoji miniinvazivních přístupů. Tyto postupy můžeme rozdělit na laterální přístup, unilaterální exploraci krku, radionavigovaný přístup a dále přístupy miniinvazivní videoasistované.

Největší série miniinvazivních videoasistovaných parathyroidektomií (MIVAP) publikovali Miccoli et al., výkony prováděly nejprve s limitovaným použitím insuflace. Operaci se provádí 5 mm endoskopem a 2 mm disektorem a nůžkami skrze incizi v jugulu a další možnou incizí supraklavikulárně (Miccoli 2003).

Cíle

Hlavním cílem bylo zavedení a stanovení nejšetrnějšího operačního postupu a přístupu při operacích pro primární hyperparathyreózu se zaměřením na miniinvazivní přístupy. K tomuto cílu směřovaly jednotlivé kroky.

1. V rámci anatomické studie standardizovat postup při bilaterální exploraci krku, získat zkušenosti při preparaci příštítných tělísek a stanovit anatomické podklady pro miniinvazivní přístup k příštítným žlázám.
2. Posouzení efektivity operací pro primární hyperparathyreózu u dospělých a u dětí.
3. Porovnat jednotlivá lokalizační vyšetření patologicky zvětšeného tělíška a stanovit jejich senzitivitu a tím stanovit nejlepší možné předoperační lokalizační vyšetření před miniinvazivním přístupem.
4. Optimalizovat miniinvazivní přístup při operacích pro primární hyperparathyreózu a uvést ho do praxe.

Materiál a metodika

Anatomicko-klinická studie byla prováděna na tělech zemřelých na Ústavu patologie 1. LF UK a VFN. Celkem bylo pitváno 101 těl (51 žen, 50 mužů) ve věku od 36 do 92 let. Na krku jsme provedli límcový řez, doplněný kožním řezem ve střední čáře na hrudníku a sternotomií s následným otevřením hrudníku. Lokalizace i počet nalezených příštítných žláz byl prezentován s použitím průměrných hodnot a směrodatné odchylky.

V letech 2005 – 2009 v rámci grantu NR/ 8308-5 byly dále na 150 tělech zemřelých testovány jednotlivé techniky miniinvazivních přístupů. Při preparaci byly použity nástroje nejprve používané při laparoskopických či rektoskopických operacích. Následně bylo testováno a zlepšováno technické vybavení a začali jsme používat vhodnější nástroje k miniinvazivní videoasistované parathyreoidektomii.

Abychom mohli zjistit zdravotní stav pacientů pooperačně, sestavili jsme dotazník a obeslali jsme 203 pacientů s diagnózou primární hyperparathyreózy. Z 203 dotazovaných osob nám odpovědělo 151 pacientů, z toho bylo 115 žen a 36 mužů (poměr asi 3:1), průměrného věku 59 let.

V dotazníku jsme se zaměřili na subjektivní hodnocení úspěchu operačního řešení, pozdní pooperační komplikace, na hodnocení hypokalcémie, ať už z důvodu hospitalizace v nemocnici anebo z důvodu užívání různých léků. Také jsme sledovali pooperační výskyt příznaků či onemocnění, které nejčastěji provázejí diagnózu primární hyperparathyreózy.

K hodnocení efektivity operace pHPT u dětí byla provedena retrospektivní studie, kam bylo zařazeno 10 dětských pacientů (průměrný věk 15,9 let \pm 0,87 let;

věkové rozmezí 10-18 let; 5 chlapců, 5 dívek), operovaných na III. chirurgické klinice 1. LF UK a FNM v letech 1996-2008.

Do studie předoperačních lokalizačních vyšetření bylo zahrnuto 104 operovaných pacientů s diagnózou primární hyperparathyreózy. Výsledek předoperačních lokalizačních vyšetření byl srovnán s chirurgickým nálezem patologicky změněného tělíska, které bylo ověřeno histologicky. Jako pozitivní (TP - total positive) jsme označili metodu, kdy předoperační lokalizační diagnostika odpovídala lokalizaci patologicky změněného příštítného tělíska při chirurgické revizi. Senzitivita vyšetření je definována jako počet pozitivních výsledků (TP) daného vyšetření u všech nemocných trpících danou chorobou, u kterých bylo provedeno dané předoperační lokalizační vyšetření (celkem).
Senzitivita = TP/celkem.

Další studie se týkala minivazivní videoasistované parathyroidektomie (MIVAP). K operacím pro MIVAP byl indikován pacient s: 1. jasně lokalizovaným adenomem příštítného tělíska, 2. jednalo se o primární operaci, 3. jednalo se o malý lokalizovaný adenom. Naopak kontraindikací byli pacienti s uzlovým postižením štítné žlázy, nejasnou či nedostupnou lokalizací, nejasným nálezem na předoperačním lokalizačním vyšetření, dále pacienti, u nichž byl proveden zákrok na štítné žláze, či pacienti s persistující či recidivující primární hyperparathyreózou, pacienti s vícečetným postižením příštítných tělísek (např. MEN syndrom) či pacienti, kteří mají předoperačně již zjištěn karcinom parathyroidey.

Výsledky

Výsledky anatomicko-klinické studie

Výsledek anatomické studie prokázal relativní obtížnost identifikace normálního příštítného tělíska. Dohromady jsme odebrali 375 vzorků (100 %) od 101 kadaverózních dárců. Mikroskopicky pak byla potvrzena tkáň příštítných žláz v 280 případech (74,67 %). Příštítné žlázy byly shodně nalezeny v 75 %, bez rozdílu strany či rozdílu mezi horními a dolními příštítnými tělísky. Nejčastěji byla příštítná tělíska zaměněna s lymfatickou uzlinou, štítnou žlázou nebo lalůčkem tkáně lipothymu. Celkem 224 příštítných tělísek bylo uloženo v oblasti anatomické normy.

Počet odebraných vzorků v naší studii se pohyboval od 3 do 5, průměrně $3,71 \pm 0,62$. Naproti tomu počet správně identifikovaných příštítných žláz se pohyboval mezi 1 a 4, s průměrem $2,77 \pm 1,06$. Nenalezli jsme více než čtyři příštítné žlázy. 80 % příštítných žláz bylo nalezeno v anatomické normě - v kruhu o průměru 2 cm, jehož střed ležel 1 cm kraniálně od zkřížení ATI a NLR.

Variabilita umístění dolních příštítných žláz byla o 27% vyšší, než u žláz horních. Pouze 66,4 % dolních příštítných žláz bylo lokalizováno v oblasti

anatomické normy ve srovnání s 93,6 % žláz horních. Tento rozdíl je s největší pravděpodobností způsoben přítomností umístěním dolních příštítných žláz v ligamentum thyreothymicum, krčních výběžcích thymu a thymu. Nenalezli jsme signifikantní rozdíl v uložení žláz pravé a levé strany.

Nejčastější tkáně, zaměněné za příštítné žlázy byly lymfatické uzliny (10,67 %), tuková tkáň (7,47%), lalůček štítné žlázy (6,13%) a tkáň lipothymu (1,07%).

Během preparace 101 těl kadaverózních dárců jsme testovali také mininvazivní přístupy, nejprve axilární přístup s užitím přetlaku, poté s elevací měkkých tkání. Tento přístup jsme opustili z důvodu nesnadného zavedení a preparace podkožního tunelu z axilární krajiny do přední krční krajiny. Metoda, kdy je incize umístěna nad proximální třetinou sternu, byla vyhodnocena též jako nevyhovující pro velký únik vzduchu z preparovaného prostoru.

U 30 těl byl použit krátký límcový řez na krku a byl insuflován vzduch, přičemž u všech těchto těl byl zaváděn pomocný port na krku mediálně od musculus sternocleidomastoideus. Tato technika byla opuštěna a u následujících 30 těl, kdy byla použita technika jediné incize 2cm nad fossa jugularis a preparační prostor jsme vytvářeli za pomoci elevatoria – technika mininvazivní videoasistované parathyroidektomie (MIVAP).

Hodnocení efektivity operačního řešení

Od roku 1994 bylo operováno na III. chirurgické klinice 1. LF UK a FNM s diagnózou primární hyperparathyreózy 1042 pacientů včetně reoperací. U 98,5% pacientů byla operace úspěšná – měřeno pooperačním poklesem hladiny kalcia. Reoperace tvořily 6,8% z výkonů pro primární hyperparathyreózu, přičemž 77,4% reoperací bylo původně operováno na jiném pracovišti. V rámci hodnocení efektivity operačního řešení byl zhodnocen soubor 151 pacientů, kteří odpověděli na otázky v dotazníku. V tomto souboru bylo 115 žen a 36 mužů (poměr asi 3:1), průměrného věku 59 let, nejmladší pacientce bylo 10 let a nejstarší pacientce bylo 84 let.

Jako úspěšnou operaci pro primární hyperparathyreózu, která pacientům pomohla od obtíží, ji hodnotí 86% pacientů. U 2 pacientů přetrvávala pooperačně hyperkalcémie, u 4 pacientů přetrvávaly bolesti kloubů (které mohly být i jiné etiologie), 1 pacient udával přetrvávající psychické obtíže, 1 pacient udával přetrvávající urologické obtíže a 1 pacient udával průjmy. Trvalý chrapot v dotazníku uvedli 3 pacienti, tj. 2,00%, 4 pacienti si stěžovali na trvalé obtíže ve smyslu parestézií, 7 pacientů užívá kalcium k léčbě hypokalcémie pooperačně. Z onemocnění provázející primární hyperparathyreózu se pooperačně vyskytl syndrom anginy pectoris u 3 pacientů, tj. u 2,04%, CMP se vyskytla u 2 pacientů, tj. 1,36%, zlomenina se vyskytla u 4 pacientů tj. 2,72%, renální kolika u 3 pacientů, tj. 2,04%.

Na naší klinice tvořilo 10 dětských pacientů tj. 1,27% ze všech pacientů s diagnózou primární hyperparathyreózy.

Z klinických příznaků pacienti udávali nefrokalcinózu, nefrolithiázu, urolithiázu, renální koliky, vředovou chorobu gastroduodenální, akutní pankreatitis, postižení skeletu ve smyslu drobných cyst subperiostálně a arteriální hypertenzi. Tři pacienti udávali nespecifické příznaky jako únavu, svalovou slabost, nechutenství. U dvou pacientů bylo vysloveno podezření a následně potvrzena diagnóza primární hyperparathyreózy na základě náhodného nálezu. Průměrná hladina parathormonu byla před operací více než 23 pmol/l, průměrná předoperační hladina celkového Ca byla 3,21 mmol/l.

U všech 10 pacientů byl původcem primární hyperparathyreózy adenom parathyroidey, jak bylo ověřeno histologicky.

Průměrná pooperační hladina kalcia v séru se v den operace večer snížila o 16%, den po operaci o 26% a druhý den po operaci o 29% oproti předoperačním hodnotám, vše signifikantně ($p < 0.05$). Drén byl pooperačně odstraněn průměrně 2. pooperační den, propuštění pacienti byli průměrně 3. pooperační den. Žádný pacient neměl pooperační paresu nervus laryngeus recurrens, u dvou pacientů se vyskytly přechodné parestázie z důvodu rychlého poklesu hladiny kalcia v séru. Rána se hojila u 9 pacientů per primam, u jednoho pacienta vznikla keloidní jizva. U jedné pacientky jsme provedli reoperaci z důvodu nenalezení adenomu při primární operaci, při reoperaci bylo patologické ektopicky uložené příštítné tělísko nalezeno a odstraněno. Všichni pacienti udávali zlepšení po operaci, u pacienta s arteriální hypertenzí došlo k vyléčení zvýšené hodnoty tlaku.

Výsledky předoperačních lokalizačních vyšetření

Od 1.1.2004 do 31.12.2004 bylo operováno 104 pacientů s diagnózou primární hyperparathyreózy. V souboru znatelně převažovaly ženy s průměrným věkem 61,1 let nad muži s průměrným věkem 54,7 let. Ve skupině 104 pacientů bylo 98 pacientů vyšetřeno sonograficky, 63 pacientů pomocí scintigrafických metod, 10 pacientů absolvovalo CT vyšetření krku a hrudníku a u 9 pacientů bylo provedeno NMR krku a hrudníku. Z 98 pacientů vyšetřených pomocí USG předoperační lokalizace odpovídala v 58 případech tj. v 59,2%, falešně pozitivní byla u 26 pacientů (26,5%) a negativní u 14 pacientů (14,3%). Senzitivita vyšetření byla 80,6%. U 48 pacientů popsala sonografie patologický nález na štítné žláze. Scintigrafii podstoupilo 63 pacientů, z toho vyšetření odpovídalo u 49 pacientů (tj. 77,8%), u 6 pacientů tj. 9,5% bylo patologicky změněné tělísko popsáno v jiné lokalizaci, a u 8 pacientů tj. 12,7% tělísko nebylo nalezeno. CT vyšetření bylo provedeno u 10 pacientů s nálezem tělíška u 6 pacientů (60%), u 2 pacientů (20%) nebylo nalezeno a u 2 pacientů (20%) byl nález falešně pozitivní. NMR vyšetření bylo provedeno u 9 pacientů, u 5 pacientů (55,6%) pooperační nález odpovídal lokalizačnímu vyšetření, u 1 pacienta (11,1%) bylo falešně pozitivní a u 3 pacientů (33,3%) se adenom nezobrazil. Pokud bylo v souboru použito kombinace USG + MIBI a souhlasily oba nálezy pak jsme tělísko našli u 86,11% pacientů.

Výsledky miniinvazivních videoasistovaných výkonů

Od 1.1.2006 do 1.9.2009 podstoupilo operaci za pomoci miniinvazivních technik 98 pacientů. MIVAP jako nově zavedenou operační techniku podstoupilo 29 pacientů z celkového počtu 436 pacientů, tj. 6,65 %. Následující údaje jsou uváděny u pacientů, kteří podstoupili miniinvazivní videoasistovanou parathyroidektomii (MIVAP). Předoperačně byli všichni pacienti vyšetřeni pomocí USG a scintigrafické metody (99m TcMIBI scintigrafie či SPECT/CT). Všichni pacienti měli jednoznačnou lokalizaci patologického příštítného tělíska. U těchto pacientů sonografie neprokázala patologické postižení štítné žlázy a jednalo se o primární operaci na krku. V 27 případech byla dokončena MIVAP, ve dvou případech jsme přešli do bilaterální explorace krku. V jednom případě byla jiná lokalizace příštítného tělíska, ve druhém případě jsme patologicky změněné tělísko nebyli schopni identifikovat. Průměrná hladina peroperačního měření PTH před výkonem byla 17,74pmol/l, po výkonu 11,17 pmol/l. Průměrná hladina kalcia po výkonu byla 0.den, 1.den, 2.den, 3.den: 2,43..2,30..2,25..2,16mmol/l. Drén byl odstraněn průměrně 1,4 dne, propuštění do domácí péče bylo 3,4 dne. Přechodnou parézu NLR jsme pozorovali 1x, trvalou jsme nepozorovali. Přechodnou hypokalcémií s přechodnými parestéziemi jsme pozorovali 4x, komplikace ve smyslu krvácení či trvalé hypokalcémie jsme nepozorovali. Histologicky definitivně v 28 případech adenom, v jednom případě, kdy došlo k recidivující hyperparathyreóze, byla histologicky prokázána hyperplázie. Tato pacientka byla později reoperována.

Diskuse

Anatomicko-klinická studie

80 % příštítných žláz bylo nalezeno v anatomické normě. Zbýlých 20 % případů může signifikantně zkomplikovat průběh parathyroidektomie.

Naše výsledky ukazují, že téměř 29 % dolních příštítných žláz je uloženo v různých tukových tkáních. Většina těchto tělísek je uložena v krčních výběžcích thymu a thymu samotném, které jsou uloženy v předním mediastinu. To je dáno embryonálním vývojem příštítných tělísek.

Nejdůležitějším nástrojem chirurga zůstávají jeho znalosti anatomické a embryologické, spojené se zkušenostmi, nabytými v pitevně a na operačním sále.

Téměř 75 % odebraných vzorků bylo identifikováno jako příštítné žlázy.

Nejčastěji bylo příštítné tělísko zaměněno za lymfatickou uzlinu, pravděpodobně díky její podobné barvě a/nebo velikosti a nestandardní lokalizaci. Někdy může být glandula parathyroidea zaměněna za lalůček tuku nebo štítné žlázy. V tomto případě je třeba se řídit tím, že tukové lalůčky jsou gracilnější a mají chudší cévní zásobení než příštítná tělíska, zatímco lalůčky štítné žlázy jsou vždy tvrdší, obvykle spojené se štítnou žlázou, červenější a méně homogenní, vzhledem k příštítným tělískům (Clark, 1997). Při operacích

pro primární hyperparathyreózu jsou patologicky změněná příštítná tělíska zvětšená, což vysvětluje vyšší úspěšnost identifikace (až 95%), na rozdíl od preparace normálních příštítných tělísek v naší studii.

Při testování jednotlivých miniinvazivních metod se ukázala výhoda MIVAP pro její snadnou možnost kdykoliv konvertovat do bilaterální explorace krku. Při nenalezení tělíska při ostatních miniinvazivních přístupech (např. axilární) je nevýhodný kosmetický efekt pro pacienta ve smyslu další incize. Vzhledem k tomu, že při MIVAP je místo incize totožné s bilaterální explorační krcí, dochází při konverzi pouze k jejímu rozšíření.

Insuflace vzduchu (či CO₂ u operovaných) při krčním přístupu se nejeví jako výhodnější oproti tahu elevatoria.

Efektivita operace pro primární hyperparathyreózu

Citelná převaha ženských pacientek oproti mužským v poměru 3:1 odpovídá článkům v literatuře (74%). U žen přicházelo onemocnění významně častěji v období menopauzy, jejich průměrný věk (60,3let) byl též vyšší oproti mužské skupině (54,5).

Jako úspěšnou operaci pro primární hyperparathyreózu, která pacientům pomohla od obtíží, ji hodnotí 86% pacientů.

Z komplikací během operace jsou to především nenalezení postiženého tělíska s následnou persistující hyperkalcémií anebo nerozpoznané vícečetné postižení příštítných tělísek, dále je to poškození nervus laryngeus recurrens s následnou poruchou fonace anebo pooperační sekundární hypoparathyreosa provázená parestéziemi. Dlouhodobě má, ale operace pozitivní vliv zlepšení kostního a renálního syndromu, ale také na léčbu arteriální hypertenze.

Diskuse k primární hyperparathyreóze u dětí

Mezi nejčastější příznaky primární hyperparathyreózy u dětí patřilo postižení močového systému, kostí a nespecifické příznaky. Všechny operace proběhly bez závažných komplikací. V jednom případě byla nutná reoperace, ektopické příštítné tělísko nebylo při primárním výkonu nalezeno. Všichni pacienti po operaci udávali zlepšení zdravotního stavu.

Primární hyperparathyreóza se u dětí a dospívajících objevuje asi ve 3% (Loh, 1998), což je více než v našem souboru. Průměrné stanovení doby od začátku symptomů po stanovení diagnózy činí 4,7 let, kratší čas byl pozorován u pacientů s nálezem adenomu parathyroidey (7,2 měsíce) (Kollars, 2005). Na rozdíl od dospělých, kde častěji onemocní ženy než muži, není tato převaha u dětí ve studiích vyjádřena (Kollars, 2005; Loh, 1998). Toto pravděpodobně vyplývá z malých počtů vyšetřených pacientů. Adenom příštítného tělíska se objeví v 74% až 88% případů nad 10 let, kdežto objevení adenomu u mladších dětí je vzácné (Kollars, 2005). To potvrzuje i náš soubor – adenom byl přítomen u všech vyšetřených pacientů. Bilaterální explorace krku je standardním

přístupem v operaci příštítných tělísek u dětí, zvláště pak při suspektním postižení všech tělísek, které se vyskytuje častěji. Operační řešení primární hyperparathyreózy je u dětí účinnější než konzervativní postupy, operace má úspěšnost až 95% (Bhowmick, 2006).

Předoperační lokalizační metody

U plánovaného výkonu na příštítných tělískách je snaha předoperačně lokalizovat postižené příštítné tělísko. Skutečnost, že zkušený chirurg má úspěšnost nalezení příštítného tělíska přes 95% vedla k tomu, že při první operaci pro primární hyperparathyreózu nejsou nutná předoperační lokalizační vyšetření (Lal, 2003). Ale lokalizační vyšetření před operací, zejména USG mohou ukázat nejen lokalizaci patologického příštítného tělíska, ale také patologickou strukturu štítné žlázy.

Sonografie může rozpoznat adenom s více jak 75% citlivostí. Je to jednoduchá, levná, rychlá, snadno dostupná a neinvazivní metoda první volby. Senzitivita USG u námi vyšetřených pacientů činila 80,6%.

Dalšími předoperačními lokalizačními metodami jsou metody scintigrafické, používá se především tzv. MIBI-scintigrafie. Citlivost metody se udává přes 80%, naše senzitivita činila 86%. Výhodou scintigrafie je neinvazivní charakter vyšetření, vysoká senzitivita i specifita vyšetření, schopnost zobrazit ektopická příštítná tělíska, nižší radiační zátěž ve srovnání s CT a téměř úplná absence vedlejších účinků. K nevýhodám scintigrafie patří ve srovnání s CT, NMR i sonografií horší anatomická lokalizace patologického příštítného tělíska vůči okolním tkáním a také nezobrazení absolutní velikosti příštítného tělíska. Toto odstraňuje nová metoda tzv. 99m MIBI SPECT-CT, která sdružuje výhody MIBI-scintigrafie a CT vyšetření (Krausz, 2006).

Pokud je použito jak scintigrafie MIBI, tak USG, a topograficko-anatomický nález je shodný, senzitivita může vzrůst až na 96%.

CT a NMR vyšetření jsou využívány zvláště při reoperacích a při selhání USG a scintigrafických metod. Invazivní metody se v praxi užívají méně.

Peroperační odběr ke stanovení intaktního parathormonu se užívá jako informace, zda bylo příštítné tělísko odstraněno, či nikoliv. Peroperačním stanovením iPTH můžeme předejít ponechání duplicitního adenomu parathyroidey, a tak se vyvarovat persistující hyperparathyreóze.

Další metodou, která pomůže peroperačně stanovit tkáň příštítného tělíska je peroperační histologické vyšetření.

Miniinvazivní přístupy

V 80 - 90% případů je primární hyperparathyreóza způsobena jedním patologicky změněným příštítným tělískem – adenomem. Ve snaze po jeho co nejšetrnějším odstranění došlo k rozvoji miniinvazivních přístupů (Miccoli, 2003). Zastánci miniinvazivních přístupů zdůrazňují menší počet komplikací: poškození nervus laryngeus recurrens, nižší výskyt pooperační hypokalcémie

vedoucí k parestéziím (Ikeda, 2000), zkrácení doby operace a doby hospitalizace (Udelsman, 2000; Bakoš, 2007). Rovněž se snižuje pooperační morbidita a výrazně se urychluje rekonvalescence. Dominantní je efekt kosmetický (Barczynski, 2006). Oproti klasické bilaterální exploraci krku je však při videoasistovaném postupu zvýšené riziko přehlédnutí dalšího patologického příštítného tělíska s následným vznikem persistující hyperparathyreózy. Peroperačně by mělo být patologicky změněné příštítné tělísko histologicky vyšetřeno a měl by být proveden odběr iPTH. Úspěšnost operace pro primární hyperparathyreózu je hodnocena definitivním histologickým vyšetřením a vyšetřením celkového a ionizovaného vápníku v séru v následujících dnech. Ke zhodnocení úlohy endoskopických parathyroidektomií je však třeba nashromáždit více klinických zkušeností za delší časové období a provést více studií srovnávající klasické a endoskopické operace. Technické obtíže budou jistě překonávány se vzrůstající zkušeností a dostupností dalších dokonalejších endoskopických nástrojů.

Závěr

Chirurgicko-anatomická studie provedená na 101 tělech zemřelých potvrdila předpoklad, že nácvik preparace na tělech zemřelých ve spolupráci anatoma a chirurga zvyšuje schopnosti a znalosti, nutné pro operaci příštítných tělísek. Úspěšnost identifikace tkáně parathyroidey byla 75%. Na základě zkušeností ze získaných preparací doporučujeme ozřejmit křížení nervus laryngeus recurrens a arteria thyroidea inferior. Při výkonu in vivo je třeba pamatovat na variety této krajiny, které mohou zkomplikovat chirurgický výkon.

Na pitevňě jsme vyzkoušeli různé modifikace miniinvazivních přístupů (celkem 150 výkonů). Z jednotlivých miniinvazivních technik zkoušených při preparaci na kadeverózních dárcích se jako nejvýhodnější jeví technika MIVAP z krčního přístupu, při které není třeba užívat přetlak. Tento postup lze v případě potřeby snadno konvertovat na bilaterální exploraci krku bez nutnosti další incize.

Naše studie souboru 151 pacientů potvrdila, že chirurgická léčba primární hyperparathyreózy je účinná, bezpečná a definitivní. Dochází ke zlepšení klinického obrazu onemocnění provázejících primární hyperparathyreózu. Pooperační komplikace nejsou časté a mortalita je minimální. U většiny pacientů (více jak 95 %) dochází k definitivnímu vyléčení primární hyperparathyreózy.

V dětském věku je primární hyperparathyreóza velmi vzácná. V našem souboru 10 pacientů se toto onemocnění projevovalo příznaky postižení močového systému, kostí a nespecifickými příznaky. Všechny operace proběhly bez závažných komplikací, pouze v jednom případě byla nutná reoperace pro ektopickou polohu tělíska. U dětí může představovat určitou technickou obtíž

tkáň thymu, pokud překrývá štítnou žlázu a typické lokalizace příštítných tělísek.

Z naší studie předoperačních lokalizačních vyšetření u 104 pacientů vyplývá, že sonografické vyšetření má senzitivitu 80,6 % a scintigrafické vyšetření má senzitivitu 86 %.

Zkušený chirurg má úspěšnost identifikace patologického příštítného tělíska přes 95 %, a proto při primární operaci a při použití postupu bilaterální explorační krku nejsou předoperační lokalizační vyšetření nutná. Předoperační lokalizační vyšetření je nutno doplnit u reoperací a u plánované miniinvazivní operace. Sonografie může ukázat nejen polohu patologického příštítného tělíska, ale také možnou patologii štítné žlázy. Scintigrafické vyšetření má oproti sonografii vyšší senzitivitu. Během operace je vhodné nález patologického příštítného tělíska ověřit peroperačním histologickým vyšetřením anebo vyšetřením poklesu hladiny intaktního parathormonu v séru.

Miniinvazivní přístupy lze považovat za bezpečné. Zvláště MIVAP díky své snadné konverzi do bilaterální explorační krku a kosmetického efektu pro pacienta se jeví jako nejvýhodnější z miniinvazivních přístupů. Je ideální pro pacienty s jedním patologicky zvětšeným příštítným tělískem, které bylo lokalizováno předoperačními lokalizačními metodami – kombinací scintigrafické metody a sonografie. Doporučujeme ho provádět na pracovištích, kde je dostupné vyšetření poklesu hladiny intaktního parathormonu v séru.

Závěrem celé práce lze říct, že chirurgické řešení primární hyperparathyreózy je vysoce účinnou metodou. Cílem je definitivně vyléčit primární hyperparathyreózu a dosáhnout normální hladiny kalcia. Přitom dochází ke zlepšení zdravotního stavu a vymizení nebo alespoň snížení obtíží. Komplikace nejsou časté a mortalita je minimální.

Významnou okolností pro úspěšnou operaci je, i přes rozvoj předoperačních lokalizačních technik a miniinvazivních přístupů, chirurgova zkušenost s výkony na příštítných těliscích a jeho embryologické a anatomické znalosti.

Seznam literatury

Abbas et al. The outcome of cervical exploration for asymptomatic and symptomatic patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2006;30(1):69-75.

Astl et al. Serum levels of growth factors HGF (hepatocyte growth factor), TGF beta1 (transforming growth factor beta1) and IGF-1 (insulin growth factor 1) in parathyroid tumors. *Neuroendocrinology Letters.* 2004;5:356-360.

Bakoš et al. Miniinvazívna videoasistovaná paratyreoidektómia (MIVAP) - kasuistika. *Miniinvazívna chirurgia a endoskopia*. 2007;2:38-42.

Barczynski et al. Minimally Invasive Video-Assisted Parathyroidectomy Versus Open Minimally Invasive Parathyroidectomy for a Solitary Parathyroid Adenoma: A prospective, randomized, blinded trial. *World of Journal Surgery*. 2006;30(3):721-731.

Bhowmick et al. Pathological case of the month: primary hyperparathyroidism. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1996;150:431–432.

Broulík et al. Poruchy kalciofosfátového metabolismu. Grada Publishing a.s., 2003: 89-130.

Clark et al. *Textbook of Endocrine Surgery*. Philadelphia : W.B. Saunders. 1997:277-283.

Ikeda et al. Endoscopic parathyroidectomy. *Biomed and Pharmacother*. 2000;54(1): 52-56.

Kollars et al. Primary Hyperparathyroidism in Pediatric Patients. *Pediatrics*. 2005;115(4):974-980.

Krausz et al. Technetium-99m-MIBI SPECT/CT in primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2006;30(1):76-83.

Lal et al. Primary hyperparathyroidism, Controversies in surgical management , *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2003;14(9):417-422.

Loh et al. Clinical profile of primary hyperparathyroidism in adolescents and young adults. *Clin Endocrinol*, 1998;48:435-443.

Miccoli et al. Minimally invasive video assisted parathyroidectomy (MIVAP). *Eur J Surg Oncol*. 2003;29(2):188-190.

Pyrtek et al. An anatomic study of the relationship of the parathyroid glands to the recurrent laryngeal nerve. *Surg Gynaecol Obstet*. 1964;119:509-512.

Udelsman et al. One hundred consecutive minimally invasive parathyroid explorations. *Annals of Surgery*. 2000;232:331-339.

Yeung et al. The technique of endoscopic exploration for parathyroid adenoma of the neck. *Aust. N.Z. J. Surg*. 1997;68:147-150.

Wang et al. The anatomic basis of parathyroid surgery. Ann Surg. 1976;183:271-273.

Seznam publikací autora disertace

Seznam publikací autora v souvislosti s tématem disertace

Publikace s IF

Libánský P, Astl J, Adámek S, Naňka O, Pafko P, Špačková J, Foltán R, Šedý J. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism in children: Report of 10 cases.

Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2008; 72: 1177-1182. **IF = 1,118.**

Adámek S, **Libánský P**, Naňka O, Šedý J, Pafko P.

Chirurgische Therapie des primären Hyperparathyreoidismus und dessen Komplikationen: Erfahrungen an 453 Patienten. Zentrabl Chir. 2005; 130: 109-113. **IF = 0,331.**

Publikace v časopisech bez IF

Libánský P, Adámek S, Broulík P, Pafko P, Pozniak J, Tvrdoň J.

Surgical contribution to the management of primary hyperparathyroidism. Prague Medical Report. 2004; 105(3): 270-278.

Libánský P, Broulík P, Křížová H, Naňka O, Pozniak J, Šedý J, Adámek S. Význam předoperačních a peroperačních lokalizačních vyšetření u primární hyperparathyreózy.

Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa. 2006; 9(2): 78-82.

Libánský P, Adámek S, Pafko P, Šedý J, Naňka O.

Miniinvazivní videoasistovaná parathyreoidectomie - naše první zkušenosti. Rozhledy v chirurgii. 2007; 86(9): 457-460.

Libánský P, Astl J, Adámek S, Naňka O, Pafko P, Špačková J, Foltán R, Šedý J. Ectopic parathyroid adenoma in child.

Prague Med Rep. 2008; 109: 200-203.

Adámek S, **Libánský P**, Schutzner J, Broulík P, Belšan T.

Operační přístup k mediastinálním adenomům a karcinomům parathyroidey. Sb. Lék. 2000; 101(4): 307-14.

Adámek S, **Libánský P**, Tvrdoň J, Pařko P, Broulík P.
Naše zkušenosti s bilaterálním přístupem při chirurgické léčbě primární hyperparathyreózy (soubor 222 pacientů operovaných pro primární hyperparathyreózu v letech 1994-2000).
Rozhl. Chir. 2002; 81(9): 443-449.

Adámek S, **Libánský P**, Tvrdoň J, Pařko P, Broulík P.
Chirurgická léčba primární hyperparathyreózy na specializovaném pracovišti.
Osteologický bulletin. 2002; 7(3): 95-98.

Adámek S, Broulík P, **Libánský P**, Tvrdoň J, Naňka O.
Záludnosti operací pro primární hyperparathyreózu.
Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa. 2003; 6(2): 18-19.

Adámek S, Bláha M, **Libánský P**, Tvrdoň J, Naňka O.
Omentoplastika sterna - chirurgické řešení defektu sterna při osteomyelitidě sterna u pacientky s mediastinálně uloženým adenomem parathyroidey
Rozhl. Chir. 2003; 82(12): 624-627.

Naňka O, Šedý J, Vítková I, **Libánský P**, Adámek S.
Surgical Anatomy of Parathyroid Glands with Emphasis on Parathyroidectomy.
Prague Medical Report. 2006; 107(2): 261-272.

Naňka O, **Libánský P**, Šedý J, Pozniak J, Adámek S.
Chirurgicko-anatomická studie jako součást problematiky operačního řešení primární hyperparathyreózy.
Rozhledy v chirurgii. 2006; 85(12): 618-623.

Adámek S, **Libánský P**, Kabát J, Naňka O, Šedý J, Pařko P.
Problematika reoperací pro perzistující a rekurentní primární hyperparathyreózu.
Rozhledy v chirurgii. 2007; 86(3): 150-154.

Broulík P, Adámek S, **Libánský P**, Tvrdoň J.
Diagnostika a léčba primární hyperparatyreózy.
Interní medicína pro praxi. 2007; 9(3): 130-132.

Broulík P, Adámek S, Tvrdoň J, **Libánský P**, Raška I
Primární hyperparathyreóza.
Postgraduální medicína, ČR. 2007; 9(7): 711-715.

Kapitoly v monografii

Adámek S, Naňka O, Šedý J, **Libánský P**, Vítková I.

Vlastní výsledky, sestavy a kazuistiky pacientů operovaných pro primární hyperparathyreózu. In: Primární hyperparathyreóza diagnostika a terapie. Adámek S, Naňka O. (Eds.). Galén 2006: 159-176. Kapitola v monografii.

Adámek S, Šedý J, Naňka O, **Libánský P**, Vítková I.
Chirurgicko-anatomická studie. In: Primární hyperparathyreóza diagnostika a terapie. Adámek S, Naňka O. (Eds.). Galén 2006: 181-192. Kapitola v monografii.

Seznam publikací autora bez souvislosti s tématem disertace

Polanecký O, **Libánský P**, Smejkal M, Pazdro A, Smejkal P, Pafko P.
Appendectomy-classical or laparoscopic?
Rozhledy v chirurgii. 2003;82(1):25-7.

Seznam zkratk:

ATI - arteria thyroidea inferior
BFHH - benigní familiární hypokalciurická hyperkalcémie
Ca - kalcium
CMP – cévní mozková příhoda
CT – výpočetní tomografie
FHH – familiární hypokalciurická hyperkalcémie
FN – false negative
FP – false positive
HPT – hyperparathyreóza
iPTH – intaktní parathormon
MEN – syndrom mnohočetné endokrinní neoplazie
MIBI – metyl-isobutyl-isonitril (látka používaná pro scintigrafické vyšetření)
MIVAP – miniinvazivní videoasistovaná parathyroidektomie
NLR – nervus laryngeus recurrens
NMR – nukleární magnetická rezonance
pHPT – primární hyperparathyreóza
PTH – parathormon
PTE – parathyroidektomie
S.E.M. – směrodatná odchylka
SPECT/CT – Single Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography (kombinované scintigrafické vyšetření s výpočetní tomografií)
TP – total positive
99mTc scintiMIBI – scintigrafické vyšetření pomocí metoxyizobutylizonitrilu, na němž je navázáno technecium
USG – ultrasonografie