

Drahomír **PALEŇČÁR**

ZÁKLADY PLASTICKEJ CHIRURGIE

Časť I.



UNIVERZITA KOMENSKÉHO BRATISLAVA, LEKÁRSKA FAKULTA

ZÁKLADY PLASTICKEJ CHIRURGIE

Časť I.

© MUDr. Drahomír Palenčár, PhD.

Univerzita Komenského Bratislava, Lekárska fakulta, 2018

Klinika plastickej, rekonštrukčnej a estetickej chirurgie LF UK a UNB

© MUDr. Drahomír Palenčár, PhD.

Univerzita Komenského Bratislava, Lekárska fakulta, 2018

Vydala Univerzita Komenského v Bratislave vo Vydavateľstve UK

Korigoval autor

Rozsah strán 71; 6,57 AH

1. vydanie, publikované online

Recenzenti: doc. MUDr. Jozef Fedeleš, CSc.
MUDr. Peter Bakoš, PhD.

ISBN 978-80-223-4574-3

PREDHOVOR

Vysokoškolská učebnica Základy plastickej chirurgie časť I. spracováva základnú problematiku odboru plastickej a rekonštrukčnej chirurgie. Rovnako ako v ostatných medicínskych odboroch aj v plastickej chirurgii sa objavujú nové postupy a nové skúsenosti, ktoré významne ovplyvňujú kvalitu klinickej práce. Tieto nové poznatky a metódy sú plne zastúpené v práve vychádzajúcej učebnici. Publikácia je rozdelená na časť všeobecnú a špeciálnu. Vo všeobecnej časti sú popísané zásady plastickej chirurgie ako sú hojenie rán, krytie defektov transplantátmi a lalokovými plastikami. V špeciálnej časti sa čitateľ zoznámí so súčasnými poznatkami v oblasti malígnych nádorov kože, Dupuytrenovou kontraktúrou a mimoriadne aktuálnou kapitolou o replantáciách. Logicky a prehľadne členený text dopĺňa obrazová dokumentácia.

Autor učebnice pripravuje aj časť II., ktorá bude pokračovaním špeciálnej časti. Publikácia prináša ucelený súčasný pohľad na zásadné kapitoly odboru plastickej chirurgie. Je vynikajúcim zdrojom informácií pre širokú odbornú verejnosť. Študentom lekárskejších fakúlt poskytuje rozšírenie všeobecných znalostí o chirurgických odboroch. Vzhľadom ku skutočnosti, že plastická chirurgia získava stále väčšie uplatnenie v rámci medziodborovej spolupráce (všeobecná chirurgia, ortopédia, detská chirurgia, otorhinolaryngológia, čel'ustná chirurgia, dermatológia a iné), publikácia osloví aj lekárov iných špecializácií.

doc. MUDr. Jozef Fedeleš, CSc

OBSAH

ÚVOD.....	4
HOJENIE RÁN.....	5
SKORÁ FÁZA HOJENIA	6
INTERMEDIÁLNA FÁZA HOJENIA	10
NESKORÁ FÁZA HOJENIA	13
ZÁVEREČNÁ FÁZA HOJENIA.....	15
TRANSPLANTÁCIA KOŽE	19
KOŽNÉ XENOTRANSPLANTÁTY	19
KOŽNÉ ALOTRANSPLANTÁTY	20
KOŽNÉ AUTOTRANSPLANTÁTY	20
LALOKOVÉ PLASTIKY	24
KLASIFIKÁCIA LALOKOV	24
TYPY LALOKOV	27
KOMPLIKÁCIE LALOKOV	34
MALÍGNE TUMORY KOŽE	36
BAZOCELULÁRNY KARCINÓM (BASAL CELL CARCINOMA – BCC).....	36
SKVAMOCELULÁRNY KARCINÓM (SPINALIÓM, SQUAMOUS CELL CARCINOMA SCC).....	41
MALÍGNY MELANÓM (MM).....	44
KARCINÓM MERKELOVÝCH BUNIEK.....	50
ANGIOSARKÓM.....	50
DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS	50
DUPUYTRENOVA KONTRAKTÚRA	52
ETIOLÓGIA A PATOFYZIOLÓGIA	52
INCIDENCIA	53
ANATÓMIA.....	53
ŠTÁDIÁ A PRIEBEH OCHORENIA.....	54
INDIKÁCIE K LIEČBE.....	55
LIEČBA DUPUYTRENOVEJ KONTRAKTÚRY	56
KOMPLIKÁCIE	58
REPLANTÁCIA	60
VÝBER PACIENTA, INDIKÁCIE A KONTRAINDIKÁCIE	60
TRANSPORT.....	62
PRÍPRAVA PRED OPERÁCIOU	63
PRÍPRAVA AMPUTÁTU	63
PRÍPRAVA PAHÝĽA.....	64
SAMOTNÁ REPLANTÁCIA	64
POOPERAČNÁ STAROSTLIVOSŤ.....	66
ZOZNAM OBRÁZKOV, TABULIEK A GRAFOV.....	68
LITERATÚRA	69

ÚVOD

Plastická chirurgia je relatívne mladý medicínsky odbor s niekoľko tisíc ročnými koreňmi. Od všeobecnej chirurgie sa začala oddeľovať na prelome devätnásteho a dvadsiateho storočia. Chirurgovia, ktorí sa zaoberali tkanivovými rekonštrukciami, v úvode transplantáciami kože, sa postupne vyprofilovali do rekonštrukčných, plastických a časom aj estetických chirurgov. Niekoľko tisíc ročné korene rekonštrukčnej chirurgie siahajú až do obdobia 1000 pred Kristom. Už v Starovekej Indii poznali postupy na rekonštrukciu amputovaného nosa. Používali kožné transplantáty aj čelové laloky. Operácie vykonávané v Starovekej Indii sú používané aj dnes v dobe modernej medicíny.

Plastická chirurgia je v zásade rekonštrukčná chirurgia. Snahou plastických chirurgov je rekonštruovať stratenú funkciu tkanív alebo orgánov alebo končatín. Najčastejšími príčinami straty funkcie bývajú úrazy, stav po ablačných operáciách pre onkologické ochorenie alebo vrodené defekty. Ku strate funkcie tkanív dochádza aj v procese starnutia a preto sa plastická chirurgia zaoberá aj naprávaním následkov starnutia (omladením).

Základnou črtou plastickej chirurgie je jej schopnosť poskytnúť spoluprácu mnohým medicínskym odborom, hlavne chirurgickým. Dnes je výsostne aktuálna otázka medziodborovej spolupráce. Plastickí chirurgovia spolupracujú s ortopédmi, traumatológmi, onkochirurgami, maxilofaciálnymi chirurgami, neurochirurgami a spoločne riešia tie najzložitejšie prípady, ktoré by bez súčinnosti viacerých odborníkov nebolo možné operovať. Najvýraznejšie príklady spolupráce sú poúrazoví pacienti, ktorí vyžadujú rekonštrukciu a krytie defektov končatín alebo trupu. Druhú skupinu pacientov benefitujúcich z medziodborovej spolupráce tvoria onkologickí pacienti. Po resekcii rozsiahlych pokročilých tumorov vznikajú defekty, ktoré sú bez rekonštrukcie nezlučiteľné so zachovaním kvality života, preto plastická chirurgia poskytuje servis aj takýmto pacientom a vie ich vrátiť do každodenných koľají. Patria sem nielen rekonštrukcie prsníkov po mastektómii, ale aj rekonštrukcie proximálnych častí GIT po radikálnych resekciách pre malignity, ale aj pacienti po resekcii tumorov skeletu s následnou rekonštrukciou vaskularizovaným kostným autotransplantátom.

Táto vysokoškolská učebnica základov plastickej chirurgie je určená pre študentov medicíny, ktorí sa pripravujú na záverečnú skúšku z chirurgie ale aj pre začínajúcich chirurgov a traumatológov, ktorí si chcú obcerstviť vedomosti z plastickej chirurgie potrebné pre všeobecný chirurgický rozhľad. Čitateľ by po prečítaní tejto učebnice mal získať základné vedomosti o hojení rán, transplantácii kože, rozdelení lalokov. Taktiež sa tento text zaoberá malígnymi tumormi kože, špecifickým ochorením ako je Dupuytrenova kontraktúra a problematikou replantácií po amputačných poraneniach hornej končatiny. Najmä kapitola o replantáciách by mala byť vodítkom pre traumatologickú prax, v zmysle indikácií k rekonštrukcii a postupu operácie.

HOJENIE RÁN

Proces hojenia ľudských tkanív kombinuje v sebe opravu tkanív a tkanivovú regeneráciu. V oprave tkanív sa uplatňuje tvorba jazvy, ktorá zacelí miesto poškodenia a nesie so sebou čiastočnú stratu funkcie. A naopak, tkanivová regenerácia zahŕňa novotvorbu tkanív v takej forme ako existovali pred poškodením, čo má za následok malú alebo žiadnu stratu funkcie. V ideálnom prípade by tkanivová regenerácia mohla byť primárnou odpoveďou ľudského organizmu na poškodenie. Nanešťastie vo väčšine tkanív ľudského organizmu prevláda tvorba jazvy po poranení alebo poškodení

Cytokíny (mediátory hojenia rán)

Cytokíny sú proteíny, ktoré ovplyvňujú bunecné funkcie väzbou na receptory celulárnych membrán. Rôzne cytokíny majú rôzne biologické funkcie a niektoré môžu stimulovať množstvo rozdielnych bunecných aktivít (tab. č. 1). Medzi dobre popísané cytokíny patria: PDGF (platelet-derived growth factor), TGF- β (transforming growth factor- β), EGF (epidermal growth factor), aFGF (acidic fibroblast growth factor), bFGF (basic fibroblast growth factor), TGF- α (transforming growth factor- α), TNF (tumor necrosis factor), IL-1 (interleukin-1) a IGF (insulin-like growth factor). Termín rastový factor (growth factor) sa často zamieňa s termínom cytokín. Rastové faktory môžu stimulovať iba bunecnú proliferáciu a cytokíny môžu navyše ovplyvňovať aj ostatné celulárne procesy.

Cytokíny môžu účinkovať na endokrinnnej, parakrinnej, autokrinnnej alebo aj intrakrinnej úrovni. Bunkové faktory účinkujúce na endokrinnnej úrovni ovplyvňujú cieľovú bunku, ktorá je vzdialená od bunky produkujúcej faktor. Endokrinné faktory sú vo všeobecnosti transportované k cieľovým bunkám pomocou krvného riečiska. Parakrinne účinkujúce faktory sú produkované bunkami v tej istej lokalite ako cieľové bunky. Autokrinné faktory ovplyvňujú funkciu samotnej bunky, ktorá ich uvoľnila. Intrakrinna stimulácia sa odlišuje od ostatných spôsobov účinku tým, že sa cytokín neuvolňuje extracelulárne. Faktor ovplyvňuje funkciu bunky po intracelulárnom uvoľnení cez vnútorné väzby. Jednotlivé faktory môžu ovplyvňovať bunecnú aktivitu v rôznych lokalitách účinkom na niektoré bunky endokrinným spôsobom, na iné parakrinným alebo autokrinným spôsobom.

Cytokíny boli pomenované podľa bunky, ktorá ich produkuje, alebo podľa prvotne objavenej funkcie. Preto sú názvy cytokínov niekedy mäťúce, lebo polyfunkčné faktory sú nazývané podľa jednej funkcie a niektoré faktory nazvané podľa bunky pôvodu sú produkované aj inými bunkami. Napríklad PDGF (platelet-derived growth factor) je produkovaný množstvom typov buniek, jeho názov je odvodený od bunky, v ktorej bol prvýkrát objavený. Cytokín TGF- β (transforming growth factor- β) je pomenovaný podľa prvotnej teórie, že je schopný *in vitro* transformovať normálne bunky v maligne. Hoci je dnes už dokázané, že TGF- β nemá túto schopnosť, jeho názov ostal nezmenený.

Či sa cytokíny zapoja do riadenia celulárnej aktivity je podmienené niekoľkými faktormi. Prvým z nich je, že cytokín musí byť uvoľnený vo vhodnom čase na vhodnom mieste v dostatočnej koncentrácii. Druhým faktorom je, že cytokín nesmie byť rozložený proteolytickými enzýmami alebo nesmie byť naviazaný na matrix spôsobom, ktorý ho robí nedostupným. Po tretie: cieľová bunka musí mať receptory pre cytokín. Naviazanie na receptor má za následok vznik intracelulárnej kinázovej aktivity a fosforiláciu proteínov, ktoré uvoľnia kaskádu intracelulárnych dejov a tie nakoniec vyústia do stimulácie špecifických bunkových funkcií.

Množstvo cytokínov má podobné funkcie. Nie je úplne jasné ktoré cytokíny sú najdôležitejšie v jednotlivých fázach hojenia. Predpokladá sa, že faktory s podobnou funkciou

môžu účinkovať v rôznych obdobiach procesu hojenia. Správne načasované uvoľnenie každého z cytokínov umožní aby sa jednotlivé procesy hojenia uskutočnili v očakávanom čase po poškodení tkanív.

Fázy hojenia rán

Podľa načasovania môžeme proces hojenia rozdeliť do týchto fáz:

1. skorá fáza,
2. prostredná (intermediálna) fáza,
3. neskorá fáza,
4. konečná fáza.

Každá fáza je charakterizovaná špecifickými biologickými procesmi. Skorá fáza hojenia zahŕňa inflamáciu a hemostázu. Intermediálna fáza pozostáva z proliferácie mezenchymálnych buniek, migrácie, epitelizácie a angiogenézy. Základné procesy neskej fázy sú syntéza kolagénu a ostatných proteínov matrix, ako aj kontrakcia rany. Remodelácia jazvy je základnou charakteristikou záverečnej fázy hojenia. Jednotlivé fázy prechádzajú jedna do druhej bez jasných hraníc medzi nimi (obr. č. 1).

SKORÁ FÁZA HOJENIA

Hemostáza

Každá rana prechádzajúca cez kožnú epidermálnu bariéru, ktorá poškodzuje štruktúry ležiace pod ňou, má za následok prerušenie krvných ciev a krvácanie. Krvácanie musí byť zastavené, aby proces hojenia mohol pokračovať. To sa deje tvorbou uzáveru poškodených ciev. Hemostáza spočíva v troch základných dejoch: vazokonstrikcia poškodených ciev, aktivácia krvných doštičiek a zrážanie krvi. V mieste poranenia nastáva veľmi rýchla vazokonstrikcia. Z aktivovaných trombocytov sa uvoľňuje serotonín, ktorý má silný vazokonstrikčný účinok. Z trombocytov sa uvoľňujú aj iné vazoaktívne amíny (adrenalin). Vytvárajúca sa cievna zátka pozostáva z fibrínovej sieťky, v ktorej sú uložené zhluky trombocytov. Sieťka zachytáva erytrocyty, ktoré sa stávajú ďalšou zložkou cievnej zátky.

Fibrín je konečný produkt koagulačnej kaskády, ktorá je spustená poškodením ciev. V hemostáze sa uplatňujú extrinzická a intrinzická hemokoagulačná kaskáda, ktoré sa spúšťajú rozdielnymi dejmi. Intrinzická cesta koagulácie sa začína aktiváciou faktora XII v momente, keď sa krv dostáva do kontaktu s iným povrchom ako je endotel ciev. Extrinzická koagulačná cesta sa považuje za esenciálnu a je aktivovaná tkanivovým faktorom, ktorý sa viaže na faktor VII alebo VIIa. Tkanivový faktor sa nenachádza v endoteliálnych bunkách ciev, ale je prítomný v hojných extravaskulárnych bunkových povrchoch, najmä vo fibroblastoch adventície. Tkanivový faktor sa uvoľní, keď sa tieto bunky poškodia. Obe koagulačné kaskády majú za následok tvorbu trombínu, ktorý vyvoláva premenu fibrinogénu na fibrín.

Fibrín má svoju úlohu v procese hemostázy a súčasne je aj základnou zložkou dočasnej matrix, ktorá sa vytvára v rane počas skorej fázy hojenia. Matrix sa postupne pokrýva vitronektínom pochádzajúcim zo séra a fibronektínom, ktorý pochádza ako zo séra tak aj z agregovaných trombocytov. Fibronektíny sú glykoproteíny, ktoré uľahčujú uchytenie migrujúcich buniek do fibrínovej mriežky. Fibronektíny sú veľmi dôležitou súčasťou skorej matrix ako aj vyzretej dermis. Fibronektín je produkováný fibroblastami a epitelíálnymi bunkami. V skorých fázach hojenia fibronektín napomáha zachytávaniu buniek a ovplyvňuje migráciu rôznych bunčných typov do rany. V ďalších fázach fibrín-fibronektínová mriežka viaže rôzne cytokíny uvoľnené v čase poranenia a slúži ako rezervoár faktorov v nasledujúcich štádiách hojenia.

Trombín aj fibrín ovplyvňujú aj ďalšie pochody v procese hojenia rany. Trombín stimuluje zvýšenú vaskulárnu permeabilitu, ktorá sa objavila po poranení. Taktiež uľahčuje extravaskulárnu migráciu zápalových buniek. Pravdepodobne má svoju úlohu aj v epitelizácii a angiogenéze. Fibrín vytvára lešenie pre migráciu zápalových a mezenchymálnych buniek a stimuluje migráciu zápalových buniek a angiogenézu.

Trombocyty sa zhlukujú, keď sú vystavené extravaskulárnemu kolagénu. Trombocyty priľnú na kolagén a fibrín a uvoľnia ADP (adenosin difosfát), ktorý za prítomnosti vápnika stimuluje ďalšie zhlukovanie trombocytov. Trombín produkovaný koagulačnou kaskádou a mastné kyseliny uvoľnené z poškodených buniek tak isto prispievajú k ďalšiemu zhlukovaniu trombocytov. Adhézie trombocytov k trombocytom, fibrínu a kolagénu sú sprostredkované adhezívnymi glykoproteínmi (fibrinogén, fibronektín, trombospondín a vonWillebrandov faktor). Tieto faktory sa uvoľňujú zo séra a α -granúl trombocytov. Agregácia krvných doštičiek vedie aj k uvoľneniu cytokínov z α -granúl nachádzajúcich sa v ich cytoplazme. Sú to PDGF, TGF- β , TGF- α , bFGF, PDEGF (platelet-derived epidermal growth factor), PDECGF (platelet-derived endothelial cell growth factor). Niektoré z týchto cytokínov účinkujú priamo v skorej fáze hojenia rany, iné sa naviažu na fibrínovú mriežku a hrajú dôležitú úlohu v neskorších fázach hojenia.

Už v sedemdesiatych rokoch dvadsiateho storočia bolo dokázané, že trombocytárne rastové faktory hrajú dôležitú úlohu v procese hojenia. Prvý bol identifikovaný PDGF, ktorý izolovali z α -granúl trombocytov. Neskôr boli PDGF-podobné faktory izolované aj z tumoróznych buniek, endoteliálnych buniek a makrofágov. Dnes je známe, že PDGF existuje v troch izoformách (AA, BB, AB), ktoré majú mierne odlišné účinky. Na bunkových membránach sú dva receptory pre PDGF, alfa a beta receptor. Receptor alfa viaže všetky tri izoformy PDGF, zatiaľ čo beta-receptor viaže silno BB izoformu, slabo AB izoformu a AA izoformu neviaže vôbec.

V α -granulách trombocytov sa vo vysokej koncentrácii nachádza aj TGF- β a je uvoľnený počas degranulácie trombocytov v mieste poškodenia cievy. Pôvodne bol TGF- β objavený ako stimulant *in vitro* bunkovej proliferácie. Je vylučovaný väčšinou buniek nachádzajúcich sa v organizme cicavcov (trombocyty, makrofágy, lymfocyty, bunky kostí a obličiek). Bolo identifikovaných päť subtypov TGF- β , pričom izoformy 1, 2 a 3 sa našli v bunkách cicavcov. Tieto izoformy majú podobné biologické funkcie. Rodina faktorov TGF- β zahŕňa množstvo iných biologicky aktívnych cytokínov, kde patria aktívny, inhibičný, kostné morfogénne proteíny a iné. Tieto zlúčeniny sú vylučované ako veľké propeptidy s naviazaným TGF- β proteínom, ktorý musí byť odštiepený, aby sa stal aktívnym. Na bunkových povrchoch sa dokázali a popísali viac ako tri receptory pre TGF- β .

V trombocytoch nachádzajúce sa α -granuly obsahujú aj mnoho ďalších proteínov: albumín, faktor V, fibrinogén, fibronektín, plazminogén, trombospondín, vonWillebrandov faktor, IgG, doštičkový faktor 4 a β -tromboglobulín. Doštičkový faktor 4 a β -tromboglobulín sa nachádzajú iba v trombocytoch. Okrem α -granúl sa v cytoplazme trombocytov nachádzajú aj lyzozómy a denzné granuly. Keď krvné doštičky v procese hemostázy agregujú a degranulujú, uvoľní sa aj obsah cytoplazmatických granúl a lyzozómov. Lyzozómy obsahujú proteázy, ktoré sa v bežných podmienkach uplatňujú v bunkovom metabolizme. Denzné granuly v cytoplazme trombocytov obsahujú metabolity arachidónovej kyseliny, vápnik, adenín nukleotidy a serotonín. Metabolity arachidónovej kyseliny z krvných doštičiek a Hagemanov faktor z intrinzickej koagulačnej kaskády stimulujú produkciu bradykinínu a spúšťajú kaskádu komplementu.

Proces hemokoagulácie a agregácie trombocytov sa končí keď vymiznú stimuly, ktoré mali za úlohu formovať krvnú zrazeninu. Spolu so vznikom krvnej zátky takmer súčasne začína proces rozkladu zrazeniny. Aktivátor plazminogénu riadi lýzu krvnej zrazeniny premenou plazminogénu na plazmín. Plazmín je enzým, ktorý degraduje proteíny extracelulárnej matrix.

Aktivita tohto enzýmu je za bežných okolností kontrolovaná inhibítormi proteáz ako sú inhibítor aktivátora plazminogénu a α -2-antiplazmín.

Zápal

Poškodenie tkanív v mieste poranenia stimuluje zápalovú reakciu. Zápalová reakcia začína veľmi skoro po vzniku rany. Spúšťa udalosti, ktoré majú dopad na vlastný proces hojenia. Hunter v 1794 roku ako prvý popísal základné prejavy zápalu: začervenanie, opuch, bolesť a teplo. Tieto príznaky sú vo veľkej miere prejavom zmien v mikrocirkulácii, čiastočne v mikrovenulách o priemere 15-20 μ m. Hneď po poranení vzniká lokálna vazokonstrikcia, ktorá je súčasťou hemostatických pochodov a má za následok vyblednutie poranenej oblasti. Tento proces je riadený adrenalínom a noradrenalínom ako aj prostaglandínmi, ktoré boli vylúčené z poškodených buniek. Vazokonstrikcia sa po 10 až 15 minútach mení na vazodilatáciu. Vazodilatáciou vzniká erytém a pocit tepla v poškodenej oblasti. Okrem vazodilatácie sa v kapilárach vytvoria medzery medzi jednotlivými endotelovými bunkami. Tieto novovytvorené otvory umožňujú únik plazmy do extravaskulárneho priestoru. Prechodom buniek a tekutín do oblasti poranenia vzniká opuch. V rane vzniká dočasná matrix tvorená fibrínom a fibronektínom a nachádzajú sa tu aj leukocyty a plazmatické proteíny aj s albumínom a globulínom.

Vazodilatácia je sprostredkovaná histamínom, kinínmi, prostaglandínmi a pravdepodobne aj leukotriénmi a produktmi endotelových buniek. Tvorba medzier v endoteli kapilár ako aj zvýšená permeabilita kapilár je čiastočne spôsobená účinkom histamínu a prostaglandínov. Produkty kaskády komplementu C3a, C5a sú dodatočnou príčinou zvýšenej permeability krvných ciev, a taktiež napomáhajú migrácii neutrofilov a monocytov do oblasti poškodenia. Trombín tak isto zvyšuje vaskulárnu permeabilitu.

Primárnym zdrojom histamínu v poškodenej oblasti sú mastocyty. Histamín priamo zvyšuje vaskulárnu permeabilitu a nepriamo spôsobuje vazodilatáciu (cez stimuláciu syntézy prostaglandínov). Mastocyty vylučujú aj leukotrieny C4 a D4, ktoré sú príčinou vazodilatácie. Mastocyty v oblasti rany ešte vylučujú heparín, niektoré enzýmy, metabolity prostaglandínu a peptidy podobné TNF (tumor necrosis factor).

Kiníny patria do skupiny peptidov s deviatimi amínokyselinami, ktoré sa správajú najmä ako krátkodobé vazodilatátory. Sú uvoľňované z proteín-viažucich molekúl po aktivácii kallikreínom, ďalším vedľajším produktom, ktorý vzniká pri tvorbe krvnej zrazeniny.

Prostaglandíny PGE₁ a PGE₂ stimulujú vazodilatáciu ako aj kapilárnu permeabilitu. Prostaglandíny spôsobujú vazodilatáciu aktiváciou adenyl cyklázy a produkciou cAMP. Z poškodených bunčných membrán sa uvoľňujú fosfolipázy, ktorých aktivita spôsobuje uvoľnenie arachidónovej kyseliny, čo následne indukuje syntézu prostaglandínov. Preto sa v oblasti poškodených tkanív nachádzajú prostaglandíny vo zvýšenej miere.

Bakteriálne produkty, zložky komplementu, histamín, PGE₂, leukotriény, PDGF, TNF- α , fibrinopeptidy (uvoľnené z fibrinogénu za pomoci trombínu) a produkty degradácie fibrínu majú chemotaktický účinok na leukocyty. Krvné doštičky aktivujúci faktor (uvoľnený z endoteliálnych buniek) a aktivovaný neutrofilný a doštičkový faktor 4 pôsobia chemotakticky špecificky na neutrofilny. Nadôvažok oba tieto doštičkové faktory stimulujú priamo bunčnú migráciu. Spôsobujú expresiu CD11/CD18 (integríny na povrchu neutrofilov), čo uľahčuje adhézie neutrofilov k endotelu ciev a uľahčuje transmigráciu cez endotel. Spočiatku vplyvom selektínu neutrofilny voľne adherujú k endotelu kapilár. Potom sa začínú rolovať po stene ciev až nakoniec účinkom integrínov (ich β 2 triedy) pevne prilnú k endotelu. Po pevnom uchytení k endotelovým bunkám, neutrofilny začínú aktívne migrovať medzi jednotlivými bunkami do poškodeného tkaniva. Neutrofilny produkujú elastázu a kolagenázu ako odpoveď na chemotaktické stimuly. Tieto enzýmy sa tiež podieľajú na migrácii neutrofilov.

Prvé leukocyty, ktoré sa nachádzajú vo veľkom množstve v poškodenom tkanive sú neutrofilny. Úlohou neutrofilov je pohltiť cudzí materiál a natráviť ho pomocou hydrolytických enzýmov a voľných radikálov. Po fagocytóze poškodených buniek alebo baktérií neutrofilmi sú neutrofilny pohltené makrofágmi a zničené. Produkty rozpadu nekrotických tkanív a baktérií menia pH v rane, čo spolu s opuchom a zníženou oxygenáciou tkanív vyvoláva pocit bolesti v oblasti poranenia.

Neutrofilny majú obrannú fagocytárnú úlohu, popri tom však produkujú prozápalové cytokíny, ktoré slúžia ako jedny z najskorších signálov aktivujúcich lokálne fibroblasty a keratinocyty. Nárast počtu neutrofilov v rane bol zaznamenaný v období 24 až 48 hodín po poranení. Ak rana nie je závažne kontaminovaná, po niekoľkých dňoch neutrofilná infiltrácia ustane a ich počet rýchlo poklesne. Neutrofilny zachytené v krvnej zrazenine znekrotizujú a zvyšné neutrofilny nachádzajúce sa vo vitálnom tkanive zostarnú a sú fagocytované tkanivovými makrofágmi. Zdá sa, že neutrofilny nemajú žiadnu úlohu v ďalších fázach hojenia pri nekomplikovanej rane.

Monocyty sa po migrácii z kapilár do extravaskulárneho priestoru transformujú na makrofágy účinkom sérových faktorov a fibronektínu. Migráciu makrofágov do poškodenej oblasti stimulujú chemotaktické faktory. Medzi špecifické faktory stimulujúce migráciu makrofágov patria: fragmenty kolagénu, fibronektínu a elastínu uvoľnené z poškodenej matrix, ako aj zložky komplementu, enzymaticky aktívny trombín a TGF- β . Monocyty adherujú na endotelové bunky ciev a migrujú do okolitého tkaniva podobným spôsobom ako neutrofilny. Hneď ako sa dostanú do extravaskulárneho priestoru, viažu sa na extracelulárne proteíny z matrix cez integrínové receptory. Potom exprimujú kolónie-stimulujúci faktor 1, ktorý prispieva k ich preživanju. Zvýšené množstvo makrofágov, ktoré sa objavujú v poranenom tkanive je výsledkom migrácie alebo buncenej proliferácie. Makrofágy nachádzajúce sa v dočasnej matrix sú aktivované za pomoci IL2 a INF-sigma (interferón-sigma), ktoré pochádzajú z T-lymfocytov. Na aktivácii makrofágov sa podieľajú aj bakteriálne alebo vírusové stimuly, ako aj PDGF.

Macrofágy sú nesmierne dôležité v procese hojenia. Fagocytujú baktéria, mŕtve tkanivá a vylučujú kolagenázy a elastázy, ktoré rozkladajú poškodenú matrix. Je zaujímavé, že vylučujú aj TIMP (tissue inhibitor of metalloproteinase), čo predpokladá ich schopnosť regulovať rozklad a remodeláciu tkaniva. V prípade, že sú makrofágy aktivované bakteriálnymi endotoxínmi, začnú vylučovať substancie ako je neutrofilny aktivujúci proteín, čo má za následok pritiahnutie ďalších zápalových buniek do oblasti poranenia. Makrofágy sú primárny zdroj cytokínov, ktoré stimulujú proliferáciu fibroblastov, tvorbu kolagénu a ostatných procesov hojenia. Medzi tieto cytokíny patria: TNF- α , PDGF, TGF- β , IL-1, IGF-1 (insuline-like growth factor-1), TGF- α a FGF (fibroblast growth factor). Makrofágy produkujú tiež prostaglandíny, metabolity kyselika a arginín, ktoré sú podpornými regulátormi procesu hojenia. TGF- β reguluje svoju vlastnú tvorbu makrofágmi autokrinným spôsobom. Taktiež stimuluje makrofágy, aby vylučovali ďalšie cytokíny (FGF, PDGF, TNF, IL-1).

Lymfocyty, okrem svojej funkcie imunoreaktanta v celulárnej imunite a tvorbe protilátok, vytvárajú faktory potrebné pre normálny proces hojenia. Medzi tieto lymfokíny patria HBEGF (heparin-binding epidermal growth factor) a forma bFGF. IL-2 pôsobí chemotakticky na lymfocyty.

Za normálnych okolností sú eozinofily prítomné v periférnej cirkulácii iba v malom množstve. Môžu však v prípade poranenia migrovať do extravazálnach tkanív, kde sú zdrojom TGF- α .

Po tom ako sa dosiahne hemostáza v rane, začnú do tkanív migrovať zápalové bunky, pričom spočiatku prevládajú neutrofilny. Po 48 až 72 hodinách prevažujú v rane makrofágy nad neutrofilmi a veľké množstvo makrofágov ostáva v rane po dobu niekoľkých dní. Po 5 až 7 dňoch

sa dominantnou skupinou buniek v rane stávajú fibroblasty, i keď niektoré zápalové bunky ešte v rane ostávajú.

Cudzí materiál alebo prítomnosť baktérií v rane môžu zmeniť scenár normálneho hojenia na chronický zápal. Hoci akútna fáza zápalu je nevyhnutná pre proces hojenia, pretrvávanie zápalu môže byť nebezpečné. Neutrofilý po svojej smrti uvoľňujú deštruktívne proteolytické enzýmy a voľné radikály kyslíka, ktoré poškodzujú tkanivá. Produkty štiepenia komplementu spolu s vedľajšími produktami peroxidových radikálov, uvoľnených z neutrofilov, prispievajú k tvorbe cytotoxického membránového útočného komplexu. Toto neutrofilmi podporované poškodenie tkanív sa dá pozorovať pri popáleninách a po reperfúzii dlhodobo ischemických tkanív.

INTERMEDIÁLNA FÁZA HOJENIA

Migrácia a proliferácia mezenchymálnych buniek

Stredná fáza hojenia zahŕňa chemotaxiu mezenchymálnych buniek, ich proliferáciu, angiogénu a epitelizáciu. Tieto procesy nastávajú na druhý až štvrtý deň hojenia a sú riadené cytokínmi. Fibroblasty sú primárne mezenchymálne bunky v derme a sú to najdôležitejšie mezenchymálne bunkové štruktúry, ktoré sa podieľajú na procese hojenia. Bunky hladkej svaloviny sú tiež poškodené pri poranení a tak isto sú súčasťou hojenia. Ako bolo spomenuté, matrix v rane počas skoršej fázy hojenia obsahuje fibrín s malým množstvom fibronektínu, vitronektínu a iných zložiek. Primárne bunecné elementy sú erytrocyty a zápalové bunky. Fibroblasty z nepoškodených okolitých tkanív migrujú do tejto matrix pod vplyvom chemotaktických cytokínov uvoľnených zo zápalových buniek. Pozitívne na migráciu fibroblastov pôsobia aj iné faktory naviazané na matrix. Nediferencované mezenchymálne bunky z tesného okolia rany sa môžu pod vplyvom produktov makrofágov diferencovať vo fibroblasty a migrovať do rany.

Pohyb buniek cez poranenú oblasť je daný ich schopnosťou viazať a uvoľňovať fibronektín, ako aj fibrín a vitronektín. Viazu sa na tieto zlúčeniny cez membránové receptory integrínovej skupiny. Počas ich migrácie jeden pól fibroblastu ostáva fixovaný, zatiaľ čo lamellipódiá na druhom póle bunky sa načahujú za vhodným miestom, kde by sa uchytili. Potom sa bunka uvoľní od svojho pôvodného miesta úchyty a migruje ďalej. Smer pohybu je daný nielen prítomnosťou viažucich proteínov ale aj uložením fibríl dočasnej matrix. Fibroblasty migrujú pozdĺž fibríl matrix a nie naprieč. Migrácia je uľahčená veľkým množstvom kyseliny hyalurónovej obsiahnutej v matrix. Pohybujúce sa bunky ju ľahšie penetrujú.

Dokázalo sa, že PDGF pôsobí chemotakticky na fibroblasty aj bunky hladkého svalu. PDGF taktiež doreguluje integrínové receptory na fibroblastoch. Aj ostatné cytokíny a faktory pôsobia chemotakticky na fibroblasty (TGF- β , EGF, lymfokíny, kolagénové peptidy a fibronektín). TGF- β sa tiež podieľa na regulácii integrínových receptorov na fibroblastoch.

Fibroblasty majú schopnosť produkovať proteolytické enzýmy, ktoré rozpúšťajú fibrínovú sieť a tým je umožnený pohyb buniek cez matrix. Sem patria MMP-1 (matrix metalloproteáza 1), MMP-2 (gelatináza), MMP-3 (stromelyzín). Tieto enzýmy tiež prispievajú k remodelácii jazvy v konečnom štádiu hojenia. K sekrécii proteolytických enzýmov sú fibroblasty stimulované faktorom TGF- β .

Populácia mezenchymálnych buniek je ďalej posilňovaná proliferáciou pôvodných ako aj novo domigrovaných buniek. Proliferáciu fibroblastov stimuluje významne TGF- β faktor. Mezenchymálnu proliferáciu môžu podporiť aj TNF, IL-1, EGF, PDGF, lymfokíny a inzulín. PDGF je mitogénnym stimulantom pre fibroblasty a bunky hladkého svalu. Izoforma PDGF-BB stimuluje mitózu fibroblastov najviac. IGF (insulin-like growth factor) účinkuje ako kofaktor s PDGF pri stimulácii proliferácie fibroblastov.

IGF sú jednoduché reťazce polypeptidov so stavbou ako proinzulín. Bolo identifikovaných 6 typov IGF. Sú produkované väčšinou bunecných typov ako napríklad fibroblastmi, hepatocytmi a makrofágmi a taktiež sa nachádzajú v periférnej cirkulácii. Ovpływujú proliferáciu a diferenciaciu širokej škály bunecných typov. Účinkujú cez väzbu na IGF-I a IGF-II receptory.

Angiogenéza

Angiogenéza rekonštruuje cievne zásobenie oblasti, ktorá bola poškodená. Proces je stimulovaný vysokými hladinami laktátu, kyslím pH a poklesom tlaku kyslíka v tkanivách. Najprv sa vytvoria malé kapilárne výhonky na venulách na periférii devaskularizovanej oblasti. Rast kapilárnych výhonkov je zabezpečený proliferáciou endoteliálnych buniek. Bunky sa v pučiach výhonkoch postupne zakrivujú a vytvárajú lumen. Kapilárne výhonky pokračujú vo svojom raste, až kým sa nedostanú do kontaktu s inými kapilárnymi výhonkami rastúcimi z iného smeru. Jednotlivé výhonky sa potom spoja do cievnej sľučky a pučanie nových výhonkov následne pokračuje. Potom ako časť rany revaskularizuje za pomoci neokapilár, cievny systém následne vyzrieva pravdepodobne agregáciou kapilár, čo má za následok vznik niekoľkých väčších ciev v hojacej sa rane.

Migrácia endoteliálnych buniek a následná tvorba kapilár je uľahčovaná zmenami v matrix, ktoré sú navodené kolagenázou obsiahnutou v kapilárnej stene. Posúvajúce sa endoteliálne bunky menia matrix syntézou fibronektínu. Bunky endotelu musia exprimovať rôzne integríny, čo im umožní ich vlastnú migráciu.

Priama aj nepriama stimulácia endoteliálnych buniek k migrácii a proliferácii sa deje za pomoci cytokínov, najmä tých ktoré sú vylučované makrofágmi. Uvoľnenie týchto cytokínov môže byť zapríčinené kyselinou mliečnou, biogénnymi amínmi a nízkym tlakom kyslíka v poškodenom tkanive. Tieto podmienky v okolí endotelu vznikajú po poškodení buniek.

Najúčinnejším angiogénnym stimulantom je bFGF alebo FGF2 (basic fibroblast growth factor). FGF bol pôvodne objavený ako mitogén pre mezenchymálne bunky, až neskôr sa odhalila jeho primárna úloha pri angiogenéze. Oba fibroblastické rastové faktory (kyslý aj zásaditý - acidicFGF, basicFGF) majú sedem rôznych subtypov. Tieto faktory majú schopnosť viazať heparín a heparín je kofaktor k bFGF. Nie všetky subtypy majú podobné biologické účinky. FGF7 (alebo KFG - keratinocyte growth factor) má svoj primárny účinok na bunky epitelu. V membránach endoteliálnych buniek sa nachádzajú najmenej štyri receptory pre FGF s tyrozínkinázovou aktivitou a jeden receptor, ktorý nemá kinázovú aktivitu.

Mnoho ďalších faktorov má taktiež stimulujúci účinok na angiogenézu: TGF- α , EGF, TGF- β , TN- α , PDECGF (platelet-derived endothelial cell growth factor), VEGF (vascular endothelial growth factor – má podobné zloženie ako PDGF), angiogenín, IL-8 (interleukín 8), prostaglandíny, lipidy adipocytov a niekoľko menej preskúmaných faktorov. Nie všetky tieto zlúčeniny majú priamy stimulačný účinok na rast endotelových buniek. Napríklad TGF- β stimuluje rast endotelových buniek až po tom, ako sa fenotypicky zmenili a stali sa viac zahnutými. Počet cytokínov stimulujúcich rast endotelových buniek sa zníži, keď je oblasť revaskularizovaná. Táto zmena angiogénnych faktorov môže napomáhať vyzrievaniu vaskulárneho systému.

Epitelizácia

Epiderma vytvára bariéru medzi vonkajším a vnútorným prostredím, je hranicou integrity organizmu. Zabráňuje vstupu nepriateľských elementov z okolia ako aj úniku tekutín a elektrolytov z organizmu von.

Obnova epitelialnej bariéry po poranení je nevyhnutá k znovunastoleniu jednej z funkcií kože. Epitelizácia rany po incízii zahŕňa migráciu buniek z jedného okraja rany po druhý na

vzdialenosť menšiu ako jeden milimeter. Rany po icízii sú vo všeobecnosti do 24-48 hodín preepitelizované. Epitelizácia je omnoho dôležitejšia pri hojení povrchových rán s čiastočnou hrúbkou poškodenia kože ako sú abrázie alebo popáleniny. Bunky epitelu pochádzajúce z okrajov rany, ako aj epitel z kožných adnex (vlasové folikuly, potné a sebaceózne žľazy), ktoré sa nachádzajú v centre rany, prispievajú k reepitelizácii abrázií alebo popálenín. Kožné adnexy sa nachádzajú v derme a podkožnom tkanive, tým sú ušetrené pri povrchových poraneniach kože a môžu sa podieľať na reepitelizácii.

Celulárne pochody, ktoré sú zahrnuté v procese epitelizácie sú: oddelenie buniek, migrácia, proliferácia a diferenciácia. Tieto pochody začínajú do niekoľkých hodín od poranenia. Zhrubnutie stratum basale na okrajoch rany je prvým príznakom reepitelizácie. Tie bazálne bunky, ktoré sú na okraji rany sa predlžia, uvoľnia sa od bazálnej membrány a putujú do rany. Migrujú ako jedna vrstva buniek, pričom postupujú od okrajov rany tak, že preskakujú jedna druhú. Posun bazálnych buniek je obyčajne orientovaný pozdĺž kolagénových vlákien.

Po zmene kuboidných bazálnych buniek na predĺžené migrujúce bunky sa dajú detekovať zmeny v bunkách samotných ako aj v ich správaní sa k okoliu. V bunkách sa vytvoria aktínové filamenty, ktoré sú motorom ich migrácie. Desmozómy, ktoré spájali jednotlivé epiteliálne bunky zmiznú. Zmiznú aj hemidesmozómy, ktoré pripájali bunky k bazálnej membráne. Spoj k bazálnej membráne je hlavne k laminínu a zahŕňa integríny na epiteliálnej bunke. Po uvoľnení buniek sa exprimujú rôzne typy integrínov ako aj fibronektínové receptory na ich povrchu. Signál, ktorý stimuluje bazálne bunky k migrácii ešte nie je známy. V tkanivových kultúrach vie podobné zmeny navodiť nízka koncentrácia vápnika. Tento mechanizmus spolu s vysokou koncentráciou horčička sa môže uplatňovať aj *in vivo*.

Ak je bazálna membrána nepoškodená, epiteliálne bunky migrujú cez ňu. Takáto bazálna membrána je infiltrovaná ďalším fibronektínom. Ak bola bazálna membrána pri úraze poškodená, bunky migrujú po dočasnej matrix, ktorá obsahuje tenasín a kolagén (typ I a V) a navyše fibrín, fibronektín a vitronectín. V prípade, že tieto zlúčeniny nie sú v dočasnej matrix prítomné, samotné epiteliálne bunky dodajú tieto komponenty. Počas tejto migračnej fázy nie sú v rane prítomné dve dôležité zložky bazálnej membrány, sú to laminín a kolagén IV. Tieto zlúčeniny podporujú dermo-epidermálne adhézie.

Bazálne bunky sa po okrajoch rany začínajú množiť už 48 až 72 hodín po poranení. Proliferácia epiteliálnych buniek dodáva nové bunky posúvajúcej sa bazálnej vrstve. Bunky migrujú až kým sa nestretnú s inými bunkami posúvajúcimi sa z iného smeru. V mieste stretnutia migrujúcich buniek začne účinkovať kontaktná inhibícia a migrácia ustane. Bunky migrujúcej vrstvy sa následne začnú diferencovať v bunky podobné bunkám bazálnej vrstvy. Od okrajov rany sa začne tvoriť nová bazálna membrána a za pomoci hemidesmozómov sa začnú bazálne bunky fixovať k bazálnej membráne. Bunky bazálnej vrstvy začnú proliferovať a obnoví sa viacvrstvá epidermis. Následne začnú povrchové bunky keratinizovať.

Migrácia aj proliferácia epiteliálnych buniek je riadená cytokínmi. Oba deje stimuluje EGF. Tento cytokín bol popísaný ako prvý z bunkových faktorov. Bol izolovaný zo slinných žliaz myší. Nachádza sa vo veľkom množstve tkanív a väčšina buniek má preň receptor. Epiteliálne bunky majú najväčší počet receptorov pre EGF (taktiež aj bunky endotelu, fibroblasty a bunky hladkého svalu). Významných stimulantov migrácie a proliferácie epiteliálnych buniek je tiež TGF- α . Proliferáciu epiteliálnych buniek stimuluje aj HB-EGF (heparin binding epidermal growth factor), IGF, skupina cytokínov FGF (zahrňujúc aj KGF, bFGF). Niektoré cytokíny stimuluju iba jeden z procesov, napríklad TGF- β stimuluje iba migráciu. Faktory stimujúce epitelizáciu pochádzajú zo zápalových buniek, mezenchymálnych buniek a aj z epiteliálnych buniek samotných. Epiteliálne bunky sú dôležitým zdrojom PDGF 6, TGF- β a TGF- α .

Niekedy musia migrujúce bunky preniknúť do nekrózy alebo chrasty, ktoré kryjú ranu. Keratinocyty, ktoré sa nachádzajú na okrajoch rany, majú schopnosť vylučovať MMPS

(metalloproteináza), čo uľahčuje tento proces. Jedna z najdôležitejších zlúčenín uľahčujúcich migráciu epitelialných buniek za daných okolností je plazminogén aktovátor. Ako už bolo povedané, tento transformuje plazminogén na plazmín nachádzajúci sa v krvnej zrazenine, ktorý je veľmi účinný fibrinolytický enzým. Sekrécia týchto enzýmov ustane, keď kontaktná inhibícia zastaví epitelialnu migráciu.

Nanešťastie regenerovaný epitel si nezachováva všetky funkčné výhody normálneho epitelu. V stratum basale je menej buniek a dermo-epidermálne spojenie nie je také ako v zdravej koži. Spojenie dermy s epidermou je vyhladené. Epitel na okrajoch rany je hrubší ako v centre reepitelizovanej oblasti.

NESKORÁ FÁZA HOJENIA

Syntéza kolagénu

Po tom ako fibroblasty doputujú do oblasti rany, zmenia svoju hlavnú funkciu na syntézu proteínov. Tento jav nesie so sebou aj fenotypické zmeny, ako sú zmnoženie granulovaného endoplazmatického retikula a Golgiho aparátu. Fibroplázia je tvorba proteínov väziva v rane. Kolagén je hlavnou zložkou kože, granulačného tkaniva a vyzretej jazvy. Je primárne syntetizovaný vo fibroblastoch. Kolagén tvorí do 25% všetkých proteínov tela a viac ako 50% proteínov v jazve. Počas hojenia sa tvoria aj iné proteíny ako je fibronektín a proteoglykány. V bunkovej aktivite na tretí až piaty deň po poranení začne prevládať syntéza. Začne výrazne stúpať tvorba kolagénu a pokračuje vo zvýšenej miere ďalšie 2 až 4 týždne po poranení. Po 4 týždňoch pomer tvorby kolagénu poklesne, alebo sa ustáli celkové množstvo kolagénu aktivitou kolagenázy.

Vek, napätie, ťah a tlak vplývajú na pomer tvorby a degradácie kolagénu. Najviac účinným stimulantom syntézy kolagénu je pravdepodobne TGF- β , ktorý navyše napomáha akumulácii kolagénu znížením aktivity proteáz. TGF- β pochádza zo zápalových buniek aj fibroblastov samotných. Špecifické protilátky proti TGF- β môžu obmedziť akumuláciu kolagénu v rane. PDGF vplýva na expresiu TGF- β a tým ovplyvňuje celulárnu aktivitu nepriamo. PDGF stimuluje tvorbu granulačného tkaniva. Jednotlivé izoformy PDGF majú rôzny vplyv na syntézu kolagénu: PDGF-AB zvyšuje expresiu prokolagenovej mRNA, zatiaľ čo PDGF-BB ju znižuje. Ďalšími faktormi, ktoré stimulujú syntézu kolagénu sú FGF a EGF. Glukokortikoidy ju inhibujú.

Okrem toho, že kolagén prispieva k tvorbe jazvy a robí ranu pevnou, vytvára matrix, ktorá uľahčuje následný pohyb bunkových elementov. Kolagénové lešenie nahrádza lešenie z fibrínu, ktoré je prítomné v rane v skorých štádiách hojenia. Najmenej 18 typov kolagénov bolo doteraz popísaných. Odlišujú sa v skladbe ich polypeptidových reťazcov. Kolagén I je najčastejší, a môže byť izolovaný z takmer všetkých tkanív. Typ I tvorí takmer 80% až 90% kolagénu kože, zvyšok tvorí typ III. Vzostup hladiny kolagénu III sa pozoruje v embryonálnom štádiu vývoja a v skorých fázach hojenia. Typ V sa vyskytuje hlavne v hladkom svalstve v krvných cievach a jeho syntéza stúpa v skorých fázach hojenia. Typy II a XI sa primárne nachádzajú v chrupavke a typ IV sa nachádza v bazálnych membránach. Kolagén VII tvorí kotviace fibrily epidermálnej bazálnej membrány. Zvyšné typy kolagénov sa nachádzajú v malom množstve v špecifických častiach tela.

Genetická informácia pre kolagén typ I sa nachádza na chromozóme 17. Kolagén obsahuje tri polypeptidové reťazce, ktoré sú každý samostatne syntetizované spôsobom podobným ako proteíny. Každý reťazec má formu pravotočivej špirály. Spojenie týchto troch reťazcov do trojitej špirály je uľahčené priamymi sekvenciami peptidov na konci reťazcov. Reťazce sa ukladajú do trojšpirály v endoplazmatickom retikule. Celok troch peptidových reťazcov je následne stočený do ľavotočivej superšpirály.

Ďalším dôležitým bodom syntézy kolagénu je hydroxylácia lyzínových a prolínových častí v reťazcoch polypeptidov. Tento proces prebieha v endoplazmatickom retikule. Hydroxylizín je potrebný na tvorbu kovalentných krížových väzieb (crosslinks). Hydroxyprolín sa nachádza takmer výlučne v kolagéne a slúži ako indikátor množstva kolagénu v tkanive. Hydroxylácia lyzínu a prolínu si vyžaduje špecifické enzýmy, ktoré pracujú za pomoci kofaktorov ako sú: kyslík, vitamín C, alfa-ketoglutarát, Fe²⁺. Nedostatok kyseliny askorbovej, kyslíka alebo potlačenie enzýmovej aktivity kortikosteroidmi môže viesť k vzniku nedostatočne hydroxylovaného kolagénu, ktorý je neschopný tvoriť silné väzby a je ľahšie odbúrateľný.

Po syntéze je molekula kolagénu vylúčená do extracelulárneho priestoru. Na zvyšky hydroxylyzínu v molekule kolagénu je enzymaticky naviazaná galaktozyl-glukóza, ktorá pravdepodobne napomáha prestupu kolagénu cez bunkovú membránu. Kolagén sa vylučuje extracelulárne ako prokolagén. Prokolagén sa diferencuje predĺžovaním alfa-reťazcov. Tento proces je dôležitý pri agregácii molekúl kolagénu do kolagénových fibríl. Na priečnom reze fibríl nachádzame štyri až päť rovnomerne rozložených molekúl kolagénu. Tvorba fibríl je uľahčená proteoglykánmi v extracelulárnej matrix.

Ako bolo spomenuté, jednotlivé polypeptidové reťazce sú spojené intramolekulárnymi krížovými väzbami. Intermolekulárne krížové väzby sa tvoria medzi jednotlivými molekulami kolagénu. Približne 25% dĺžky jednotlivých molekúl sa prekrýva. Počiatočné väzby intra aj intermolekulárne sú elektrostatické a neskôr sa menia na kovalentné. Tvorba kovalentných väzieb molekúl kolagénu začína aktivitou lyzil-oxydázy. Tento enzým spôsobuje oxydáciu NH skupiny na lyzíne. Jeho expresia je najvyššia medzi tretím a dvadsiatym dňom po poranení. Kovalentná väzba sa vyskytuje v kombinácii lyzín-lyzín, lyzín-hydroxylyzín, hydroxylyzín-hydroxylyzín. Dva hydroxylyzínové zvyšky tvoria najsilnejšiu krížovú väzbu. Preto molekuly kolagénu s najväčšou hustotou hydroxylyzínu sú najsilnejšie.

Ostatné súčasti matrix

Extracelulárne spojivové tkanivo (matrix) obsahuje okrem kolagénu aj ďalšie zložky: proteoglykány, fibronektín a elastín. Proteoglykány sú zložené z proteínového jadra a kovalentne naviazaného jedného alebo viacerých glykozaminoglykánov. Sú syntetizované vo fibroblastoch. Najčastejšími proteoglykánmi sú chondroitín sulfát, dermatan sulfát, heparín a heparín sulfát, keratan sulfát a kyselina hyalurónová. Funkcia proteoglykánov je menej preskúmaná ako funkcia kolagénu. Vo všeobecnosti ukotvujú špecifické proteíny v určitej lokalite a ovplyvňujú ich biologickú aktivitu. To zahŕňa interakcie s cytokínmi, ktorých funkcia môže byť za pomoci proteoglykánov potencionovaná. Heparín je významným kofaktorom bFGF počas angiogenézy. Heparín taktiež priamo stimuluje bunkovú proliferáciu.

Kyselina hyalurónová je vo veľkej miere syntetizovaná v skorej fáze hojenia, kedy sa podieľa na uľahčení molekulárnej mobility. PDGF stimuluje syntézu hyaluronátu. Jej tvorba ustáva medzi piatym až desiatym dňom, kedy sa zvyšuje tvorba chondroitín sulfátu a dermatan sulfátu. S poklesom tvorby hyaluronátu dochádza k jeho štiepeniu špecifickými enzýmami. Prítomnosť proteoglykánov neskoršej fázy hojenia je združená so vzrastajúcou odolnosťou v ťahu a pružnosťou jazvy.

Upevňovacie proteíny (fibronektín) sú ďalšou dôležitou zložkou extracelulárnej matrix. Fibronektín hrá dôležitú úlohu v každom štádiu hojenia. Ako bolo spomenuté, fibronektín sa nachádza v počiatočnej dočasnej matrix, kde sa viaže na fibrín a uľahčuje migráciu zápalových buniek a neskôr fibroblastov do rany. Taktiež je dôležitým faktorom počas migrácie epiteliálnych buniek (epitelizácia) a endoteliálnych buniek (angiogenéza). Nadôvažok je dôležitou zložkou vyzretej jazvy. Syntéza fibronektínu je stimulovaná EGF, bFGF, PDGF a TGF- β faktormi.

Elastín je tretou zložkou spojivového tkaniva. Nie je syntetizovaný v rane po poškodení. Preto jazva nemá také elastické vlastnosti ako normálna koža.

Kontrakcia rany začína približne 4 až 5 dní po poškodení. Kontrakcia rany predstavuje pohyb okrajov smerom do centra rany. Najväčšia kontrakcia rany sa pozoruje prvých 12 až 15 dní po poranení, hoci kontrakcia môže pokračovať aj ďalej, ak rana ostáva otvorená. Okraje rany sa posúvajú oproti sebe rýchlosťou 0,6 až 0,75 mm za deň. Stupeň kontrakcie je závislý na poddajnosti tkaniva a môže sa výrazne líšiť podľa typu tkaniva. Rana v gluteálnej oblasti, kde sú tkanivá voľné, sa bude kontrahovať oveľa viac v porovnaní s ranou v kapiláciu alebo nad prednou hranou tibie, kde je koža napnutejšia. Tvar rany taktiež ovplyvňuje kontrakciu. Rany štvorcové alebo obdĺžnikové sa kontrahujú rýchlejšie než rany kruhové (cirkulárne). Pri kruhových ranách sa sily kontrakcie do istej miery navzájom rušia, čo znemožňuje centripetálny pohyb okrajov rany.

Neexistuje jednotný názor na mechanizmus kontrakcie rany. V rane počas jej kontrakcie sa nachádza veľké množstvo myofibroblastov. Mnohí autori sa nazdávajú, že práve myofibroblasty riadia proces kontrakcie. Myofibroblasty prvý popísal Gabiani v 1971. Od ostatných fibroblastov sa dajú odlíšiť iba v elektrónovom mikroskope. Je pre ne charakteristická prítomnosť mikrofilament v cytoplazme (tieto mikrofilamenty sú bohaté na aktín), multilobulárne jadro a množenie granulovaného endoplazmatického retikula. Najpravdepodobnejšie pochádzajú z normálnych fibroblastov v oblasti poranenia. Prvýkrát sa objavujú v rane na tretí deň po poranení a zotrvávajú v nej vo veľkom počte približne 21 dní po poškodení. Primárne sa nachádzajú na okrajoch rany, čo podnietilo teóriu, že ťahajú okraje rany smerom k sebe vo forme rámu na obraz. Koncept kontrakcie rany ako rámu obrazu bol podporený experimentálnymi štúdiami, pri ktorých excízia centra rany nemala efekt na jej kontrakciu a naopak excízia okrajov rany mala za následok spomalenie až zastavenie kontrakcie rany.

Alternatívne práce k teórii obrazového rámu predpokladajú, že fibroblasty v rane samotnej prispievajú ku kontrakcii cez interakcie s kolagénou matrix. Kontrakcia sa podľa tohto modelu objavuje po elongácii fibroblastov a ich migrácii cez matrix, keď ťahajú za sebou kolagénové fibrily. Zástancovia tejto teórie predpokladajú, že myofibroblasty na okraji rany sú len fibroblasty s tlakovými vláknami v ich cytoplazme. Ďalšie práce s kolagénou matrix predpokladajú, že sa fibroblasty vystavené mechanickému tlaku predlžujú a v ich cytoplazme sa ukážu tlakové vlákna, čo ich robí podobnými myofibroblastom. Akonáhle sa tlak v kontrahujúcej matrix uvoľní, tieto bunky sa menia na menej aktívne.

Zhoda jednotlivých autorov je v tom, že kontrakcia je proces riadený bunkami a vyžaduje bunkové delenie a nevyžaduje syntézu kolagénu. Radiácia a liečivá s cytolytickým účinkom oddiaľujú kontrakciu, čo je ďalší dôkaz dôležitosti celulárnej aktivity. Ukladanie kolagénu sa môže podieľať na fixácii tkanív v ich konečnej pozícii. TGF- β môže stimulovať kontrakciu kolagénovej mriežky a zdá sa, že je mediátorom kontrakcie rany. Tak isto môže stimulovať prechod fibroblastov na myofibroblasty. PDGF môže tiež stimulovať kontrakciu matrix, nezávisle od TGF- β , a interferón- γ inhibuje tento proces. Lokálne priložený bFGF môže stimulovať kontrakciu experimentálnej rany, hoci nemá efekt na model kolagénnej matrix.

Dlahy môžu dočasne spomaliť kontrakciu rany, a po odstránení dlahy pokračuje kontrakcia vo zvýšenej miere. Lokálne obklady tiež môžu spomaliť kontrakciu rany, ale nezabránia jej.

ZÁVEREČNÁ FÁZA HOJENIA

Prestavba (remodelácia) jazvy je základnou charakteristikou záverečnej fázy hojenia. Hromadenie kolagénu v rane sa ustáli približne 21 dní po poranení. Syntéza kolagénu je najpravdepodobnejšie utlmená cez mechanizmus zahrňujúci gama-interferón a kolagénovú matrix. Syntéza kolagénu je tlmená taktiež účinkom TNF- α , ktorý pravdepodobne tlmí expresiu TGF- β . Zatiaľ čo sa syntetizuje viac kolagénu, fibronektín v rane sa rozkladá. Interferón-gama tlmí syntézu fibronektínu ako aj kolagénu. Keď sa objaví apoptóza, stáva sa rana menej celulárnou. Endotelialne

bunky podliehajú ako prvé apoptóze, nasledované myofibroblastmi, ktoré sa stratia 21 dní po poranení, keď je kontrakcia rany ukončená. Hoci v tomto období je obsah kolagénu v rane maximálny, rana dosahuje len 15% odolnosti voči ťahu v porovnaní so zdravou kožou. Proces vyzrievania jazvy výrazne zvyšuje jej odolnosť voči ťahu. Najväčší nárast odolnosti voči ťahu sa objaví medzi tretím a šiestym týždňom po poranení. Šesť týždňov po poranení rana dosahuje 80% – 90% odolnosti voči ťahu zo svojho maxima. Jazva nikdy nedosiahne odolnosť voči ťahu porovnateľnú so zdravou kožou, dosiahne najviac 80% zdravej kože v šiestom mesiaci po poranení.

Počas remodelačnej fázy stále pokračuje premena molekúl kolagénu. Starý kolagén sa odbúrava a nové molekuly kolagénu sa syntetizujú, pričom sú hustejšie uložené a viac usporiadané v líniiach ťahu. Niektoré metaloproteinázy (MMP) majú kolagenolytickú aktivitu. Nachádzajú sa v jazvovitej tkanive ako aj v normálnom spojive. Metaloproteináza 1 (MMP-1) alebo intersticiálna kolagenáza rozkladá kolagény I, II, III, XIII a X. Gelatináza alebo MMP-2 rozkladá denaturovaný kolagén všetkých typov. Stromelyzín alebo MMP-3 rozkladá kolagény III, IV, V, VII a IX ako aj proteoglykány. Aktivita kolagenolytických enzýmov je modulovaná niektorými tkanivovými inhibítormi metaloproteináz (TIMP). Do prestavby jazvy zasahujú aj iné enzýmy, ako je napr. hyaluronidáza. Aktivita týchto enzýmov a inhibítorov je najpravdepodobnejšie pod vplyvom cytokínov (TGF- β , PDGF, IL-1 a EGF).

Počas fázy remodelácie jazvy sa výrazne zvyšuje počet krížových intra a intermolekulárných väzieb medzi vláknami kolagénu. Tento nárast krížových väzieb najviac prispieva k zvyšovaniu odolnosti voči ťahu v jazve. Ako kolagén v jazve vyzrieva, ubúda množstvo kolagénu III, ktorý je nahradený kolagénom I. Znižuje sa taktiež množstvo vody a glykozaminoglykánov v matrix. Remodalácia rany je makroskopicky pozorovateľná ako zmena textúry, farby a hrúbky hojacej sa rany. Proces remodelácie trvá 6 až 12 mesiacov od poranenia.

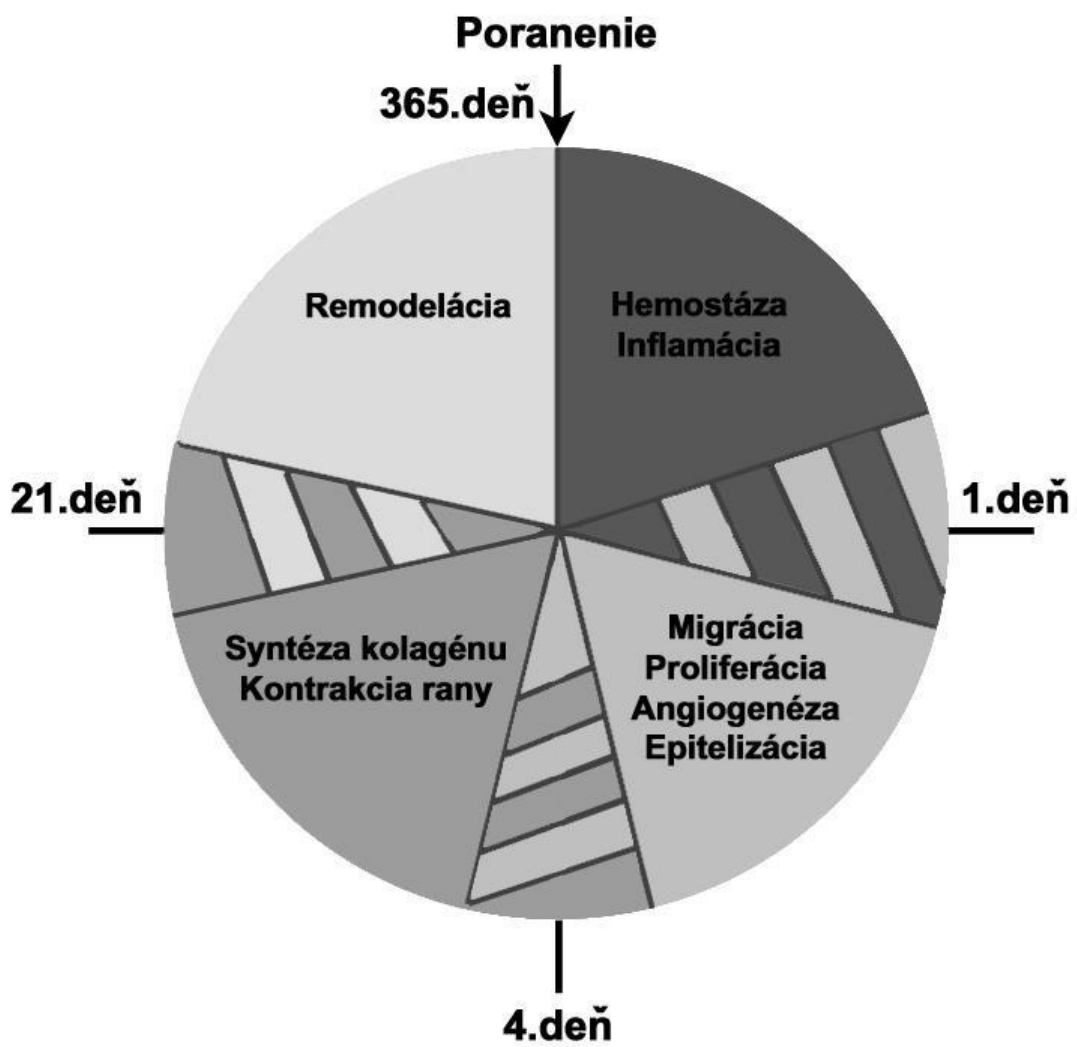
ZÁVER

Fyziológia akútnej rany zahŕňa vzťahy rôznych typov buniek a zložiek matrix, ktoré sú koordinované cytokínmi a inými mediátormi bunkových funkcií. Hoci všetky vlastnosti poškodeného tkaniva nezregenerujú, proces hojenia vyústi v tvorbu jazvy, ktorá opäť nastolí celistvosť poškodenej oblasti. Pochopenie biologických princípov hojenia rán a ich uplatnenie v procese starostlivosti o ranu môže priniesť pacientom racionálnejší prístup k liečbe rôznych typov rán a ochorení. Netreba zabúdať, že starostlivosť o chirurgické rany sa začína už v spôsobe ich incízie a spôsobe manipulácie s tkanivami. Pri operovaní treba dodržiavať zásady fyziologického prístupu k tkanivám.

Dej hojenia	Cytokíny
Migrácia zápalových buniek	PDGF TGF- β TNF- α
Migrácia fibroblastov	PDGF TGF- β EGF
Proliferácia fibroblastov	PDGF TGF- β EGF IGF TNF- α
Angiogenéza	IL-1 bFGF (FGF2) aFGF (FGF1) TGF- β TGF- α EGF TNF- α VEGF IL-8 PD-ECGF
Epitelizácia	EGF TGF- α KGF (FGF7) bFGF (FGF2) IGF HB-EGF
Syntéza kolagénu	PDGF TGF- β bFGF (FGF2) EGF

PDGF = platelet-derived growth factor, TGF- β = transforming growth factor- β , TNF- α = tumor necrosis factor- α , EGF = epidermal growth factor, IGF = insuline-like growth factor, IL-1 = interleukin 1, bFGF = basic fibroblast growth factor, aFGF = acidic fibroblast growth factor, TGF- α = transforming growth factor- α , VEGF = vascular endothelial growth factor, IL-8 = interleukin 8, PD-ECGF = platelet-derived-endothelial cell growth factor, KGF = keratinocyte growth factor, HB-EGF = heparin binding epidermal growth factor

Tab. č. 1: Cytokíny, ktoré sa podieľajú na procesoch hojenia rany



Graf č. 1: Hojenie rán v časovej súslednosti s prelinaním jednotlivých fáz

TRANSPLANTÁCIA KOŽE

V najzákladnejšom slova zmysle znamená transplantácia kože jej prenos z materského miesta na inú lokalitu tela, pričom sa môže prenášať koža v rôznych hrúbkach. Techniky odoberania kože a jej transplantácie boli prvýkrát popísané pred 2500 až 3000 rokmi v Starovekej Indii. Členovia hinduistickej kasty výrobcov dlaždíc používali kožné transplantáty na rekonštrukciu tváre po amputáciách nosa, ktoré boli nariadené súdom ako trest za neveru alebo krádež. Následne západná medicína znovuobjavila kožné transplantáty až v druhej polovici devätnásteho storočia. Revendin použil v roku 1869 tzv „pinch graft“, čo boli malé kúsky kože priložené na defekt. Neskôr Ollier a Tiersch prezentovali zrezávané kožné transplantáty, v rokoch 1872 a 1886. Použitie kožného transplantátu v plnej hrúbke publikovali Wolfe a Krause, v rokoch 1875 a 1893. V dnešnej chirurgickej praxi je použitie kožných transplantátov bežnou metodikou a hoci existujú modernejšie operačné postupy, kožný transplantát má stále svoje miesto v rekonštrukcii defektov.

Ak chceme definovať kožný transplantát, môžeme povedať, že to je segment dermy a epidermy, ktorý bol oddelený od cievneho zásobenia a svojho materského miesta a následne bol voľne prenesený do miesta recipientného. Preto ho niekedy nazývame aj voľný transplantát kože (VTKŽ). Kožné transplantáty pozostávajú z epidermy a povrchovej časti dermy, vtedy hovoríme o zrezávaných transplantátoch. Ak transplantát obsahuje epidermu a celú dermu, hovoríme o transplantátoch v plnej hrúbke (tzv. Wolfeho transplantáty). Všetky transplantáty môžu obsahovať aj potné žľazy, sebaceózne žľazy, vlasové folikuly a kapilárne siete. Ich množstvo závisí od hrúbky transplantátu.

Kožné transplantáty klasifikujeme na autotransplantáty, alotransplantáty a xenotransplantáty.

KOŽNÉ XENOTRANSPLANTÁTY

Xenotransplantáty kože sa používajú v klinickej praxi ako dočasné biologické krytie na defekty kože a podkožia, ktoré ešte nie je vhodné kryť autológnyim transplantátom. Ich úlohou je pripraviť lôžko defektu na definitívne krytie.

Majú niekoľko funkcií:

1. čistenie granulácií,
2. zamedzenie strát tekutín a bielkovín z poranenej plochy,
3. zníženie bolesti,
4. uľahčenie pohybu pacienta,
5. zníženie bakteriálnej kontaminácie poranených plôch,
6. podpora spontánnej epitelizácie,
7. u popálenín zabránenie prehlbovania zmien.

Xenotransplantáty prikladáme na znečistené, kontaminované alebo nedostatočne granulujúce defekty za účelom vyčistenia a naštartovania tvorby granulácií. Prikladáme ich na 5-10 dní. Po tomto intervale defekt skontrolujeme a ak je už vhodný na autotransplantáciu použijeme vlastný transplantát. V prípade, že je defekt stále ešte nevhodný na autoransplantát, priložíme xenotransplantát opäť, prípadne vykonáme aj nekrektómiu spodiny defektu.

V klinickej praxi používame porsínne (z prasaťa) xenotransplantáty. Za zmienku stojí acelulárna dermálna matrix, ktorá môže byť porsínneho alebo boviného pôvodu. Nepoužíva sa ako náhrada kože, ale použitie má ako xenogénna sieťka na podporu prsníkových expanderov

alebo implantátov pri rekonštrukciách prsníka. Môžeme ju použiť aj ako náhradu umelých sieťok pri rekonštrukcii vrstiev steny telových dutín (herioplastiky, rekonštrukcie hrudníka).

KOŽNÉ ALOTRANSPLANTÁTY

Alotransplantáty kože predstavujú dočasnú biologickú náhradu kože. Dnes sa prakticky nepoužívajú, namiesto nich tu máme xenotransplantáty. V klinickej praxi používame humánnu acelulárnu dermálnu matrix (ADM). Má lepšie vlastnosti ako zvieracie ADM a tým aj širšie použitie. Veľmi často sa používa na krytie protetického materiálu pri rekonštrukcii prsníkov, na rekonštrukciu brušnej alebo hrudnej steny ako náhrada syntetických sieťok a začala sa používať aj ako náhrada dura mater v neurochirurgii.

Praktický význam alotransplantátov kože spočíva v použití kultivovaných bunecných kultúr. Ako dočasná náhrada sa používajú najmä kultivované keratinocyty, ktoré sa napríklad prikladajú na materské miesto po odbere zrezávaného kožného autotransplantátu. Svojou aktivitou keratinocyty urýchľujú epitelizáciu a umožňujú opätovný odber transplantátu už po piatich dňoch (obvykle je materské miesto zhojené až po 14 dňoch najskôr). Kultivované keratinocyty sa môžu priložiť aj na sieťovaný autotransplantát kože a tým urýchlia epitelizáciu otvorov v autotransplantáte.

KOŽNÉ AUTOTRANSPLANTÁTY

Zrezávané (štiepené) transplantáty

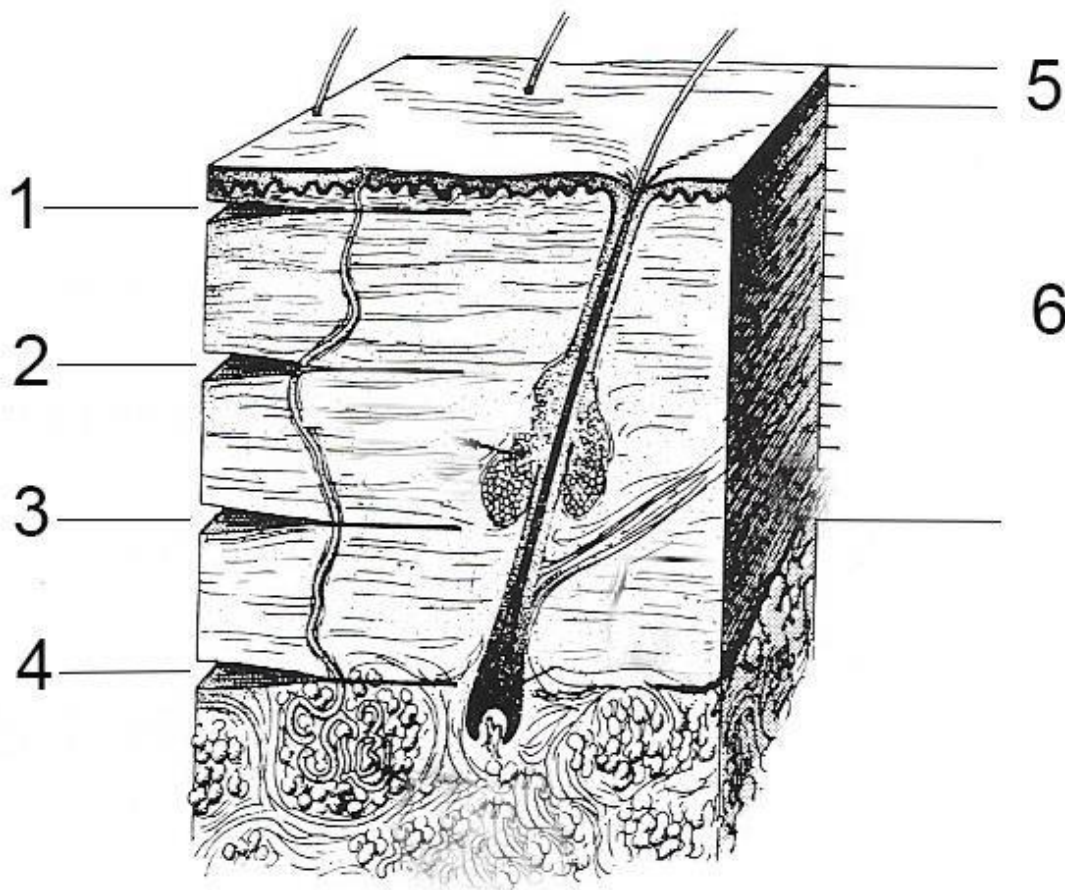
Autotransplantáty kože, ktoré sú zrezané z materského miesta v nie plnej hrúbke, sú najviac používaným druhom kožného transplantátu. Obsahujú epidermu a časť dermy. Hlboká vrstva dermy ostáva na materskom mieste. Zrezávané kožné transplantáty sa ďalej delia podľa hrúbky dermis v nich obsiahnutej na tenké (tzv. Tierschova blana), na stredne hrubé a hrubé transplantáty. Hrubé transplantáty obsahujú 3/4 hrúbky dermy z materského miesta (Obr. č. 1). Hrúbka vlastného transplantátu sa nastavuje na dermatómoch v tisícinách palcov. Väčšinou sa používa hrúbka 10 až 25 tisícín palca. To znamená 0,254 mm až 0,635 mm. Na odber zrezávaných kožných transplantátov sa používajú špeciálne prístroje, ktoré voláme dermatómy. Medzi dermatómy patrí Humbyho nôž, vakutóm, roldermatóm, bubnový dermatóm, elektrodermatóm. Materským miestom pre odber zrezávaných kožných transplantátov býva najčastejšie stehno, gluteálna oblasť, brucho, chrbát, vnútorná strana ramena alebo volárne predlaktie. Materské miesto po odbere sa hojí spontánnou epitelizáciou z okrajov ale aj z epitelu obsiahnutého vo vlasových folikuloch a potných a sebaceózných žľazách. Materské miesto obyčajne spontánne preepitelizuje do 14 dní od odberu.

Transplantáty v plnej hrúbke kože (Wolfeho)

Tieto transplantáty obsahujú celú epidermu a celú dermu odobratú z materského miesta. Získavajú sa excíziou kože v plnej hrúbke z materského miesta. Preto sú menšie ako zrezávané transplantáty, lebo materské miesto sa musí primárne sutúrovať. V prípade, že potrebujeme väčší transplantát, môžeme si materské miesto pred odberom naexpandovať tkanivovým expanderom. To ale znamená jednu operáciu, väčšinou v celkovej anestézii, navyše. Transplantáty v plnej hrúbke sa po prihojení viac podobajú normálnej koži v zmysle textúry, farby a menej podliehajú tzv. sekundárnej kontrakcii (v porovnaní so zrezávanými transplantátmi). Sekundárna kontrakcia vzniká v procese prihojovania kožného transplantátu (niekoľko týždňov po prihojení). Preto sa často Wolfeho transplantáty používajú na krytie defektov v oblasti tváre. Tam poskytujú lepší funkčný aj estetický výsledok.

Odoberajú sa excíziou kože z materského miesta. Najčastejšími donorskými miestami bývajú: inguinálna oblasť, vnútorná strana ramena, volárna strana predlaktia, supraklavikulárna

oblasť a retroaurikulum. V prípadoch, keď potrebujeme aplikovať kožný transplantát v plnej hrúbke do oblasti táre, ideálnym materským miestom je retroaurikulárna oblasť, alebo ak je prítomná dermatochaláza, tak aj koža horných mihalníc. Materské miesto sa po primárnej sutúre hojí ako lineárna rana.



Obr. č. 1: 1-zrezávaný tenký transplantát (Tierschova blana), 2-stredne hrubý, 3-hrubý zrezávaný transplantát, 4-transplantát v plnej hrúbke, 5-epiderma, 6-derma

Prihojovanie kožných transplantátov

Na to aby sa prihojili transplantáty kože, musia byť priložené na dobre vaskularizované lôžko a musia byť v tesnom kontakte so spodinou. Preto sa kožný transplantát nemôže prihojiť na kortikálnu kosť zbavenú periostu, na chrupavku bez perichondria alebo na odhalenú šľachu bez paratenonu. Tieto avaskulárne anatomické štruktúry neposkytujú plazmatickú cirkuláciu pre transplantát ani nie sú zdrojom kapilár, ktoré by vrástli do transplantátu. Taktiež priloženie transplantátu kože na nekrotické tkanivá bez cirkulácie má za následok neprihojenie transplantátu. V prípade, že na spodine defektu sú avaskulárne štruktúry (chrupavka, kortikálna kosť, šľacha), musíme takýto defekt kryť iným spôsobom. Možnosťou je použitie laloka, ktorý si prináša so sebou autonómnu výživu do miesta defektu. Ak sa na spodine defektu nachádza nekróza, treba najskôr vykonať nekrektómiu, potom vypestovať granulácie (lokálnymi preväzmi alebo aplikáciou podtlakového systému, prípadne topických prípravkov). Následne môžeme na defekt priložiť kožný transplantát. Ak je defekt infikovaný, musíme pri indikácii transplanácie kože postupovať opatrne. Infekcia môže znemožniť prihojenie transplantátu. Najprv treba lokálny infekt preliečiť a až potom prikladať transplantát. Platí to najmä o chronických defektoch, ktoré sa často vyskytujú najmä v oblasti dolných končatín (napr. ulcus cruris).

V niektorých prípadoch sa pri prihojovaní transplantátov môžeme spoliehať na tzv. “bridging fenomen” tzn. fenomén premostenia. Transplantát sa môže prihojiť aj na avaskulárne lôžko, pričom jeho výživa je zabezpečená z okrajov. To znamená, že kapiláry prerastú z okrajov defektu do transplantátu, nie zo spodiny. Takýmto spôsobom môžeme prekryť avaskulárne zóny, ktoré sú v priemere nie väčšie ako jeden centimeter. Napríklad môžeme kryť transplantátom defekt nad šľachou, ktorá je avaskulárna a nie je širšia ako jeden centimeter. Ale len za podmienky, že jej okolie je dostatočne vaskularizované a kapiláry z okolia šľachy prerastú do transplantátu 0,5 cm z každej strany.

Vlastné prihojovanie kožného transplantátu prebieha v niekoľkých krokoch. V úvode sa jedná o plazmatickú imbibíciu. Takmer okamžite po priložení kožného transplantátu na lôžko defektu sa začína absorpcia tekutiny podobnej plazmy. Táto tekutina zabezpečuje prežívanie celulárnych elementov transplantátu. Výživa plazmatickou imbibíciou je dominantná počas prvých 48 hodín. Na základe tohto procesu stúpne hmotnosť transplantátu počas prvých 24 hodín o 20% a počas 48 hodín o 30%. Hneď potom ako sa začne plazmatická imbibícia, začína proces prichycovania transplantátu ku spodine defektu novotvorbou fibrínovej siete. Fibrínová sieť už po niekoľkých hodinách udrží transplantát na mieste. Po 48 hodinách od transplantácie začína prerastanie kapilár do transplantátu a plazmatická imbibícia je na ústupe. Kapiláry rastú zo spodiny defektu a z okrajov defektu smerom k transplantátu. Jednotlivé endotelové bunky postupujú po novovytvorenej fibrínovej sieti. Existujú dve teórie ako sa formuje cievny plexus v transplantáte. Prvá teória hovorí, že kapiláry, arterioly a vény sa náhodne napájajú na existujúce cievy v transplantáte. Druhá teória hovorí, že cievy z defektu prerastajú do transplantátu aj mimo existujúceho cievneho plexu. Pravdepodobne bude prvá teória pravdivejšia, lebo pri experimente pred priložením transplantátu naplnili cievy transplantátu tekutým silikónom a transplantát sa neprihojil keďže sa neokapilárly nemali kam pripojiť. Proces revaskularizácie transplantátu býva ukončený na piaty až siedmy deň po jeho priložení. Ako posledné do transplantátu prerastajú lymfatické cievy.

Z uvedeného vyplýva, že transplantát musí byť minimálne prvé štyri dni pevne priložený ku spodine defektu, aby prebehlo jeho prihojenie. Akákoľvek tekutina medzi transplantátom a defektom spôsobí oneskorené prerastanie kapilár do transplantátu a tým udumretie celulárnych elementov v transplantáte. Taktiež infekcia môže produkovať tekutinu, alebo niektoré druhy baktérií sa doslova živia ešte nevaskularizovaným transplantátom. Seróm, hematóm alebo inflamatórny exudát môžu spôsobiť neprihojenie transplantátu. Tak isto aj pohyb spodiny voči transplantátu má za následok neprihojenie transplantátu. Preto po priložení transplantátu napríklad na predlaktie je nutné ruku aj zápästie imobilizovať sádrovou alebo plastovou dlahou.

Jednou z možností ako zabezpečiť vyššie šance transplantátu na prihojenie je jeho “meshovanie” (sieťovanie). Jedná sa o proces nasieťovania transplantátu, pri ktorom sa špeciálnym prístrojom (meshovačom) do transplantátu spravia otvory a tento sa môže rozprestrieť ako sieťka. Meshovanie transplantátu môžeme nastaviť v rôznych pomeroch, podľa veľkosti krytej plochy. Pomer nastavenia nám hovorí o pomere odobratej a novej krytej plochy. Sieťovanie má dve základné výhody: prvou je zväčšenie plochy transplantátu a druhou je drenáž prípadného serómu alebo hematómu do obväzov. To znamená, že pod transplantátom sa nebude tvoriť kolekcija, ktorá bránila prihojeniu transplantátu. Obe tieto výhody sa uplatňujú hlavne pri krytí popálenín, kde máme málo donorských miest a veľkú plochu defektu a súčasne sa po sieťovaní drenuje produkcia tekutín z popálenej rany do obväzov. Otvory v sieťovanom transplantáte v priebehu hojenia preepitelizujú spontánne z okrajov. Ale po zhojení ostáva natrvalo sieťovaný vzor na transplantovanej ploche.

Komplikácie autológnych transplantátov

Komplikácie rozdeľujeme na komplikácie transplantátu a komplikácie materského miesta. Samotný transplantát sa pri komplikácii môže úplne alebo čiastočne neprihojiť. Nemôže sa jednať o rejekciu transplantátu, nakoľko je to autológný transplantát. Najčastejšie sa jedná o kolekciju

tekutiny pod transplantátom (seróm, hematóm, infekčná tekutina). Najlepšou prevenciou je dôkladná hemostáza, meshovanie a správna indikácia použitia transplantátu. Druhou najčastejšou komplikáciou je posunutie transplantátu zapríčinené nedostatočnou fixáciou transplantátu, alebo priložením transplantátu na pohyblivú spodinu. Transplantáty na chrbte sa veľmi ťažko dôkladne fixujú a môže dôjsť k ich zošmyknutiu.

Komplikácie na strane materského miesta sú vo väčšine prípadov v zmysle sekundárneho hojenia. V prípade zrezávaných transplantátov sa jedná najskôr o infekciu, ktorá má za následok mokvanie a oneskorenú epitelizáciu. V niektorých prípadoch je nutné na materské miesto priložiť nový transplantát, aby sa zhojilo (ale to len vo výnimočných prípadoch). Sekundárne sa môže hojiť aj materské miesto po odbere Wolfeho transplantátu, najčastejšou príčinou býva infekcia alebo hematóm. Ďalšou komplikáciou materského miesta býva hypertrofická alebo keloidná jazva v mieste odberu.

LALOKOVÉ PLASTIKY

Zavedenie lalokov do rekonštrukčnej chirurgie predstavovalo významný predel v plastickej chirurgii. Defekty, ktoré sa pred tým rekonštruovali len primárnou sutúrou, alebo hojením per secundam, sa mohli kryť plnohodnotným tkanivom či už z blízkeho okolia alebo zo vzdialených miest pacientovho tela. Prvé lalokové plastiky poznali už v Starovekej Indii, kde rekonštruovali nos po amputácii čelovým lalokom. Túto metodiku používame dodnes.

Lalok je kompozitný blok tkaniva, ktorý má definované svoje cieвне zásobenie a používa sa na krytie defektov rôznej etiológie. Nemusí obsahovať len kožu a podkožný tuk, ale je to skutočne kompozitný blok, ktorý môže poskytnúť recipientnému miestu sval, kosť alebo aj šľachu a periférny nerv. Prvé laloky boli len kožné a obsahovali kožu s podkožným tukom. Ich cieвне zásobenie bolo sprostredkované cez subdermálny cieвный plexus a chirurgovia v začiatkoch nechápali presný princíp ich výživy. Prvé kožné laloky boli naplánované v princípe pomeru strán 1:2, kde 1 diel bola šírka laloka a 2 diely bola jeho možná dĺžka (dlhší lalok už nekrotizoval za hranicou druhého dielu). Až v sedemdesiatych rokoch minulého storočia sme začali plne chápať fyziológiu perfúzie lalokov.

Laloky dnes používame na funkčné krytie defektov rôznej etiológie a rôzneho zloženia. Podľa požiadaviek a rozsahu defektu vieme lalok nadizajnovávať a presne napasovať do recipientného lôžka. Ak je defekt komplexný a vyžaduje si rekonštrukciu viacerých anatomických štruktúr, dá sa naplánovať taký lalok, ktorý splní väčšinu požiadaviek na funkčnú rekonštrukciu. Najlepším príkladom komplexného defektu a kompozitného laloka je rekonštrukcia úchopu ruky po amputácii palca alebo prstov. Takýto defekt je najvhodnejšie riešiť prenosom laloka, ktorý by najlepšie splňal funkčné požiadavky na rekonštrukciu. A to je voľný prenos prsta z nohy na ruku. Po vypreparovaní väčšinou druhého prsta na nohe takýto lalok voľne prenosieme na ruku, kde obnovíme jeho cirkuláciu cievnymi mikroanastomózami a prenášame skelet, interfalangeálne kĺby, šľachy, digitálne nervy, nechťovú platničku a kožu s podkožím ako jeden kompozitný celok.

Teoretická báza lalokových plastik je dnes tak zložitá, že by si zaslúžila samostatnú monografiu, ale pokúsime sa v krátkosti načrtnúť aspoň základné princípy.

KLASIFIKÁCIA LALOKOV

Klasifikácia lalokov je veľmi dôležitá z hľadiska pochopenia princípu ich výživy, rekonštrukčných možností a zloženia. Laloky klasifikujeme podľa viacerých kritérií: podľa cieвнеho zásobenia, metódy presunu a podľa zloženia. Existujú ešte na stopkaté a voľné laloky (podľa toho, či im necháme kontinuitu s materským miestom, alebo či ich úplne oddelíme od materského miesta a voľne ich prenosieme do miesta recipientného).

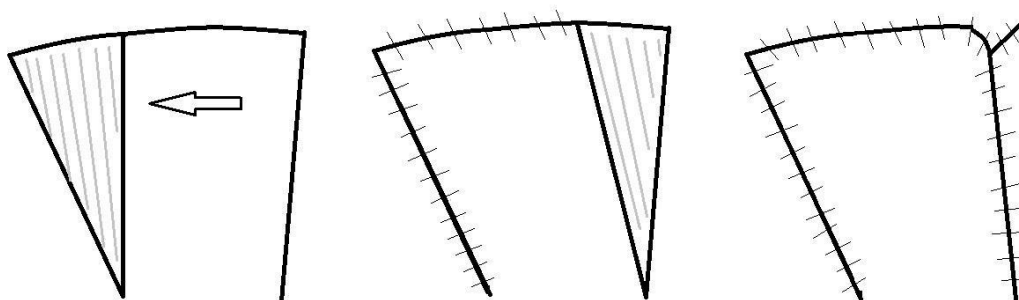
Laloky podľa cieвнеho zásobenia

Podľa cieвнеho zásobenia rozdeľujeme laloky na random pattern laloky a axiálne laloky. Laloky s random pattern zásobením majú takzvané náhodné zásobenie. Ich výživa je zabezpečená subdermálnym cievnym plexom a je pri nich nutné zachovávať pomer bázy laloka k dĺžke 1:2. To znamená, že lalok nesmie byť dlhší ako dvojnásobok jeho šírky. Random laloky obsahujú kožu a podkožný tuk. Ich subdermálny plexus je zásobený vetvami z muskulokutánných perforátorov, ktoré prerážajú v hĺbke ležiace svaly a svalovú fasciu a zásobujú priamo subdermálnu časť laloka.

Axiálne laloky majú presne definovanú nutričnú artériu a jej komitantné vény. Axiálna (osová) artéria prebieha pod lalokom v intermuskulárnom septe a vydáva septokutánne perforátory ku koži laloka. Axiálne laloky môžu obsahovať len kožu a podkožný tuk, alebo v nich môže byť zahrnutá aj svalová fascia, čím sa zlepši nutričia laloka a lalok môže byť väčší. Pri axiálnych lalokoch už neplatí pomer strán 1:2. Takéto laloky môžu byť úzke a dlhé, lebo v ich

centre prebieha nutričná artéria. Venózna drenáž axiálnych lalokov prebieha cez komitantné vény axiálnej artérie alebo za pomoci povrchového venózneho systému, ktorý je uložený v podkoží.

Príkladom random pattern kožného laloka je transpozičný lalok (obr. č. 2). Príkladom axiálneho laloka je inguinálny lalok alebo radiálny lalok predlaktia. Cievne zásobenie inguinálneho laloka je zabezpečené arteriou circumflexa ilium superficiale a komitantnými vénami. Cievne zásobenie radiálneho laloka predlaktia je cez arteria radialis a komitantné vény a cez povrchový venózny systém (obr. č. 3).



Obr. č. 2: Transpozičný lalok



Obr. č. 3: Radiálny lalok predlaktia, tesne po vypreparovaní, pripravený na transfer

Každý lalok má svoju cievnu stopku, ktorou prebieha nutricia. Či už je to výživa cez subdermálny cievny plexus alebo cez axiálnu artériu a komitantné vény, stopka laloka je nositeľom cievneho zásobenia. Laloky môžeme rozdeliť aj na stopkaté a voľné. Stopkaté laloky majú svoje cievne zásobenie v stálej kontinuite s materským miestom, stopka sa pred prenášaním laloka neprerušuje. Voľné laloky môžu byť len axiálne, čiže musia mať presne definovanú cievnu stopku. Ak axiálnemu laloku oddelíme stopku od materského miesta, stáva sa voľným. Lalok môžeme voľne preniesť do miesta defektu, ale je nutné rekonštruovať cirkuláciu v laloku mikroanastomózami ciev laloka s recipientnými cievami (obr. č. 3 – voľný radiálny lalok predlaktia tesne pred odpojením od materského miesta).

Laloky podľa metódy prenosu

Kožné laloky môžeme rozdeliť na miestne a vzdialené podľa vzdialenosti materského a recipientného miesta. Miestne laloky pochádzajú z tesnej blízkosti defektu, ktorý chceme kryť. Môže sa jednať o posuvný, rotačný alebo interpolačný lalok. Miestne laloky môžu byť podľa cievneho zásobenia aj random pattern aj axiálne. Posuvný lalok sa po narezaní okrajov a podmínavaní jednoducho posunie a natiahne do defektu. Rotačný (transpozičný) lalok sa z okolia zrotuje do defektu (obr. č. 2). Interpolačný lalok je odobratý z blízkeho okolia, ale nie v úplnej blízkosti defektu. Aby sme lalok presunuli do defektu, musíme preklenúť mostík zdravej kože.

Vzdialené laloky môžeme rozdeliť na priame, tubulizované a voľné. Priamy vzdialený lalok je napr. inguinálny lalok, ktorým môžeme kryť defekty dorza ruky (ruka sa na 21 dní všije do brucha a potom sa oddelí). Tubulizovaný lalok je možné pozdĺžne sutúrovať a vytvoriť z neho tubulus. Takto uzavretý lalok lepšie odoláva infekcii a môže byť prenesený na vzdialenú časť tela (napr. lalok z pektorálnej oblasti na rekonštrukciu defektov tváre).

Princíp voľných lalokov už bol vysvetlený vyššie.

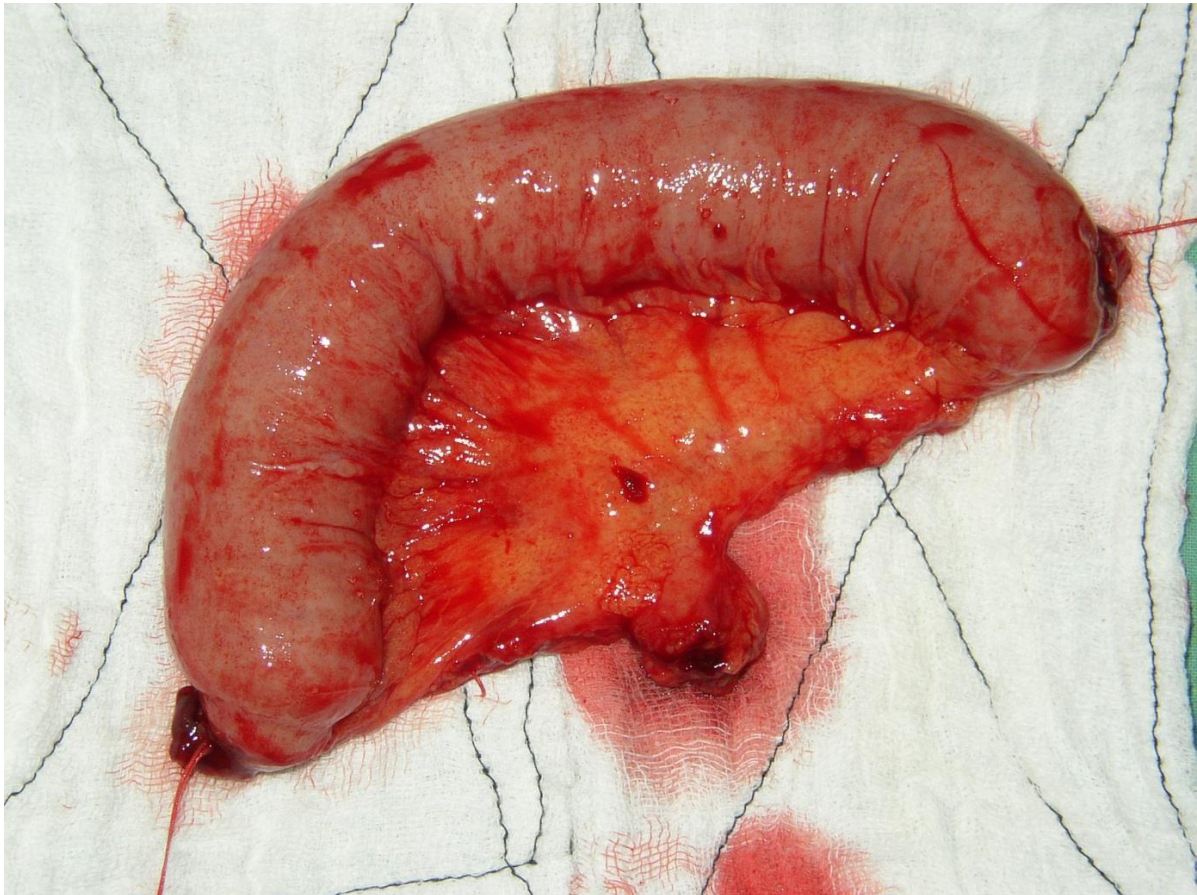
Laloky podľa zloženia

Laloky môžu obsahovať väčšinu anatomických štruktúr a deliť ich môžeme aj podľa ich skladby (tabuľka č. 2). Máme laloky len kutánne, fasciokutánne, myokutánne, len svalové, osseokutánne, vaskularizovanú kosť, môžeme prenášať kĺb na cievnej stopke, kompozitné laloky (napr. prst z nohy na ruku), lalokom môže byť aj omentum, fascia alebo časť čreva (obr. č. 4).

Rozdelenie lalokov podľa zloženia

Typ laloka	Zloženie
Kutánny	koža a podkožie
Fasciokutánny	koža, podkožie svalová fascia
Myokutánny	koža, podkožie, sval
Svalový	sval
Osseokutánny	koža, podkožie, kosť
Vaskularizovaná kosť	kosť, periost
Kĺb na stopke	kĺb, ligamentá, šľachy
Omentum	omentum
Fasciálny	fascia
Abdominálne orgány	jejúnium, transversum
Senzitívny	koža, podkožie, senzitivné nervy
Kompozitný	koža, kosť, šľachy, kĺby, nervy

Tab. č. 2



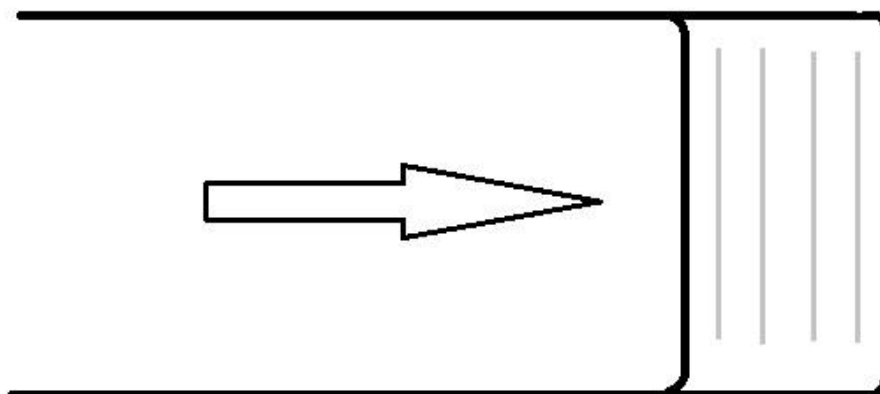
Obr. č. 4: Jejunálny lalok

TYPY LALOKOV

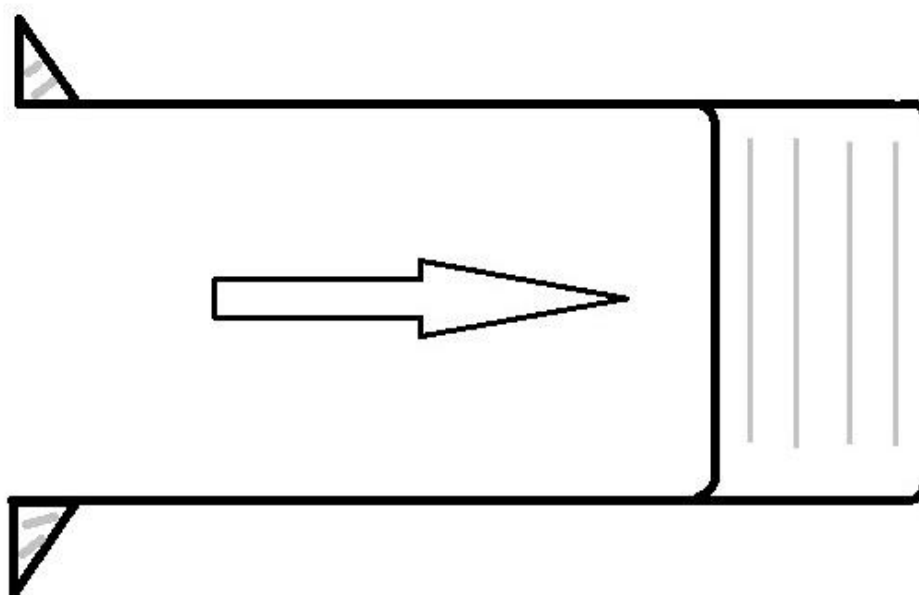
Random pattern kožné laloky

Tieto laloky majú svoje cievne zásobenie cez subdermálny cievny plexus, ktorý je napájaný z muskulokutánných alebo septokutánných ciev. Obsahujú kožu a podkožný tuk. V porovnaní s tenkými avaskulárnymi kožnými transplantátmi poskytujú kvalitnejšie krytie defektov rôznej etiológie. Ich nevýhodou je malý rozsah rotácie, relatívna blízkosť defektu a nedostatočná odolnosť voči lokálnej infekcii. Rozoznávame tri druhy random lalokov podľa spôsobu presunu: posuvné, rotačné a interpolačné.

Posuvné laloky majú väčšinou obdĺžnikový tvar a posúvajú sa vpred nad defekt, aby ho kryli. Tieto laloky popísal už Celsus v Starom Ríme. Posuvné laloky plánujeme v smere línií štiepiteľnosti kože. Lalok narezávame po stranách a podmínujeme ho do vzdialenosti, ktorá rešpektuje pomer báza:dĺžka 1:2. Po uvoľnení laloka od spodiny je možné ho posunúť vpred a zakryť defekt (obr. č. 5). Niekedy na báze laloka vznikajú nariasnenia, tie sa dajú excidovať za pomoci Burowových trojuholníčkov (obr. č. 6).



Obr. č. 5: Posuvný lalok

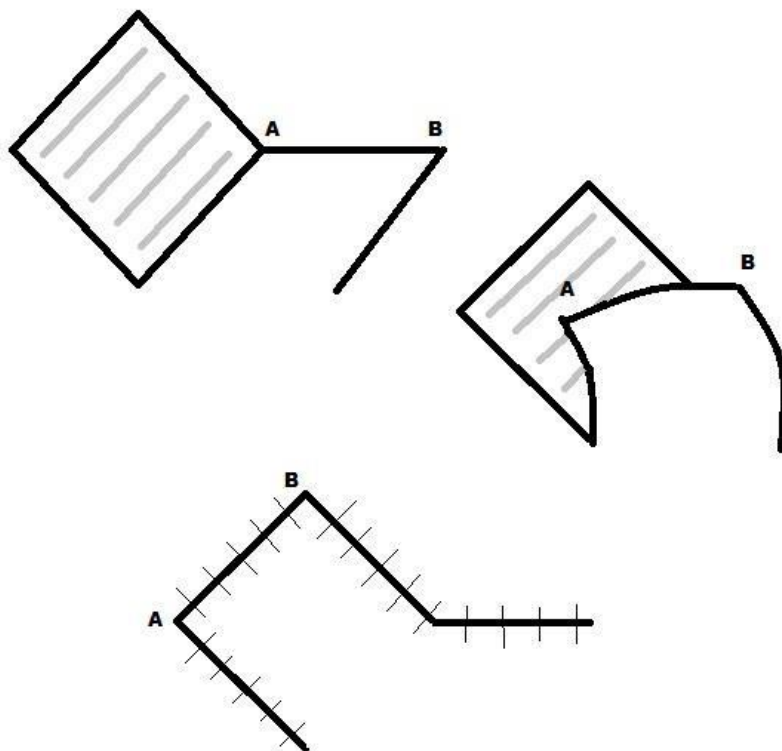


Obr. č. 6: Posuvný lalok s Burowovými trojuholníkmi

Rotačné a transpozičné laloky sú definované svojím otočným bodom, ktorý je na báze laloka, a polomerom otáčania. Oba tieto typy lalokov sa rotujú do defektu z tesnej blízkosti a obyčajne ich materské miesto je možné primárne sutúrovať. Patrí k nim aj kosoštvorcový Limbergov lalok (obr. č. 7). Transpozičný lalok je pravouhlý a je lokalizovaný v tesnej blízkosti defektu. Šírka laloka by mala byť širšia ako je šírka defektu, materské miesto sa dá priamo sutúrovať alebo kryť iným lalokom (bilobed flap) alebo sa dá kryť kožným transplantátom. Rotačný lalok je semicirkulárny lalok, ktorý zrotuje okolitú kožu s podkožím do defektu. Priemer oblúka rotačného laloka by mal byť 5-8krát väčší ako je priemer defektu (obr. č. 8)

Interpoláčné laloky sú odobraté z blízkeho okolia defektu, ale nie z jeho tesnej blízkosti. Lalok je potom interpolovaný do defektu ponad alebo popod mostík zdravej kože. Ak je lalok všitý do defektu a prenesený nad zdravou kožou, je nutné vykonať druhý krok v rekonštrukcii. Po 21 dňoch sa stopka laloka zresekuje, materské miesto sa sutúruje primárne, alebo transplantuje

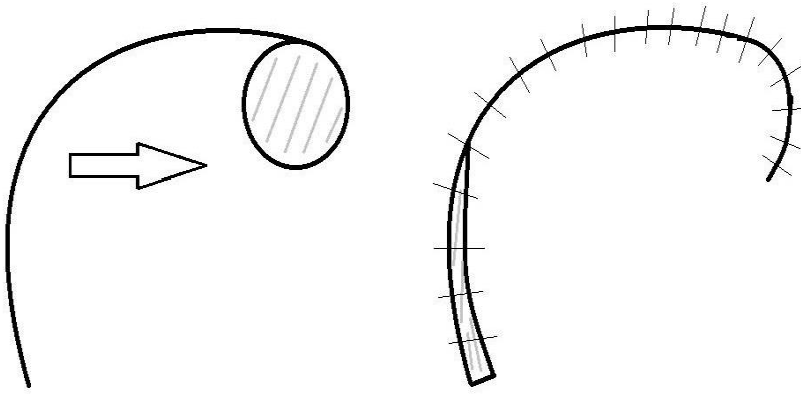
kožným transplantátom a ostáva len časť laloka potrebná na krytie defektu. Lalok, ktorý sa prihojil do defektu, po odpojení od materského miesta je už plne vaskularizovaný zo spodiny a okrajov defektu (obr. č. 9). Ak je interpolačný lalok premiestnený do defektu popod mostík zdravej kože, tak je nutné časť laloka deepitelizovať, aby sa v podkožnom mostíku netvorili dermálne cysty. Tento postup však môže byť riskantný a hrozí strata časti alebo celého laloka.



Obr. č. 7: Limbergov lalok

Axiálne laloky

Ďalším stupňom v rozvoji rekonštrukčnej chirurgie boli axiálne (arteriálne) laloky. Najprv sa hľadali priame kutánne artérie, ktoré prebiehali v hlbokom podkoží alebo na povrchu svalových fascií. Následne sa mapovali teritória kože a podkožia, ktoré boli primárne zásobované týmito priamymi kutánnymi artériami. Po niekoľkých rokoch kadaverových štúdií bola pripravená angiozómová teória, ktorá vytvorila presnú mapu ľudskej kože aj s nutritívnymi kutánnymi artériami. Základom bolo, že na týchto artériách sa dali vypreparovať rozsiahle úseky kože a podkožia, ktoré sa dali použiť ako laloky na krytie veľkých defektov. Venózna drenáž axiálnych lalokov je vždy zabezpečená cez komitantné vény alebo cez povrchový venózný drenážny systém. Pri ďalších anatomických štúdiách sa sledovali priame kutánne artérie smerom proximálnym a vysledovali sa až ku kmeňom svojich magistrálnych ciev. To umožnilo preparáciu axiálnych lalokov na jedinej cievnej stopke (obr. č. 3), čím sa uľahčila rotácia laloka do strán, zväčšil sa rozsah krytia. Tieto laloky sa neskôr začali používať ako voľné laloky, ktoré sa voľne preniesli do defektu, kde si so sebou priniesli (po mikroanastomozovaní ciev laloka k recipientným cievam) nové cievne zásobenie, čím mohli zlepšiť dostupnosť antibiotík v spodine a okrajoch defektu.



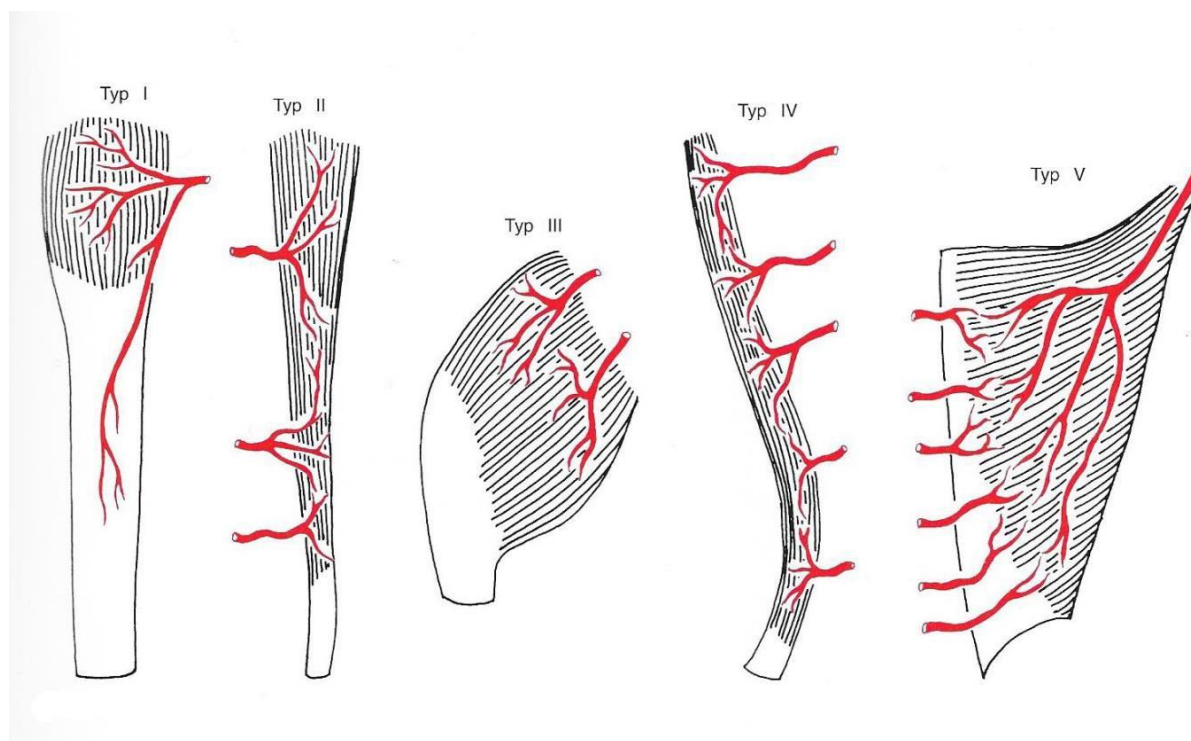
Obr. č. 8: Rotačný lalok



Obr. č. 9: Interpolačný lalok: je interpolovaný do defektu, kde sa po 21 dňoch prihojí a potom môže byť odpojený od materského miesta, Tu sa jedná o čelový lalok na rekonštrukciu nosa po resekcii basocelulárneho karcinómu

Muskulárne a muskulokutánne laloky. Kožné axiálne laloky dokázali, že je možné odobrať a vytvárať oblasť kože a podkožia a preniesť takýto lalok do aj vzdialeného defektu. Tieto laloky sú excelentné pre rekonštrukciu defektov hlavy a krku a hornej končatiny. Preto sa začali hľadať vhodné laloky pre trup a dolnú končatinu. Veľmi rýchlo sa zistilo, že sval je ideálnym tkanivom na prenos a krytie defektov. Vykonali sa mnohé anatomické štúdie, ktoré potvrdili, že je možné odobrať kostrový sval ako lalok na jeho dominantnej cievnej stopke a po odpojení úponu a/alebo odstopu je možné sval transponovať a použiť na krytie defektu. Svalové laloky boli a sú najviac využívané na rekonštrukcie defektov dolnej končatiny a trupu. Používajú sa ako stopkaté ale aj ako voľné. Zistenie, že svaly z povrchovej vrstvy vydávajú početné muskulokutánne perforátory nedalo na seba dlho čakať. Preto sa začali používať muskulokutánne laloky, ktoré boli určené na krytie hlbokých defektov. Mathes a Nahai rozdelili kostrové svaly do piatich skupín podľa typu ich cievneho zásobenia (obr. č. 10):

- Typ I: jedna dominantná cievna stopka; tensor fasciae latae
- Typ II: jedna alebo viac dominantných stopiek a viacero minoritných stopiek; gracilis
- Typ III: dve dominantné stopky; gluteus maximus
- Typ IV: viacero segmentálnych stopiek; sartorius
- Typ V: jedna dominantná stopka a viacero segmentálnych stopiek na opačnej strane svalu; latissimus dorsi



Obr. č. 10: Rozdelenie svalových lalokov podľa Mathesa

Typ I: sval má len jednu dominantnú cievu a po jej prerušení sval znekrotizuje. Tento sval sa dá dobre odobrať vo forme laloka, jeho otočný bod je vstup dominantnej cievnej stopky do laloka. Patria sem najmä: gastrocnemius (obr. č. 11), tensor fasciae latae, vastus lateralis, hyoglossus, styloglossus.

Typ II: sval má jednu dominantnú stopku a niekoľko minoritných. Sval prežije na jednej dominantnej stopke, alebo po jej prerušení musia byť nepoškodené aspoň dve až tri minoritné stopky. Tieto svaly sa tiež používajú ako laloky. Patria sem: brachioradialis, flexor carpi ulnaris,

coracobrachialis, gracilis, rectus femoris, soleus, sternocleidomastoideus, trapezius, triceps, vastus medialis.

Typ III: sval má dve dominantné stopky. Sval väčšinou prežije na jednej z týchto dominantných cievnych stopiek. Sval môžeme aj rozdeliť na dve separátne polovice so zachovaním oboch dominantných stopiek. Medzi tieto svaly patria: gluteus maximus, orbicularis oris, pectoralis minor, rectus abdominis, serratus, temporalis.

Typ IV: sval má viacero minoritných cievnych stopiek pozdĺž svalového bruška. Každá stopka je segmentálna a prerušenie dvoch až troch cievnych stopiek vedie k segmentálnej nekróze svalu. Tieto svaly nie sú vhodné na dvihnutie ako lalok. Patria sem: tibialis anterior, sartorius, flexor hallucis longus, extensor hallucis longus, extensor digitorum longus, flexor digitorum longus, obliquus externus.

Typ V: sval má jeden dominantný cievny zväzok na ktorom prežije celý sval. Na opozitnej strane svalu sú minoritné segmentálne cievne stopky, na ktorých môže prežiť celý sval hoci sa dominantná cievna stopka liguje. Tieto svaly sú veľmi vhodné na použitie v rekonštrukčnej chirurgii. Patria sem: latissimus dorsi, pectoralis major, obliquus internus.

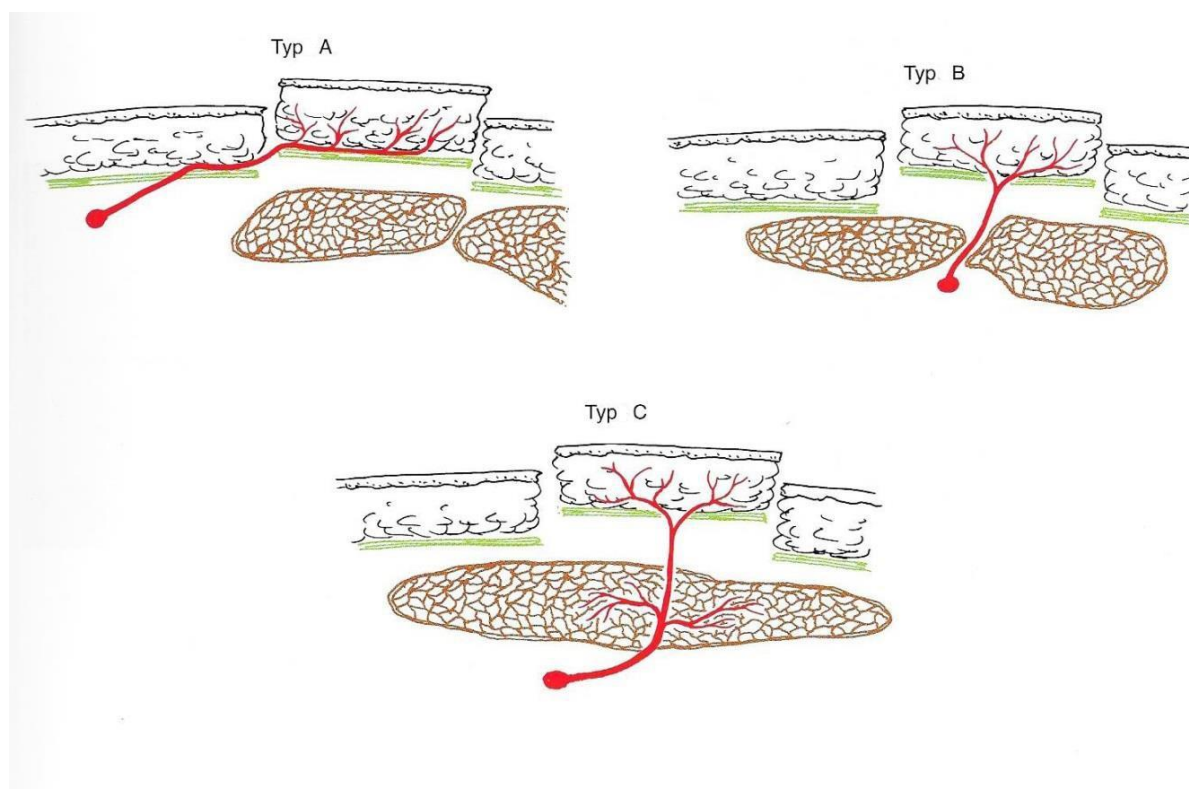


Obr. č. 11: Svalový lalok m gastrocnemius. Krytie defektu predkolenia po resekcii dermatofibrosarkómu. Vlastný sval je ešte krytý kožným transplantátom

Fasciálne a fasciokutánne laloky. Po identifikácii viacerých ciest vaskularizácie kože (cez priame kutánne cievy, muskulokutánne peroforátory a fasciokutánne peroforátory) sa dali vytvoriť nové druhy lalokov, ktoré neboli závislé na hlbšie uložených svaloch a aj tak mali dostatočné cievne zásobenie. Výhoda lalokov založených na tejto špecifickej cievnej anatómii spočíva v zachovaní svalovej vrstvy a posilnení zásobenia kožného laloka zahrnutím fascie do laloka.

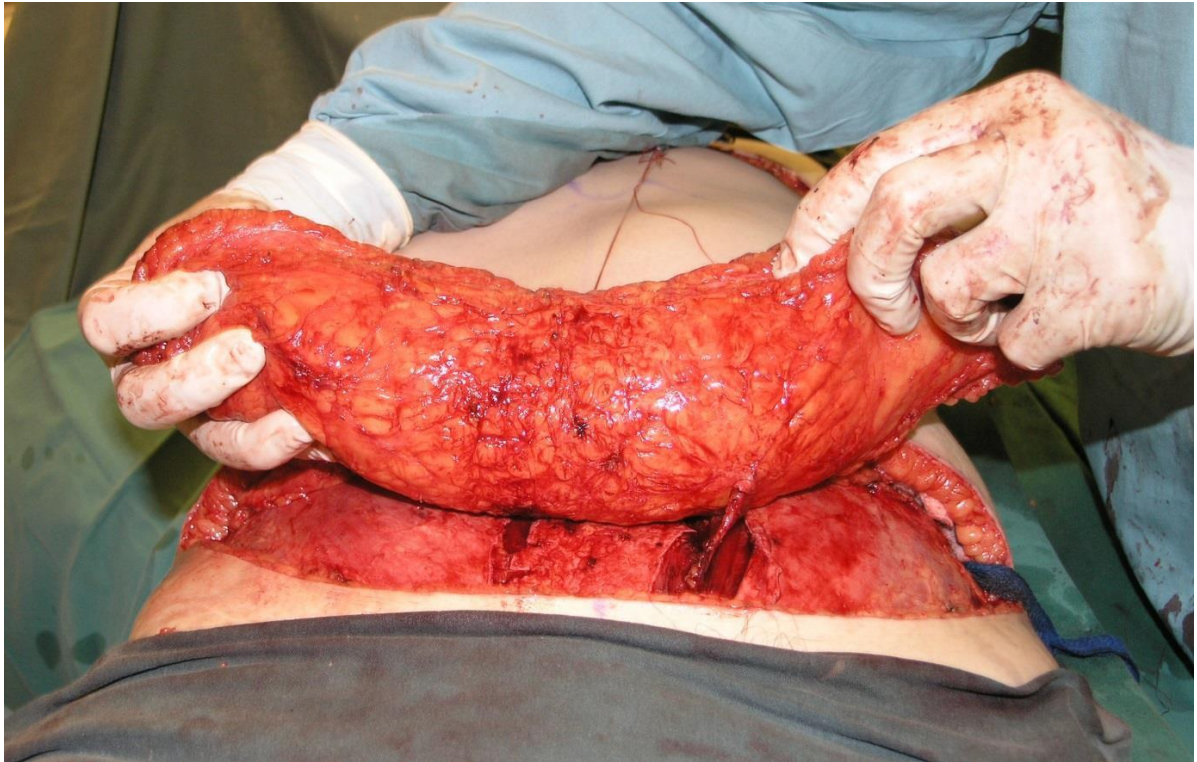
Práve definovanie dominantných cievnych stopiek fasciokutánnych lalokov umožnilo prenos týchto lalokov, ktoré sú odolnejšie voči infekcii než čisto kutánne laloky a ktoré neobetujú svaly z povrchovej vrstvy. Faciálne a fasciokutánne laloky klasifikujeme podľa Mathesa a Nahaia na tri typy (obr. č. 12):

- Typ A: priama kutánná cievna stopka
- Typ B: septokutánná stopka
- Typ C: muskulokutánná stopka



Obr. č. 12: Mathesova klasifikácia fasciokutánnach lalokov

Perforátorové laloky. Chirurgovia sa stále snažia zdokonaľovať jednotlivé operačné postupy. V rekonštrukčnej chirurgii sa stále hľadá ideálny lalok, ktorý by mohol riešiť väčšinu problematických defektov, mal stabilnú anatómiu a cievne zásobenie a zanechal by minimálnu morbiditu na donorskom mieste. Hoci muskulokutánne laloky v rekonštrukcii končatín a trupu spĺňajú väčšinu týchto požiadaviek, mnohokrát odber celého svalu môže zanechať trvalé funkčné následky. Preto sa postupne vyvíjali tzv. sval šetriace techniky, keď sa odobrala len časť svalu, ktorá bola nositeľom pre muskulokutánne perforátory, cez ktoré bola zabezpečená perfúzia ostrova kože. S trvalou snahou o redukciu množstva svalu chirurgovia dospeli do štádia, že na nutriciu ostrova kože postačuje len jediný muskulokutánný perforátor, ktorý je vysledovaný a vypreparovaný vo svojom intramuskulárnom priebehu až po magistrálnu cievu. Takýmto príkladom je vývoj TRAM laloka cez sval šetriaci TRAM lalok až po DIEP lalok. TRAM (transversus rectus abdominis myocutan flap) je lalok na arteria epigastrica inferior profunda, ktorá vstupuje do musculus rectus abdominis a cez muskulokutánne perforátory vyživuje transverzálny ostrov kože. Postupne sa tento lalok odoberal s menšou časťou svalu, aby sa šetrila funkcia musculus rectus abdominis. Dnes je lalok DIEP (deep inferior epigastric perforator) jedným z najviac odobieraných lalokov abdominálnej oblasti. DIEP úplne šetrí musculus rectus abdominis a na jednom alebo dvoch svalových perforátoroch môže vyžiť ostrov kože a podkožného tuku veľkosti až do 40x25 cm (obr. č. 13).



Obr. č. 13: DIEP lalok s vypreparovaným perforátorom z art. epigastrica inferior profunda

KOMPLIKÁCIE LALOKOV

Komplikácie po lalokových plastikách bývajú krvácanie, inflamácia, dehiscencia rany, opuch. K týmto komplikáciám sa pridružujú aj čiastočná alebo úplná nekróza laloka a tým zlyhanie rekonštrukčnej metódy, čo môže mať za následok katastrofálne stavy. Najmä keď bol rekonštruovaný rozsiahly defekt čo do plochy ale aj hĺbky a funkčnosti. Komplikácie rozdeľujeme aj na komplikácie na strane laloka (v recipientnom mieste) a na donorskom mieste. Na donorskom mieste sa snažíme predísť rozsiahlej morbidite a trvalým následkom spôsobeným odberom laloka, či už je to iba jazva alebo strata časti svalovej funkcie. K neskorým komplikáciám patria tvorba serómov, tuková nekróza podkožného tuku laloka, hypertrofické a kontrahujúce jazvy.

Nekrózy laloka sú často spôsobené nedostatočným plánovaním laloka, lokálnou infekciou v recipientnom mieste, priškrtením cievnej stopky laloka, zalomením stopky laloka, prílišným ťahom na lalok (zhoršenie venóznej drenáže laloka), nevhodným obvazom na laloku (ktorý môže škrtiť stopku laloka). Poruchám cievneho zásobenia laloka predchádza zmena farby laloka, zmena kapilárneho návratu, prípadne opuch alebo krvácanie. Preto je veľmi dôležité laloky po operácii baliť veľmi opatrne a netlačiť na ne. Je dôležitý pooperačný monitoring najmä voľných lalokov, kde môže dôjsť k trombóze mikrovaskulárnych anastomóz.

ZÁVER

Výber laloka ako rekonštrukčnej metódy je založený na charakteristikách defektu, modifikáciách donorského miesta a možnostiach aplikácie. Nevyhnutnou podmienkou plánovania laloka je vaskulárna anatómia. Keď už je rekonštrukčný plán hotový, vždy je nutné mať aspoň jedno náhradné riešenie, pre prípad zlyhania pôvodnej metódy. Rekonštrukčný chirurg musí mať

na zreteli viacero ciest. Vždy je nutné sa pohybovať od najjednoduchšej cesty po tú najzložitejšiu. Zložité rekonštrukcie so sebou nesú aj vyššie percento komplikácií. Toto riziko treba zväžiť v porovnaní s benefitmi, ktoré prinesie pacientovi náročnejšia rekonštrukčná metóda.



Obr. č. 15: Rekonštrukcia prsníka po ablácii voľným DIEP lalokom. Na obrázku vpravo je vidieť aj morbidita donorského miesta vo forme priečnej jazvy

MALÍGNE TUMORY KOŽE

Najčastejšími malignitami kože sú karcinómy a malígnym melanóm. Z karcinómov kože bazocelulárny počtom prevyšuje skvamocelulárny, hoci etiológiu majú veľmi podobnú. V etiológii či už karcinómov kože alebo malígneho melanómu hraje primárnu úlohu slnečné UV žiarenie. V dnešnej dobe, keď je výrazne zjednodušené cestovanie aj do vzdialených kútov Zeme, pozorujeme nárast incidencie malígnych tumorov kože.

Medzi menej časté tumory kože patria adnexálne kožné tumory, angiosarkómy, leiomyosarkómy, dermatofibrosarkómy, tumor Merkelových buniek a atypický fibroxantóm. Tieto tumory majú odlišnú etiológiu ako aj epidemiológiu a klinické prejavy. Sú to zriedkavé tumory. Ich management by mal byť postavený na presnej histopatologickej diagnostike.

BAZOCELULÁRNY KARCINÓM (basal cell carcinoma – BCC)

Tento karcinóm kože vzniká z pluripotných buniek epidermis. Typické bunky basaliómu sú ovoidné a majú tmavé jadrá, pripomínajú bunky stratum basale epidermy (odtiaľ pomenovanie). Je to najčastejšia forma rakoviny kože a vyskytuje sa prakticky len u kaukazskej rasy. Najvyššia incidencia bazocelulárneho karcinómu je v subtropických krajinách, kde sa vysťahovalo obyvateľstvo zo Starého kontinentu. V Austrálii je hlásená až 10x vyššia incidencia ako v južnom Anglicku. Na Slovensku basalióm postihuje najmä pacientov vo veku 50 rokov a vyššie, nie sú referované výrazné pohlavné rozdiely v incidencii. Trpia ním hlavne ľudia, ktorí väčšinu života strávili na slnku (pracovníci v poľnohospodárstve, alebo vášniví prímorskí dovolenkári).

Etiologické faktory

Hlavným etiologickým faktorom bazocelulárneho karcinómu je vystavovanie sa UV žiareniu zo slnka. Vyskytuje sa aj v spojení s niektorými ochoreniami: xeroderma pigmentosum, nevus sebaceus a Gorlinov syndróm (BCNS – basal cell nevus syndrome).

UV žiarenie:

Ultrafialové žiarenie rozdeľujeme na tri druhy podľa vlnovej dĺžky: UVA (od 320 do 400nm), UVB (od 290 do 320 nm), UVC (od 200 do 290 nm). Žiarenie UVC je blokované ozónovou vrstvou, ale treba brať do úvahy lokality s jej tenkou vrstvou a môže pochádzať aj z umelých zdrojov žiarenia. Žiarenie UVB spôsobuje slnečné popálenie, chronické zmeny na koži a pôsobí karcinogénne. Posledný typ UVA žiarenie má menej nežiadúcich účinkov ale pravdepodobne zväčšuje účinky žiarenia UVB. Koža príslušníkov kaukazskej rasy (hlavne ľudí keltského pôvodu) je senzitívna na dlhotrvajúcu expozíciu UV žiarenia. Ľudia s bledou pokožkou, modrými očami a blondými alebo červenými vlasmi môžu reagovať na vystavovanie sa UV žiareniu tvorbou hyperkeratóz a solárnych keratóz už v mladom veku. Môžu sa u nich vyskytnúť bazocelulárny a skvamocelulárny karcinóm, aj napriek minimálnej expozícii UV žiareniu. Podmienkou je dlhodobé vystavovanie sa malým dávkam žiarenia. UV žiarenie priamo pôsobí na bunecnú DNA v epiderme. Kombinácia poškodenia bunecnej DNA a nedokonalnej reparácie DNA vedie k bunkovej mutácii a karcinomatóznym zmenám. Rozsah poškodenia bunecnej DNA závisí na vlnovej dĺžke a dobe expozície žiareniu. Ultrafialové žiarenie taktiež napomáha vzniku bazocelulárneho karcinómu pri stavoch ako je postradiačná dermatitída, xeroderma pigmentosum a posttransplantačná imunosupresia.

Radiácia:

Opakované malé dávky RTG žiarenia môžu viesť ku vzniku postradiačnej dermatitídy, ktorá u niektorých jedincov prechádza do karcinómov kože a iných malígnych lézií. V minulosti sa RTG žiarenie terapeuticky používalo na liečbu benígnych ochorení ako napr. hemangiómy, ženský hirsutizmus, akné, plesňové ochorenia kože. U týchto pacientov sa na podklade dermatitídy mohol a vytvoril najčastejšie bazocelulárny karcinóm (v asi 63%) a zbytok malignít tvoril spinocelulárny karcinóm a iné (menej často angiosarkóm). Dnes už postradiačnú dermatitídu nevidáme veľmi často. Pacientom s touto dermatitídou sa doporučuje vyhýbať sa ďalšiemu etiologickému faktoru (UV žiareniu), musia byť prísne sledovaní na onkodermatologických ambulanciách, v prípade výskytu podozrivých lézií je indikovaná chirurgická liečba s histologizáciou, v niektorých prípadoch sa odporúča preventívna excízia ložiska dermatitídy s krytím defektu kožným transplantátom. Špeciálnu skupinu tvoria pracovníci RTG oddelení u ktorých sa táto afekcia môže vyskytnúť najmä na dorzách rúk (čo je dané opakovanou expozíciou rúk pri práci).

Gorlinov syndróm

Basal cell nevus syndrome (BCNS) bol popísaný v šesťdesiatych rokoch minulého storočia. Má tri základné komponenty: mnohopočetné bazocelulárne karcinómy kože, cysty mandibuly, jamky v dlaniach alebo ploskách nôh a anomálie rebier alebo stavcov. Menej často sa vyskytujú aj intrakraniálne kalkifikáty, pseudohypertelorizmus, mandibulárna prognácia a bilaterálne ovariálne fibrómy. Je to dedičné ochorenie, ktoré sa prenáša autozomálne dominantne. U pacientov nachádzame mutácie na chromozóme 9q22 gén PTCH1, chromozóme 1p32 gén PTCH2 alebo na chromozóme 10q24-q25 gén SUFU. Mutácie na géne PTCH2 sú spojené s výskytom basaliómu alebo aj meduloblastómu. Asi 40% prípadov tohto ochorenia sú mutácie vzniknuté de novo. Incidencia tohto ochorenia je v anglosaských krajinách 1:50000-150000, pričom v Austrálii je vyššia. Jedným z ukazovateľov tohto ochorenia je výskyt basaliómov už v puberte a na miestach ktoré nie sú bežne vystavené UV žiareniu (dlane a plosky). Každý pacient ale môže mať manifestované jednotlivé charakteristiky ochorenia rôzne. Diagnostické kritériá: viac ako dva basaliómy vo veku menej ako 20 rokov, cysty v mandibule, tri a viac jamiek v dlani alebo ploske, intrakraniálne kalkifikácie, bifidne alebo zrastené rebrá, príbuzní s Gorlinovým syndrómom. Liečba spočíva v prísnej dispenzarizácii, genetickom poradenstve a postupnej chirurgickej liečbe basaliómov. Enukleácia cýst mandibuly býva komplikovaná infekciami a deformitami mandibuly.

Xeroderma pigmentosum

Je to systémové ochorenie, ktoré sa primárne prejavuje kožnými príznakmi. Prvýkrát bolo popísané Kaposim v 1872. Toto ochorenie je heterogénne autozomálne recesívne dedičné. Je viazané na mutáciu XPA génu na chromozóme 9q22. Nositelia tejto mutácie sú výrazne senzitivní na UV slnečné žiarenie a vytvárajú sa u nich už v detskom veku početné bazaliómy, spinaliómy a malígne melanómy. U pacientov sú tiež pozorované metabolické poruchy (zvýšená sérová hladina medi a gamaglobulínov). Taktiež môžu mať zníženú tvorbu 17-ketosteroidov a 17-hydroxykortikosteroidov. Ochorenie začína už v mladom detskom veku: slnečné žiarenie spôsobuje výraznú tvorbu pieh, vysušuje pokožku a pokožka sa stáva tenšou. Neskôr vznikajú keratózy, bazaliómy, spinaliómy a malígny melanóm. Ochorenie je nepredvídateľné, najčastejšie sa prejavuje na pokožke vystavenej slnečnému žiareniu. Pacienti umierajú väčšinou na metastázy malígnych tumorov kože. V patogenéze ochorenia hrajú úlohu fibroblasty, ktoré majú defektnú alebo chýbajúcu DNA. Porucha DNA fibroblastov je odpoveď na UV žiarenie. Zdravé fibroblasty vedú tieto poruchy DNA reparať vsunutím správnych báz do reťazca DNA. Fibroblasty s mutáciou XPA génu toho nie sú schopné.

Doteraz je popísaných päť foriem xerodermy pigmentosum (XPA-XPE), pričom schopnosť reparácie DNA sa pohybuje od 2% do 55% normy (forma XPA reparuje DNA v menej ako 2%, forma XPD reparuje v 25-55%). Liečba spočíva v prísnom vyhýbaní sa slnečnému žiareniu, v sledovaní onkodermatológom a v agresívnej chirurgickej liečbe kožných lézií. Prognóza ochorenia je závažná.

Albinizmus

Najčastejšou formou albinizmu je okulokutánný albinizmus charakterizovaný hypomelanózou kože, vlasov a očí. Považuje sa za predispozičný faktor v etiológii kožnej rakoviny. Albíni európskeho pôvodu si vedia udržať incidenciu kožných malignít na relatívne nízkej úrovni (vyhýbajú sa slnečnému žiareniu a používajú krémy s vysokým ochranným faktorom). Zatiaľ čo albinizmus u pigmentovaných rás vedie častejšie k vyššiemu výskytu najmä spinocelulárneho karcinómu na exponovaných častiach tela (basaliómy sú v týchto prípadoch menej časté).

Nevus sebaceus

Nevus Jadassohn je povrchová kožná lézia, ktorá je prítomná už od narodenia, alebo sa vytvorí v skorom detskom veku. Má nepravidelný tvar, je cca 1-2 mm nad úroveň okolitej kože a má spravidla veľkosť do niekoľkých centimetrov, rastie väčšinou na hlave alebo krku. Býva verukoidného povrchu, farby pieskovej až ružovej. Nebýva ochlpený, ani keď rastie vo vlasatej časti. Výskyt bazocelulárneho karcinómu na podklade nevus sebaceus je popisovaný v 6-15% prípadov. Liečba je excízia z preventívnych dôvodov.

Imunosupresia

Pacienti s transplantáciami, ktorí podstupujú imunosupresívnu liečbu majú niekoľkokrát vyššie riziko vzniku malignít ako bežná populácia. V popredí sú kožné karcinómy, z nich býva najčastejší spinocelulárny karcinóm, potom basalióm a nasleduje malígný melanóm. Výskyt basaliómu u imunosuprimovaných pacientov je asi 10-x vyšší ako v bežnej populácii a je vyšší než u pacientov s HIV/AIDS. Patofyziológia vzniku kožných karcinómov spočíva pri imunosuprimovaných pacientov v znížení celulárnej imunity a možno aj v priamom vzniku defektov v DNA samotnej. Títo pacienti musia byť intenzívne sledovaní a je nutné brať biopsiu z každej podozrivej lézie. Liečba je v skoršej diagnostike a chirurgickej excízii s histologizáciou.

Klinické formy a prejavy bazocelulárneho karcinómu (BCC)

Typický bazalióm je palpovateľný tumor, ktorý rastie exofyticky vo forme nodulu, je bledožltej až perlovej farby s priesvitnými okrajmi a má prítomné jasné teleangiektázie presvitajúce akoby cez tenkú epidermu. Môže byť zriedkavo pigmentovaný, ružový až nafialovelý. Objavuje sa po celom povrchu tela, ale najmä na oblastiach vystavených slnečnému žiareniu (tvár a predná strana hrudníka). Tento tumor však často môže imitovať iné kožné lézie od psoriázy až po sebaceózne cysty a jeho pigmentová forma sa prakticky nedá odlíšiť od malígneho melanómu voľným okom.

Podľa Levera rozoznávame sedem klinických typov bazocelulárneho karcinómu.

1. Noduloulceratívny: Tento typ bazaliómu začína ako malý nodulus. Ktorý má často na povrchu drobné teleangiektázie. Nodulus progreduje do okolia aj výšky veľmi pomaly a časom sa v jeho centre vytvára ulcerácia. Typická lézia vykazuje známky centrálnej ulcerácie s navalitymi okrajmi, ktoré sú perlovitej farby. Tento typ je najčastejší a zahŕňa aj ulcus rodens. Nodulárny BCC má subtypy: solídny, cystický, adenoidný a keratotický.

2. Pigmentovaný bazocelulárny karcinóm: tento sa líši od predchádzajúceho typu len nepravidelnou hnedou pigmentáciou. Voľným okom je ho veľmi ťažké odlíšiť od nodulárneho malígneho melanómu.
3. Morphea-like alebo fibrotizujúci (sklerotizujúci) bazocelulárny karcinóm. Najčastejšie sa prejavuje ako mierne elevovaný nažltlý fibrozny plát v epiderme, ktorý má zle definovateľné hranice. Koža na povrchu tohto typu bazaliómu je dlho intaktná, až neskôr sa objaví ulcerácia. Tento typ BCC často a rád recidivuje.
4. Superficiálny BCC. Tento typ sa prejavuje jedným alebo viacerými povrchovými ložiskami ružovej farby, ktoré sú ohraničené tenkou hranicou perlovej farby (okraje môžu a nemusia byť navalité). V centre lézií môže byť povrchová ulcerácia, alebo krusty alebo jazva po zhojenom drobnom ulkuse. Tento typ je častý na trupe, ale vidno ho nezriedka aj na nose a čele. Typickým prejavom býva nehojaci sa drobný defekt, ktorý po čase preepitelizuje a po malom mechanickom podráždení vznikne opäť.
5. Premalígný fibroepitelióm. Táto afekcia sa prejavuje ako jedna alebo viacero tuhších nad niveau kože rastúcich nodulov, ktoré majú tenšiu stopku ako sú sami. Bývajú kryté hladkou ľahko začervenalou kožou. Najčastejšie bývajú uložené na chrbte.
6. Syndróm bazocelulárnych névov (Gorlinov syndróm). Je podrobne popísaný vyššie. Typický je tvorbou kožných lézií, ktoré sa objavujú už v detstve a vekom pribúdajú. Lézie sú tvrdé elevované noduly, ktoré majú hladný povrch a sú farby okolitej kože alebo sú ľahko pigmentované. Niektoré môžu rásť a centrálné ulcerovať. Pre diagnózu Gorlinovho syndrómu je ešte nutná prítomnosť ostatných príznakov (viď vyššie).
7. Lineárny bazocelulárny névus. Táto kožná afekcia pozostáva z niekoľkých pruhov tvorených nahnedlými uzlami. Nejedná sa o vrodené ochorenie ani nie je spojovaný s inými anomáliami. Je to najzriedkavejšia forma BCC.

Bazoskvamózny karcinóm (metatypický karcinóm) nie je prechod medzi BCC a spinocelulárnym (skvamocelulárnym) karcinómom. Jedná sa skôr o BCC so skvamocelulárnou zložkou.

Rast BCC je typicky pomalý. Časom sa u väčšiny pacientov vytvorí centrálna ulcerácia. BCC sa správa v zásade v dvoch módoch. Buď rastie lokálne a po čase si vytvorí ulceráciu a invaduje hlbšie štruktúry, alebo sa šíri povrchovo do plochy. Jednotlivé typy BCC sa aj správajú odlišne: nodulárny typ, morphea-like (sklerotizujúci typ), superficiálny typ alebo pigmentový typ. Pacienti s BCC môžu žiť dlhodobo prakticky bez liečby. BCC sa však po čase začne správať lokálne agresívne a môže invadovať hlboké kostené štruktúry na tvári, môže spôsobiť dokonca smrť inváziou orbity a prerastaním do mozgu alebo nahlodaním veľkých ciev na krku.

Bazalióm metastázuje veľmi zriedkavo. Celosvetovo je publikovaných niečo vyše dvoch stoviek pacientov s metastázujúcim BCC. Prípady metastáz sú takmer vždy spojené s dlhodobo neliečenými pacientmi, alebo opakovanými recidívami či mnohopočetnými operáciami. Metastázy do lymfatických uzlín sa prejavujú tuhými na pohmat drsnými nodulmi. Liečba spočíva v regionálnej disekcii. Sú popisované aj metastázy do pľúc a kostí.

Všetci pacienti s anamnézou BCC majú vyššie riziko vzniku nového ložiska. Asi jedna tretina týchto pacientov do piatich rokov má nové ložisko BCC. Pacienti musia byť sledovaní v intervaloch minimálne šesťmesačných a musia sa vyhybať slnečnému žiareniu.

Liečba bazocelulárneho karcinómu

Liečba BCC spočíva hlavne v lokálnej kontrole ochorenia, nakoľko potenciál na metastázovanie je minimálny. Po dôslednej lokálnej liečbe môžeme hovoriť o vyliečení pacienta. Z liečebných modalít sú najčastejšie používané tieto: chirurgické excízia, kryoterapia, rádioterapia, brachyterapia, kyretáž a elektrodesikácia.

Chirurgická liečba

Chirurgická excízia BCC je jednou z najzákladnejších liečebných modalít tohto ochorenia. Poskytuje najmä dostatočné podklady pre dôkladnú histopatologickú diagnostiku ochorenia s určením jeho typu, subtypov a najmä je možné zhodnotenie dostatočnosti a adekvátnosti resekčných okrajov. Pred liečbou je veľmi dôležité klinické zhodnotenie lokálneho nálezu. Je nutné vyšetrenie za dobrých svetelných podmienok prípadne je vhodné lupové zväčšenie alebo dermatoskopia. Lokálny nález v zmysle rozsahu infiltrácie okolia, infiltrácie spodiny, prípade skeletu je rozhodujúci pre rozhodovací proces chirurgickej liečby. Ak je to nutné, je treba predoperačne vykonať CT alebo MRI vyšetrenie podľa lokality a predpokladu invázie hlbokých štruktúr. Pri rozhodovaní o operačnom výkone pre BCC orbity a jej okolia je najvhodnejšie MRI vyšetrenie. Invázia skeletu sa najlepšie diagnostikuje pri CT vyšetrení. V prípade recidívy ochorenia môžu jazvy a fibróza tvoriť istú prekážku v diagnostickom procese. Najväčšie diagnostické problémy môžu byť spôsobené s predchádzajúcou rádioterapiou, kryoterapiou alebo operáciami s použitím miestnych alebo vzdialených lalokov.

V prípade primárnej liečby väčšinou postačujú okraje 2-5mm široké. Ak operujeme recidívu po predchádzajúcej terapii, treba brať do úvahy histologický typ karcinómu. Morphea-like BCC si vyžaduje širšie okraje, nakoľko bazalióm môže zasahovať aj do zdravého okolia vo forme vzdialených hniezd. Pri plánovaní chirurgickej liečby je nutné mať na zreteli rekonštrukčnú metódu krytia vzniknutého defektu. Treba naplánovať aj rekonštrukčný postup, ktorý by mal byť s pacientom prediskutovaný. Tak isto treba plánovať aj hĺbku resekcie, či je nutné resekovať napr. nosové chrupavky, mimické svaly, glandulu parotis, chrupavku ušnice atď.

Väčšina basaliómov sa dostáva k chirurgovi v štádiu, keď postačuje primárna sutúra defektu po excízii. Rozsiahlejšie tumory si vyžadujú sofistikovanejšie metódy rekonštrukcie. V indikačnom pláne uvažujeme od jednoduchších po zložitejšie metodiky, pričom máme v zálohe viacero rekonštrukčných možností. Najjednoduchšou rekonštrukčnou metódou je použitie kožných transplantátov (hneď za primárnou sutúrou). Ak sú indikované správne, poskytujú aj dobré funkčné a estetické výsledky. Pre prípad budúcej recidívy je kožný transplantát ideálna rekonštrukčná modalita, ktorá umožňuje dobrú detekciu problému. Ak kryjeme defekt po excízii akéhokoľvek tumoru lalokom (lokálnym, vzdialeným, voľným) je nevyhnutné mať istotu, že excízia je dostatočná v zmysle zdravých okrajov a spodiny. Recidíva tumoru pod lalokom nemusí byť včas spoznaná, čo môže viesť k závažným diagnostickým a terapeutickým problémom.

Aký postup zvoliť ak je excízia BCC nekompletná. Tu je treba postupovať individuálne, ale v zásade platí pravidlo reexcidovať ihneď po zhojení rany. Niekedy však hojenie per secundam býva prejavom inkompletnosti excízie, čo po potvrdení tohto podozrenia patologickým nálezom je jednoznačnou indikáciou k reexcízii tumoru. Podľa niektorých štúdií bol nájdený reziduálny tumor len v 58% reexcízií po inkompletnej resekcii. To ale nie je dôvod na odkladanie reexcízie ak máme patológom potvrdené infiltrované okraje alebo spodinu resekátu. Ak sa predsa len rozhodneme ku konzervatívne postupu, je nutné pacienta často sledovať v aspoň trojmesačných intervaloch, lebo recidíva prichádza aj po dvoch rokoch.

Kurabilita primárnej lézie BCC v rukách skúseného chirurga by mala byť 95%, pričom pri léziách väčších ako 3 cm sa znižuje na 90%. Platí pravidlo, že čím väčší primárny tumor je, tým dlhšia je jeho anamnéza a tým vyššia je možnosť recidívy. Treba samozrejme brať do úvahy aj typy BCC, ktoré majú všeobecne vyšší výskyt recidív (morphea-like BCC).

Kryoterapia

Použitie zmrazovacích liečebných postupov pre benígne aj malígne kožné lézie je dlho známa možnosť liečby. V Slovenskej praxi sa kryoterapiou BCC zaoberajú dermatológovia. Princípom liečby je deštrukcia tumoru pôsobením nízkych teplôt. Skúsený dermatológ môže dosiahnuť kurabilitu BCC kryoterapiou až 96%. Skúsený však musí byť nielen v liečbe, ale hlavne

v diagnostike a indikačných kritériách. Vhodná lézia BCC na tento druh liečby je malá v rozmeroch do plochy ale aj hĺbkovej invázie. Za najväčšiu nevýhodu kryoterapie považujeme nemožnosť histologickej kontroly liečebného postupu ako aj chýbanie histologickej diagnózy. Výnimku tvoria prípady biopsie alebo cytologie z ložiska pred kryoterapiou. Kryoterapia nie je vhodná pre BCC väčšie ako 2 cm a pre recidívy po akejkolvek terapeutickom modalite.

Rádioterapia

Hoci podľa niektorých autorov má rádioterapia nezastupiteľné miesto v liečbe BCC, mala by byť rezervovaná najmä pre starých pacientov a v prípadoch paliácie, kde veľkosť a rozsah tumoru spolu s vekom alebo pridruženými ochoreniami pacienta nedovoľujú indikovať radikálnu terapiu spojenú s extenzívnym výkonom a náročnou rekonštrukciou. Nevýhodami rádioterapie sú depigmentácie, postupná atrofia kože, neskoré ulcerácie a poškodenie príslušných orgánov (najčastejšie očí). Diskutabilná je aj rádiosenzitivita bazocelulárneho karcinómu. Na Slovensku indikujeme rádioterapiu v prípade BCC viac menej len na prípady paliácie u inoperabilných pacientov (či už pre rozsah tumoru alebo pre vek a komorbiditu pacienta). Použitie brachyterapie BCC je na Slovensku veľmi zriedkavé, boli publikované len ojedinelé štúdie pre recidivujúci BCC v okulo-faciálnej oblasti.

Kyretáž a elektrodesikácia

Tento typ terapie BCC sa na Slovensku nepoužíva veľmi často. Je populárny najmä v dermatologických kruhoch USA. Vyžaduje skúseného dermatológa, ktorý vie dosiahnuť až 95% vyliečenie. Je to možnosť terapie pre neliečené basaliomy vo forme povrchovej ulcerácie nie väčšie ako 1 cm v priemere. Tento druh terapie je kontraindikovaný pre rekurentné lézie a v lokalite na ušnici a v okolí očí. Zásadnou nevýhodou je nedostatočná histologická kontrola kompletnosti odstránenia tumoru.

SKVAMOCELULÁRNY KARCINÓM (spinalióm, squamous cell carcinoma SCC)

Táto nozologická jednotka má veľa spoločných charakteristík s bazocelulárnym karcinómom (podobná etiológia, anatomické oblasti postihnutia, vekové rozloženie pacientov). Je ale menej častý ako BCC, v pomere 1:4. Môže vzniknúť na nepoškodenej zdravej koži, alebo sa môže vytvoriť na podklade rôznym premalígných lézií (aktinická keratóza, Bowenova choroba, alebo na penise Queyratova erytroplázia). Je viac lokálne agresívny než BCC, ulceruje skôr, rastie rýchlejšie a skôr invaduje hlbšie anatomické štruktúry a má tendenciu metastázovať. Jeho medzinárodná skratka SCC je odvodená od anglického názvu squamous cell carcinoma.

Etiológia

Primárna príčina vzniku SCC je ultrafialové žiarenie typu UVB. Tomu zodpovedá aj hlavná lokalita výskytu SCC (hlava a krk), ďalej je typickým ochorením pre ľudí pracujúcich celý život vonku (napr. v poľnohospodárstve).

Rádioterapia

Vznik SCC v mieste po rádioterapii predchádza roky trvajúca postradiačná dermatitída, ktorá je charakterizovaná atrofiou kože, teleangiektáziami, alopeciou, stratou kožnej pigmentácie a keratózami. Incidencia SCC z tejto príčiny je dnes už zriedkavá nakoľko sa pri rádioterapii používajú lepšie prístroje a kožušetriace techniky. Zdokonalili sa aj indikačné kritériá pre rádioterapiu a dnes sa pri benígnych léziách používa len zriedka.

Xeroderma pigmentosum

Toto dedičné ochorenie, je popísané v časti o bazocelulárnom karcinóme.

Imunosupresia

U imunosuprimovaných pacientov tvoria kožné malignity až 40% všetkých malignít. Z nich dominuje skvamocelulárny karcinóm, čiže pomer BCC ku SCC je iný ako u neimunosuprimovanej populácie a predstavuje 2:1 v prospech SCC. Presná etiológia vzniku karcinómu kože počas imunosupresie nie je jednoznačne určená, môže sa jednať o priamy onkogenetický efekt, alebo o zníženie celulárnej imunity. Efekt imunosupresie ešte zvyrazňuje expozícia UV žiareniu. Imunosuprimovaní pacienti v Austrálii majú incidencia SCC zvýšenú oproti zdravej populácii 20-krát.

Chemické karcinogény

V karcinogéze kožných tumorov hrajú dôležitú úlohu chemické látky obsiahnuté v asfaltovom dechte, čiernouhoľnom dechte, sadziach a produktoch z nafty. Chronické vystavovanie sa arzénu vo forme perorálneho príjmu (v medikamentoch, v poľnohospodárskych postrekoch) je tiež považované za príčinu vzniku kožných karcinómov. V roku 1973 bol pozorovaný zvýšený výskyt BCC aj SCC v populácii na Taiwane, lebo v pitnej vode boli prítomné stopy arzénu.

Vírusová karcinogéza

Pravdepodobne existuje vzťah medzi bowenoidnou papulózou penisu a infekciou humánnym papilomavírusom typu 16, čo by značilo súvislosť s etiológiou SCC penisu.

Chronická iritácia

Skvamocelulárny karcinóm sa môže vytvoriť aj v miestach chronického dráždenia: chronické teplo, nestabilné jazvy po popáleninách, chronické ulkusy a chronické fistuly pri osteomyelitíde. Malignizácia sa obyčajne objaví až po rokoch chronických problémov a je pre ňu typická oneskorená diagnóza. K diagnóze môžu dopomôcť príznaky ako zvýšená sekrécia, zvýšená bolestivosť, zväčšenie defektu alebo ulkusu. Najčastejšie sa tieto prípady vyskytujú na končatinách. Oneskorenie diagnózy môže viesť k lymfatickej diseminácii ochorenia.

Diferenciálna diagnóza

V úvodných štádiách je veľmi ťažké odlišiť skvamocelulárny karcinóm od bazocelulárneho karcinómu, premalignných keratóz, keratoakantómu a adnexálnych kožných tumorov. Presná diagnóza pri SCC je dôležitá, lebo pri jeho excízii sú nutné širšie okraje do okolia ako aj do hĺbky. Jeho liečba musí byť agresívnejšia. Tak isto k diagnostike patrí vyšetrenie regionálnych lymfatických uzlín a stanovenie stageingu ochorenia. V prípade diagnostických problémov je jedinou jednoznačnou diagnózou histologický nález. Preto pri rozsiahlych tumoroch, kde predpokladáme náročnú rekonštrukciu defektu po excízii indikujeme predoperačnú biopsiu. Základné klinické rozdiely medzi SCC a BCC sú: rýchlejší rast, kratšia anamnéza, rýchlejšia tvorba ulcerácie, rýchlejšia fixácia ku spodine, lokalizácia na okraji ušnice. Platí pravidlo, že ak excidujeme suspektný bazalióm (s odobratím ochranného lemu 2-5mm) a histologický výsledok je spinalióm, treba po zhojení rany vykonať reexcíziu. Aj keď boli okraje patológom popísané ako čisté, lebo v týchto prípadoch je percento recidív bez reexcízie vysoké. Spinaliómy končatín s hrúbkou väčšou ako 4 mm rady recidivujú a spinaliómy s hrúbkou väčšou ako 8 mm majú vyššie riziko metastáz do regionálnych lymfatických uzlín.



Obr. č. 16: Veľký exulcerovaný spinoceleulárny karcinóm chrbta

Liečba

Malé skvamocelulárne karcinómy do 1 cm v priemere môžu byť liečené tými istými modalitami ako BCC. Treba však povedať, že v prípade SCC je prvou indikáciou chirurgická liečba, ktorá musí zabezpečiť adekvátnosť zdravých okrajov (čo nám potvrdí len histologické vyšetrenie). Resekčné okraje pri SCC majú byť širšie než pri BCC.

Vyšetrenie lokálneho nálezu musí byť pri adekvátnom osvetlení, skúmajú sa okraje a vzťah ku spodine tumoru. Treba vyšetriť aj regionálne lymfatické uzliny. V prípade diagnostických otáznikov je vhodné indikovať CT, MRI a USG vyšetrenie ešte predoperačne.

Okraje resekcie by mali byť aspoň 1 cm do zdravého tkaniva s adekvátnou hĺbkou resekcie podľa lokálneho nálezu. Hĺbka resekcie závisí od štruktúr ležiacich pod tumorom. Ak je nutné, je treba obetovať vetvy tvárového nervu alebo povrchový lalok glanduly parotis. V prípade tesného kontaktu so skeletom, alebo pri invázii do skeletu je nutná resekcia časti skeletu. V prípade postihnutia ušnice je nutná radikálna, lebo táto lokalita je zaťažená vyšším percentom recidív ako aj metastáz do lymfatických uzlín. Ak sa histologicky dokáže skvamocelulárny karcinóm ušnice, je treba uvažovať o amputácii polovice alebo celej ušnice. Recidívy SCC v tejto oblasti často smerujú pozdĺž zvukovodu k báze lebečnej, kde potom končia fatálne.

Skvamocelulárne karcinómy trupu a končatín sa klinicky správajú inak ako v lokalite hlavy a krku. Preto aj liečba býva odlišná. Väčšinou sa jedná o karcinómy na podklade chronického dráždenia v popáleninových jazvách, v chronických fistulách alebo uklusoch. Problémom je, že diagnóza býva často stanovená neskôr a preto je nutné, aby liečba bola agresívnejšia čo do šírky ale aj hĺbky a je nutné venovať veľkú pozornosť postihnutiu regionálnych lymfatických uzlín. Jedinou výnimkou sú spinaliomy dorza rúk, ktoré sa správajú podobne ako v regióne hlavy a krku. Mnohokrát je nutná amputácia dolnej končatiny pre extenzívny tumor s nemožnosťou

rekonštrukcie defektu po širokej excízií, hoci týchto prípadov ubúda s nástupom mikrochirurgických rekonštrukčných postupov.

Rádioterapia je väčšinou rezervovaná na paliáciu neresekovateľných lézií, či už z dôvodu lokálneho rozsahu alebo z dôvodov celkového stavu pacienta.

MALÍGNY MELANÓM (MM)

Melanóm je malígný tumor, ktorý môže vzniknúť z akejkoľvek bunky v tele schopnej produkovať melanín. Preto je veľmi častý v koži, menej často sa vyskytuje v oku a bol popísaný aj ako primárny tumor v parenchymatóznych orgánoch. Vzniká nielen u človeka, ale aj u koní, psov a hovädzieho dobytku. Pre svoju biologickú povahu a zlú prognózu bol považovaný za fatálne ochorenie. V súčasnosti sa na malígný melanóm pozeráme z odlišného uhla. S pochopením etiologických faktorov, klinických variant a jeho patológie ide ruka s rukou racionálna terapia a lepšia prognóza pre pacientov.

Incidencia

Malígný melanóm nepatrí medzi časté tumory. Jeho incidencia v našom regióne je 14 prípadov na 100 000 obyvateľov ročne. Najvyššiu incidenciu hlási Austrália a Nový Zéland a to viac ako 20 prípadov na 100 000 obyvateľov ročne. Všeobecný trend za posledných 30 rokov je nárast nových prípadov. V Dánsku pozorovali nárast na päť až šesťnásobok. Dá sa povedať, že je to ochorenie kaukazskej rasy. U černochovo a aziatov sa vyskytuje zriedkavo, len v 1,75 prípadov na 100 000 obyvateľov. Vekové zloženie pacientov sa pohybuje v priemere od 35 do 55 rokov. Melanóm je u detí zriedkavý. Vysoký výskyt melanómu v Austrálii a na Novom Zélande je podmienený blízkosťou ozónovej diery a zložením bieleho obyvateľstva, ktoré je hlavne škótskeho, anglického a írskoho pôvodu.

Etiológia

V etiológii melanómu hraje svoju úlohu niekoľko faktorov: rasa a typ pokožky, chronická iritácia a opakovaná trauma ale najdôležitejší faktor je expozícia UV žiareniu. Tieto faktory môžu zapríčiniť vznik melanómu na podklade už existujúcich pigmentových lézií alebo aj ako novovzniknutého ložiska ochorenia.

Existujúce pigmentové névy

Podiel melanómov, ktoré vznikajú z existujúcich névov nie je známy. Spoločnú sa na anamnestické údaje od pacientov je nejednoznačné. V austrálskych štúdiách udávajú pacienti že až dve tretiny melanómov vznikli z existujúcich pigmentových lézií.

Dysplastický névus

Dysplastické névy sa môžu vyskytovať na tele ojedinele, alebo mnohopočetne. V prípade početných dysplastických névov hovoríme o syndróme dysplastických névov. Väčšinou sa lézie objavujú na chrbte, sú charakterizované bledohnedou farbou, neostrými okrajmi, nerovnomernou pigmentáciou, môžu byť väčšie ako iné névy. Dysplastický névus je významný prekurzor melanómu a títo pacienti by mali byť pravidelne sledovaní.

Obrovský kongenitálny pilózný névus

Nazýva sa aj plavkový (lebo býva často symetricky okolo pása, bedier a stehien). Incidencia melanómu pri tomto type névu je 8-10% a obyčajne máva fatálne následky. Malignizácia kongenitálnych pilóznych névov prichádza často v mladom veku. Preto sa doporučuje preventívne odstraňovanie tohto névu, hoci vzhľadom na jeho rozsah sa jedná o veľmi náročné

operačné postupy vo viacerých sedeniach. Na rekonštrukciu defektov po excíziách sa používajú najmä kožné transplantáty a tkanivová expanzia.

Trauma

Úloha poranenia kože v etiológii melanómu je stále predmetom diskusií. Zdá sa, že poranenie kože nehrá veľkú rolu v rozvoji tohto ochorenia.

Ultrafialové žiarenie

Expozícia slnečnému žiareniu je primárnou etiologickou príčinou vzniku malígneho melanómu u kaukazskej rasy. Zdá sa, že najsilnejším vplyvom v etiológii malígneho melanómu je excesívne vystavovanie sa slnečnému žiareniu, najmä počas exotických dovolení a pri plavbách loďou. Najviac sú ohrození ľudia s bledou pokožkou, modrými očami, blond'avými alebo ryšavými vlasmi a tí ktorí sa opaľujú do červena. Teórií objasňujúcich mechanizmus vzniku malígneho melanómu vplyvom UV žiarenia je viacero. Prvou z nich je tvorba „solárnych cirkulujúcich faktorov“, ktoré sa uvoľňujú z melanocytov po expozícii UV žiareniu. Tieto faktory sú schopné indukovať malígne zmeny v melanocytoch kdekoľvek v tele. Druhá teória hovorí o premalígných klonoch abnormálnych melanocytov, ktoré sa po expozícii malígne menia. Tretia teória sa zaoberá imunitnou odpoveďou ľudí na dlhotrvajúce vystavovanie sa slnečnému žiareniu. Túto teóriu podporuje fakt, že malígný melanóm vzniká u imunosuprimovaných pacientov v signifikantne vyššej miere ako u normálnej populácie.

Diagnostika

U príslušníkov kaukazskej rasy je prítomnosť pigmentových lézií na koži častá. V našej populácii môžeme pozorovať v priemere 15 pigmentových névov na tele jednotlivca. Väčšinou sa jedná o benígne lézie typu melanocytárnych névov, intradermálnych névov, junkčných névov, Spitzovej névov, škvrn cafe au lait. Iné lézie, ktoré môžu byť pigmentované, na prvý pohľad imitujú pigmentové névy alebo aj malígný melanóm (seborhoická a senilná keratóza, pigmentovaný bazalióm, pyogénny granulóm, Kaposiho sarkóm, dermatofibróm).

Základom diagnostiky je odobratie anamnézy. Údaj o postupnom raste, alebo zmene farby prípadne o regresii je veľmi dôležitý. Tak isto je dôležité odobrať sociálnu anamnézu, pracovné zaradenie alebo sa opýtať na prípadné časté dovolenky v exotických krajinách. Podozrenie máme ak sa objaví údaj o zmene tvaru, veľkosti (čo do plochy alebo výšky), farby (tmavšia alebo bledá), dôležitý je údaj spontánneho krvácania alebo tvorenia ulcerácií a krúst, prípade prítomnosť svrbenia. Skúsený diagnostik by mal vedieť vyjadriť suspexiu už pred biopsiou. Veľmi dôležitá je spätná väzba po histologizácii výsledkov. Chirurg by mal vždy oboznámiť odosielajúceho dermatológa s výsledkom histológie, či už pozitívnym alebo negatívnym. Len takto získa dermatológ dostatočné skúsenosti s diagnostikou malígneho melanómu, a on je v prvej línii v boji s týmto ochorením.

Dnes robí základnú diagnostiku malígneho melanómu onkodermatológ. Jedná sa o tak špecifické ochorenie, ktorého chirurgická liečba si vyžaduje dostatočnú radikalitu, že len skúsený onkodermatológ vie zodpovedne stanoviť diagnózu. Avšak diagnóza bez histologizácie je stále len suspexia. Pri diagnostike je nutné použiť dermatoskop, dnes sú na trhu už aj digitálne dermatoskopy, ktoré uľahčujú stanovenie pracovnej diagnózy. V prípade nejednoznačných lézií prichádza na rad komisia, ktorej zloženie varíruje od pracoviska ku pracovisku. Základné zloženie melanómovej komisie by malo byť: onkodermatológ, chirurg alebo plastický chirurg, onkológ a niekedy patológ.

K diagnostike malígneho melanómu dnes patrí vyšetrenie sentinelovej uzliny. Jej odobratie a histologizácia sa robí pri léziách hrubších ako 0,8 mm. Tento údaj nám presne určí histologické vyšetrenie primárnej lézie, kde patológ udá klasifikáciu podľa Breslawa (hrúbka

lézie v mm). Ak je tumor hrubší ako 0,8 mm, indikujeme biopsiu sentinelovej uzliny, ktorá je označená rádioizotopom (technécium-99), niektoré pracoviská kombinujú značenie rádioizotopom aj pigmentom (patent blue V). To znamená, že pri malých melanómoch sa sentinelova uzlina odoberá až po excízii primárneho ložiska. Oboratie sentinelovej uzliny nie je terapeutickým ale diagnostickým úkonom. Pomáha nám doplniť staging a gradeing tumoru a následne rozhodnúť o liečbe pacienta.

V diagnostike melanómu má v neskorších štádiách významné miesto CT a MRI vyšetrenie. Každý pacient by mal podstúpiť USG lymfatických uzlín a RTG pľúc. Zobrazovacie techniky slúžia na stanovenie štádia ochorenia a umožňujú sledovanie prípadných recidív alebo metastáz.



Obr. č. 17: Exulcerujúci malígny melanóm ramena

Klasifikácia malígneho melanómu

V štúdiách Clarka a spol. bolo klasifikované rozdelenie malígneho melanómu, ktoré akceptujeme do dnes (len k nemu pridávame ešte štvrtý bod). Klasifikácia podľa Clarka je: 1. lentigo maligna, 2. superficiálne šíriaci sa melanóm, 3. nodulárny melanóm, 4. akrolentiginózný melanóm (tento nebol v pôvodnej Clarkovej klasifikácii). Pre úplnosť je nutné pridať ešte zriedkavé formy malígneho melanómu: melanóm objavujúci sa v obrovskom kongenitálnom pilóznom pigmentovom néve, malígny blue névus (malígny Spitzovej névus), desmoplastický melanóm, amelanotický melanóm a melanóm bez primárneho ložiska, a na úplný koniec patrí melanóm, ktorý sa nedá klasifikovať, pretože jazvenie po predchádzajúcich liečbach to znemožňuje, alebo sa stratila vzorka.

Lentigo maligna melanoma

Je typické pre staršie vekové skupiny na slnku vystavených častiach tela. Vyskytuje sa najviac na tvári, kde tvorí až 50% všetkých melanómov hlavy a krku. Vytvára sa v roky pretrvávajúcej pigmentovej lézii (cirkumskriptná melanóza, Hutchinsonova peha, lentigo maligna). Dnes môžeme povedať, že lentigo maligna je prekancerózou lentigo maligna melanoma. Táto malígna afekcia je najmenej agresívna zo všetkých melanómov. V prípade invázie do dermis sa vytvárajú zmeny v pigmentácii a sú prítomné noduly na pred tým hladkom povrchu.

Superficiálne sa šíriaci melanóm (SSM – superficial spreading melanoma)

Je to najčastejšia forma malígneho melanómu (predstavuje 55-74% všetkých melanómov). Môže sa objaviť kdekoľvek na tele, pričom pacienti udávajú jeho výskyt v mieste pôvodného pigmentového névu. Je pre neho typický rast do plochy, zmeny farby (od ružovej až po hnedú a modrú). V neskorších štádiách sa pridružuje vertikálna zložka rastu s centrálnou ulceráciou.

Nodulárny melanóm

Tento typ melanómu sa objavuje kdekoľvek na tele, bez predchádzajúcej pigmentovej škvrny. Začína hneď vertikálnym rastom s vytváraním nodulu. Je relatívne zriedkavý, tvorí asi 10% všetkých melanómov. Farebne je menej rôznorodý (býva modročierny až šedý) ako SSM a je dobre ohraničený od okolitej kože. Ako rastie, vytvára polipoidný tvar.

Akro-lentiginózný melanóm

Tento melanóm sa vyskytuje na palmárnej a plantárnej koži a subunguálne. Tento typ melanómu sa podobá makroskopicky lentigo maligna melanómu, ale je prítomný v miestach, ktoré nie sú vystavené slnečnému žiareniu. Tento typ melanómu sa najčastejšie vyskytuje u pacientov s prirodzene pigmentovanou pokožkou, hoci nie je zriedkavý ani u kaukazskej rasy.

Neklasifikované melanómy

1. Malígný melanóm v obrovskom kongenitálnom pilóznom néve. Je to extrémne vzácny typ melanómu. Napriek tomu je to veľmi častý melanóm detského veku (asi v 40% prípadov detského melanómu). Nástup malignizácie je charakterizovaný tvorbou nodulov alebo ulcerácií. Vzhľadom na veľmi zlú prognózu tejto formy MM je vhodné preventívne odstránenie obrovského kongenitálneho pilózneho névu, ak je to z rekonštrukčného hľadiska možné.
2. Amelanotický melanóm je relatívne zriedkavá varianta, ktorá sa vyskytuje hlavne u žien a správa sa viac agresívne než ostatné typy. Zlá prognóza tohto typu MM je daná sčasti aj neskorou diagnózou, nakoľko tu chýba pigmentová zložka, ktorá by upozornila na malígný rast. Tento melanóm sa lieči ako ostatné formy.
3. Malígný blue névus je popísaný len vo veľmi málo raritných prípadoch. Pravdepodobne sa jedná o neoplastické zmeny v inak benígnej pigmentovej lézii modrého névu. Jeho priebeh je relatívne pomalý a sú popísané prípady dlhodobého prežívania aj s metastatickým postihnutím lymfatických uzlín.
4. Desmoplastický melanóm má odlišné patologické charakteristiky. Býva väčšinou veľký a nepigmentovaný. Jeho prognóza je zlá, pacienti umierajú na vzdialené metastázy.
5. Malígný melanóm neznámeho origa sa nedá klasifikovať podľa klinického nálezu. Jeho prvou prezentáciou sú metastázy v lymfatických uzlinách alebo vzdialených orgánoch. Často sa jedná o stavy po spontánnej regresii primárneho ložiska. Do tejto skupiny môžeme radiť aj melanómy, ktorým bolo primárne ložisko odstránené či už excíziou alebo kryoterapiou alebo rádioterapiou bez zistenia histologickej diagnózy primárneho procesu a diagnóza bola stanovená až na základe metastázy alebo recidívy.

Melanóm sa môže vyskytnúť aj na sliznici, v dúhovke oka, v mäkkých obaloch mozgu alebo v urogenitálnom trakte.

Histopatologická klasifikácia malígneho melanómu

V hodnotení a klasifikácii malígnych ochorení je veľmi dôležité histopatologické vyšetrenie. V prípade malígneho melanómu sa v retrospektívnych štúdiách sledovali jednotlivé parametre patologických náleзов a porovnávali sa vo vzťahu ku klinickému priebehu a dobe

prežívania. Sledovali sa primárne lézie a hodnotila sa hĺbka invázie, stupeň invázie, frekvencia mitóz, stupeň pleomorfizmu melanómových buniek, lymfocytárna reakcia okolo tumoru a prítomnosť ulcerácií. Z vykonaných štúdií nakoniec vyplynulo, že na prognózu pacienta a na liečbu majú vplyv v zásade len dve patologické charakteristiky, ktoré sa zaoberajú inváziou tumoru a hrúbkou tumoru.

V Clarkovej klasifikácii je malígný melanóm rozdelený do piatich stupňov

- I: malígne bunky sú len v epiderme nad bazálnou membránou. Tento stupeň sa nazýva melanoma in situ
- II: malígne bunky sú prítomné aj v papilárnej dermis, prerazili cez bazálnu membránu
- III: malígne bunky vyplnili papilárnu dermis a dostali sa do kontaktu s retikulárnou dermis, ktorú ale ešte neinvadovali
- IV: malígne bunky sú v retikulárnej dermis
- V: malígne bunky sú prítomné v subkutánnom tuku

Ďalšou, dnes dôležitejšou, patologickou klasifikáciou malígneho melanómu je klasifikácia podľa Breslowa. Informuje nás o hrúbke malígnej lézie v milimetroch. Breslow dokázal, že ak bola hrúbka MM menej ako 0,78 mm, tak bolo prežívanie pacientov 100%, hoci podľa Clarka boli niektoré lézie v štádiu III (čo by podľa Clarka znamenalo 32% mortalitu). A podľa dnešných kritérií sa opierame tiež o Breslowove číslo, keď pri hrúbkach nad 0,8 mm indikujeme biopsiu sentinelovej uzliny. Breslow číslo je dnes hlavným ukazovateľom prognózy pacienta a určuje nám aj terapeutické moduly malígneho melanómu.

Chirurgická liečba malígneho melanómu

Primárna liečba malígneho melanómu je chirurgická. Ostatné liečebné postupy (chemoterapia, imunoterapia, rádioterapia) sú určené ako adjuvancia alebo paliácia. Každý pacient s histologickou diagnózou malígneho melanómu je posudzovaný individuálne, podľa klinického aj histopatologického štádia. Pred rozhodnutím o definitívnej liečbe musí byť pacient vyšetrený s dokonalým odobratím anamnézy, musí mať laboratórne testy, RTG pľúc, USG regionálnych lymfatických uzlín, v prípade symptómov je nutné doplniť aj ostatné zobrazovacie metódy.

Keď máme k dispozícii výsledky vyšetrení môžeme pacienta zaklasifikovať do jednotlivých štádií ochorenia podľa AJCC 7. vydanie (American Joint Committee on Cancer), ktorá používa TNM klasifikáciu s mikrostageingom podľa Breslowa (tabuľka č. 3).

AJCC klasifikácia malígneho melanómu 7. vydanie

Klinické štádium	TNM	Breslow	Ulcerácie	Mitózy
Štádium 0	TisN0M0	melanóm in situ		
Štádium IA	T1aN0M0	≤1	nie	< 1/mm ²
Štádium IB	T1bN0M0	≤1	áno	alebo ≥1/mm ²
	T2aN0M0	1,01-2,0	nie	
Štádium IIA	T2bN0M0	1,01-2,0	áno	
	T3aN0M0	2,01-4,0	nie	
Štádium IIB	T3bN0M0	2,01-4,0	áno	
	T4aN0M0	viac ako 4,0	nie	
Štádium IIC	T4bN0M0	viac ako 4,0	áno	
Štádium III	všetkyT, ≥N1, M0			
Štádium IV	všetkyT, VšetkyN, M1			

Tab. č. 3

Z chirurgických liečebných postupov je na prvom mieste excízia primárneho ložiska. Excízia by mala byť vykonaná v celkovej anestéze, aby nedošlo k roztláčeniu malígnych buniek aplikáciou lokálneho anestetika. Ak sa však z dôvodov nesprávne stanovenej diagnózy vykoná excízia melanómu v lokálnej anestéze, je lege artis vykonať reexcíziu do 14 dní v celkovej anestéze. Tu však narážame na problém, keď definitívnu histológiu obdržíme nie skôr ako o 14 dní. Rozsah resekcie malígneho melanómu bol v minulosti minimálne 5 cm do zdravých okrajov. Posledné štúdie však preukázali, že rozširovanie okrajov nemá vplyv na dlhodobé prežívanie pacientov. Z hľadiska chirurgickej liečby je nutné brať do úvahy hrúbku tumoru podľa Breslawa a klinické štádiá. Pri melanóme in situ postačujú okraje 5 mm. Ak plánujeme excidovať léziu hrubú do 1 mm, chirurgické okraje by mali byť 1 cm. Pri melanómoch s hrúbkou do 4 mm sú doporučené okraje 2 cm. Melanómy s Breslow väčším ako 4mm by sa mali excidovať s okrajmi 3 cm. Širšie okraje pri hrubých léziách už nezabezpečia prevenciu voči lokálnej recidíve, pacientova prognóza skôr závisí od vzdialených metastáz. Tieto pravidlá môžu naraziť na rekonštrukčný problém v oblasti tváre. Okraje 3 cm do všetkých strán môžu viesť k výrazne mutilujúcim zákrokom na tvári. Ďalším problémom excízií na tvári je fakt, že žiadna z veľkých štúdií nezahŕňala melanómy tváre. Preto neexistuje dostatok vedeckých dôkazov, ktoré by podporovali pravidlá excízie melanómu na tvári. V posledných štúdiách boli na tvári použité okraje 1-2 cm s lokálnou rekurekciou 7-4,4%.

V Slovenskej praxi však pri plánovaní chirurgickej liečby narážame na základný problém. A to, že u nás sa nedoporučuje robiť biopsiu z ložiska malígneho melanómu pred definitívnou excíziou. Chirurg sa musí rozhodnúť o stratégii ešte pred tým ako dostane jednoznačný histologický výsledok aj s Breslow klasifikáciou. Preto je predoperačne nevyhnutná dobrá spolupráca s onkodermatológom. Keď máme stanovenú suspexiu z malígneho melanómu, môžeme sa pokúsiť o zhodnotenie lokálneho nálezu makroskopicky. Ak je predpoklad, že lézia nebude hrubšia ako 1 mm, naplánujeme okraje do 1 cm. Radšej by sme ale mali predpokladať, že Breslow je viac ako 1 mm a preto by okraje na trupe mali byť 2-3 cm a na tvári 1-2 cm. Do operačného nálezu treba presne zaznačiť šírku resekčného okraja, ktorú odmeriame centimetrom. Po obdržaní definitívnej histológie sa môže prehodnotiť chirurgický postup a v prípade nutnosti vykonať reexcízia. Na Slovensku existujú pracoviská, ktoré primárne po stanovení suspexie z malígneho melanómu vykonávajú v lokálnej anestéze excíziu s lemom 3 mm. Po obdržaní definitívnej histológie s jasnou klasifikáciou melanómu podľa Breslawa, Clarka a ostatných objektívnych histopatologických kritérií stanovia definitívny liečebný postup vrátane rozsahu resekcie a naplánovania sentinelovej uzliny alebo lymfadenektómie.

Hĺbka excízie je druhou najdiskutovanejšou otázkou pri chirurgickej liečbe primárneho melanómu. Podľa pôvodných doporučení bolo nutné excidovať spolu s podkožím aj hlbokú svalovú fasciu. Ale štúdie viacerých autorov ukázali, že zahrnutie svalovej fascie do excízie nemalo vplyv na percento lokálnej rekurekcie. Pri plánovaní hĺbky excízie je nutné brať do úvahy lokálne anatomické danosti. Pri melanóme na krku alebo na líci, kde je podkožie relatívne tenké a riedke, sa doporučuje zahrnúť do excízie aj superficiálny svalovoaponeurotický systém. Hoci tento postup skrýva v sebe isté obtiaže a možné komplikácie, je zrejme, že pacient môže benefitovať z tejto operácie. Naopak pri excíziách povrchových lézií na chrbte, kde je podkožie tuhé a hrubšie, je možné svalovú fasciu ponechať (samozrejme, že pri hrubom nodulárnom melanóme u chudého pacienta s riedkym podkožím budeme plánovať excíziu aj so svalovou fasciou).

Rekonštrukcia defektu po excízii malígneho melanómu môže a musí zahŕňať všetky modality. Od obyčajnej suture, cez podmínovanie okrajov, kožné transplantáty až po laloky. V žiadnom prípade by nám obava z uzatvorenia defektu nemala diktovať rozsah excízie. Ten je jasne daný charakteristikami a klasifikáciou tumoru. Preto špecifické lokality, kde predpokladáme problematickú rekonštrukciu, musia byť odoslané na pracovisko plastickej chirurgie, kde bude rekonštrukcia defektu po adekvátnej excízii možná.

Jednou zo špecifických lokalít pre chirurgický plán je ruka, noha a prsty. Akrolentiginózne melanóm a jeho liečba sa riadia podľa nasledovných kritérií. Breslow je menej ako 1 mm, postačuje excízia s okrajmi 1 cm. Ak je Breslow viac ako 1 mm musí byť excízia s okrajom 2 cm alebo by sa malo pristúpiť k amputácii (podrobnejšie vid tabuľka č. 4).

Liečba malígneho melanómu prstov ruky a nohy

Breslow	Dorzum prsta	Subunguálny MM	Akrolentiginózne MM
<1	Excízia okraj 1cm	hlboká excízia po kost' + kožný transplant	Excízia okraj 1 cm
>1	Excízia okraj 2 cm + sentinel LU	Amputácia distal phalangu + sentinel LU	Amputácia prsta + sentinel LU

Tab. č. 4

KARCINÓM MERKELOVÝCH BUNIEK

V papilárnej dermis, tesne pod bazálnou membránou, sa nachádzajú Merkelove bunky. Sú to neurosenzorické bunky kože majúce úlohu pri pociťovaní jemných dotykov. Z týchto buniek sa môže vyvinúť agresívna forma kožného karcinómu, ktorá postihuje najmä starých ľudí. Tento tumor skoro metastázuje do regionálnych lymfatických uzlín. V liečbe je prvou voľbou chirurgická excízia s exenteráciou regionálnych lymfatických uzlín. Rádioterapia sa používa ako paliácia.

ANGIOSARKÓM

Vychádza z buniek endotelu ciev. Môže mať formu hemangiosarkómu alebo lymfangiosarkómu. Jedná sa o ochorenie, ktoré môže byť spojené s dlhodobým lymfedémom končatín. Niektoré angiosarkómy vznikajú aj bez predchádzajúcej prítomnosti lymfedému. Liečba angiosarkómov je len chirurgická. Spočíva v radikálnej resekcii tumoru, čo môže byť problém, lebo makroskopické okraje tumoru sú o 2-3 cm menšie ako mikroskopický rozsah. Preto je niekedy nutná viacdobá operácia s vyčkaním na definitívne histologické závery. Zmrazený rez pri týchto malignitách nie je dostatočne priekazný. Iná ako chirurgická liečba má len paliatívny charakter.

DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS

Dermatofibrosarcoma protuberans sa považuje za malígnu formu fibrózneho histiocytómu. Je to tumor mezodermálneho pôvodu vychádzajúci z fibroblastov, fibrocytov a histiocytov. Má tendenciu prerastať do podkožného tuku a svalov, čo je príčinou lokálnych recidív. Metastázuje však zriedkavo. Jeho najčastejším miestom výskytu je trup a postihuje väčšinou mužov. Prejavuje sa tvorbou tuhých nodulov, ktoré sú pevne fixované ku koži. Rast tumoru môže byť pomalý, ale po rokoch sa zrýchli a tvoria sa početné noduly vytlačajúce kožu nad úroveň okolia. V mikroskopickom obraze je tumor vysoko vaskularizovaný a pripomína mlynské koleso, môžu byť prítomné oblasti myxoidnej degenerácie. Liečba je chirurgická, ale percento recidív je dosť vysoké (50%). Preto sa doporučuje, aby bola excízia dostatočne široká (aj 2-3 cm do zdravého okolia) a dostatočne hlboká so zavzatím svalovej fascie aj s povrchovou vrstvou svalu ležiaceho

pod tumorom. Vzhľadom na nutnosť rozsiahlych excízií sú pacienti odosielení po histologizácii ložiska na pracoviská plastickej chirurgie.

DUPUYTRENOVA KONTRAKTÚRA

Dupuytrenova choroba je ochorenie palmárnej aponeurózy, pri ktorom sa vytvárajú fibrotické uzly a pruhy, ktoré môžu v neskorších štádiách spôsobiť flekčné kontraktúry prstov. Uzly a pruhy Dupuytrenovej kontraktúry sú primárne uložené superficiálne od neurovaskulárnych a šľachových štruktúr dlane a prstov. Predĺženie kontrahovanej fascie na prsty môže spôsobiť závažné poruchy v zmysle flekčnej kontraktúry MCP a PIP kĺbov dlhých prstov a niekedy aj DIP kĺbov (postihnutie DIP kĺbov však býva veľkou zriedkavosťou).

Kontrahované fibrózne tkanivo v oblasti bazálnych a stredných článkov prstov často dislokuje digitálne nervocievne zväzky z ich typickej anatomickej lokalizácie a to býva zdrojom peroperačných a postoperačných problémov. Preto je poznanie normálnej anatómie ako aj patologických posunov a vplyvov pri Dupuytrenovej kontraktúre jedným zo základov úspešnej chirurgickej liečby.

Toto ochorenie prvýkrát popísal barón Guillaume Dupuytren (1777-1835) v roku 1831.

ETIOLÓGIA A PATOFYZIOLÓGIA

Doterajšie vedecké výskumy zatiaľ nedospeli k záverom ohľadom jednoznačnej etiológie vzniku Dupuytrenovej kontraktúry. Vo fyziológii ochorenia hrajú úlohu myofibroblasty, ktoré pri kultivácii in vitro reagujú na prostaglandínové stimuly. V postihnutej fascii sa dokázali zvýšené hladiny kolagénu typu I, hexosamínu a hydroxylyzínu. Nedokázali sa v nej však špecifické receptory na estrogény ani progesterón. Najskôr budú nutné ďalšie vedecké štúdie, aby sme odhalili presnú etiológiu a patofyziológiu tohto ochorenia. Histopatologické zmeny sú však prítomné v makroskopicky postihnutej ako aj v makroskopicky nepostihnutej časti palmárnej aponeurózy, to znamená, že po parciálnych extirpáciách bude ochorenie ďalej progredovať.

Otvorené poranenie ruky (hlavne hojace sa per secundam) môže urýchliť progres ochorenia. V žiadnom prípade sa však nedá považovať za etiologické agens. Štúdie porovnávajúce francúzskych baníkov a úradníkov ukázali, že nie je štatistický rozdiel v incidencii Dupuytrenovej kontraktúry medzi týmito skupinami. Preto sa dá povedať, že ani ťažká fyzická práca s napr. vibračnými mechanizmami nie je etiologickou príčinou vzniku tohto ochorenia.

Z histopatologického hľadiska sa zdá najvhodnejšia Luckova klasifikácia Dupuytrenovej kontraktúry na tri fázy: proliferatívna fáza (charakterizovaná bunkovou proliferáciou, bez jednoznačného usporiadania), involučná fáza (v nej sa fibroblasty ukladajú pozdĺž línií ťahu, teda v dlhej osi lúčov prstov) a reziduálna fáza (tkanivo kontraktúry je viac menej acelulárne a pripomína šľachu). Jednotlivé fázy sa v priebehu vývoja Dupuytrenovej kontraktúry navzájom prelínajú.

Podľa dnešných vedomostí môžeme Luckovu klasifikáciu zredukovať na dve štádiá alebo fázy (procesy) ktoré sa navzájom prelínajú. Tieto procesy sú proliferatívny a mechanický. Na začiatku ochorenia je proliferatívny proces s nezrelými fibroblastmi (mnohé z nich sú myofibroblasty). Myofibroblasty produkujú extracelulárnu matrix s predominantným obsahom kolagénu typ I a fibronektínu. Ďalej myofibroblasty produkujú laminín, kolagén IV a tenascín. Vo vzorkách z Dupuytrenovej kontraktúry sú dokázané tiež Langerhansove bunky a T a B lymfocyty. V tkanive postihnutom touto chorobou sú tiež prítomné zvýšené hladiny rastových faktorov, ktoré stimulujú fibroblasty; a to: interleukín1, TGF-beta1 a TGF-beta2 (transforming growth factor), EGF (epidermal growth factor), PDGF (platelet-derived growth factor), CTGF (connective tissue growth factor). Zatiaľ nie je jasné čo naštartuje proliferáciu fázu ochorenia. U pacientov s Dupuytrenovou chorobou sa dokázal rozdielny glykozaminoglykánový profil v nepostihnutých častiach palmárnej aponeurózy, čo môže viesť k predpokladu predispozície k tomuto ochoreniu.

Dedičná náchylnosť k Dupuytrenovej kontraktúre bola spojená s polymorfizmom génu ZF9. Je však veľmi pravdepodobné, že je asi nutné postihnúť viacerých génov.

Druhá (mechanická) fáza Dupuytrenovej choroby predstavuje stav, kedy celulárne elementy odpovedajú na mechanické stimuly. Počas tohto procesu sa spájajú mechanické vplyvy (tlak a ťah) s expresiou génov na celulárnej úrovni. Sily, ktoré pôsobia na bunky pomnožené v proliferatívnej fáze spôsobujú bunecnú migráciu a diferenciáciu a vplyvajú na produkciu matrix a iných proteínov. Fibroblasty odpovedajú nielen na chemické signály (rastové faktory a cytokíny), ale aj na mechanické stimuly. Zdá sa, že sa fibroblasty snažia usporiadať v smere ťahu. Mechanické napätie hrá dôležitú úlohu v tkanivách Dupuytrenovej kontraktúry. Keďže sa stále snažíme prsty extendovať, ťah na palmárne štruktúry je permanentný a pravdepodobne to môže urýchľovať priebeh ochorenia. Bolo dokázané, že TGF-beta1 v kombinácii s ťahom môže podporiť diferenciáciu fibroblastov na myofibroblasty. V Messinovej štúdii bolo dokázané, že extrémny ťah na prsty postihnuté Dupuytrenovou kontraktúrou môže mať za následok remodeláciu kontraktívneho tkaniva s predĺžením pruhov fascie a tým sa umožní extenzia prstov. Z biochemického hľadiska boli v tomto prípade pozorované zvýšené hladiny degradačných enzýmov, neutrálnej metaloproteinázy a kyslých katepsínov, plus bola prítomná neosyntéza kolagénu. A naopak, fasciotómia uvoľní ťah na kontraktívne tkanivo, čo má za následok zmäkčenie zvyšných makroskopických nodulov. Môžeme konštatovať, že ťah na dupuytrenove pruhy spôsobuje predĺženie kontrahovaných tkanív, a uvoľnenie ťahu (napr. punkčnou fasciotómiou) zasa spôsobí zmenšenie uzlov Dupuytrenovej choroby.

INCIDENCIA

Dupuytrenova kontraktúra sa vo zvýšenej incidencii vyskytuje v severnej Európe, u národov keltského pôvodu. Incidencia u Číňanov a černochoch je veľmi nízka. To môže poukazovať na niektoré dedičné faktory v etiológii ochorenia. V rámci Európy sa incidencia od severu smerom na juh znižuje. Preto niekedy hovoríme o chorobe Vikingov. V minulosti bolo toto ochorenie spájané s epilepsiou, alkoholizmom, diabetom a tuberkulózou. Pomer muži: ženy býva 7,5:1. Muži často trpia viac závažnými formami tohto ochorenia a dostávajú sa častejšie na operačnú sálu ako ženy. Malé percento pacientov má aj ďalšie lokalizácie Dupuytrenovej kontraktúry. Tu však hovoríme o samostatných nozologických jednotkách. Morbus Ledderhose (plantárna fibromatóza) bola popísaná nemeckým chirurgom Georgom Ledderhose v 1897 a postihuje plantárnu aponeurózu. V patologickoanatomickom obraze je zhodná s palmárnou formou fibromatózy. Ďalšou lokalitou, kde nachádzame hromadenie kolagénu so schopnosťou vytvárať kontraktúry je Morbus Peyronie alebo induratio penis plastica (IPP), toto ochorenia je už ale zastúpene napr. aj u Číňanov.

Priemerná incidencia Dupuytrenovej kontraktúry vo vyspelých západných štátoch je 1-3%. Ale sú tu výrazné geografické rozdiely. Incidencia v Austrálii, Francúzsku, Škótsku a Írsku je okolo 17%. Vekom však stúpa a v skupine šesťdesiat a viac ročných sa pohybuje nad 25%. Štúdia z Belgicka dokázala až 32% incidenciu akejkoľvek formy Dupuytrenovej kontraktúry v populácii nad päťdesiat rokov. Vekové zloženie pacientov je vo väčšine krajín od päťdesiateho roku života vyššie, hoci sú popísané prípady 10-15ročných detí s týmto ochorením.

ANATÓMIA

Ochorenie postihuje palmárnu aponeurózu, okrem povrchových transverzálnych ligament, ktoré nebývajú nikdy postihnuté. Na bazálnych článkoch dlhých prstov býva zhrubnutá a kontrahovaná pretendinózna fascia, Graysonovo ligamentum a ligamentá smerujúce do interfalangeálneho priestoru. Postihnutie týchto štruktúr vedie k tvorbe špirálovitého pruhu

kontraktúry okolo nervocievneho zväzku na báze prsta. Nervocievny zväzok môže byť vytlačený mediálne a superficiálne, čo je častou príčinou jeho poškodenia počas chirurgickej extirpácie dupuytrenovho pruhu na báze trojčlánkového prsta. Ak je ochorením postihnutá aj hlboká fascia, uložená pod nervocievny zväzok a nie je dokonale odstránená, bývajú recidívy kontraktúry častejšie práve pre ponechanie fibróznych pruhov. Dupuytrenova kontraktúra sa málokedy objaví na palci a v prvom medzyprstí. V tejto lokalite máva zriedka klinicky významné prejavy. Jedine postihnutie pretendinóznej fascie nad MCP kĺbom palca vedie k závažnej kontraktúre. Kontraktúra PIP kĺbov býva spôsobená digitálnou fasciou. Postihnutie DIP kĺbu je pri Dupuytrenovej kontraktúre tak zriedkavé, že niektorí autori popierajú jeho postihnutie úplne.

ŠTÁDIÁ A PRIEBEH OCHORENIA

Existuje niekoľko klasifikácií Dupuytrenovej kontraktúry. Jednoduché rozdelenie na dlaňovú formu, prstovú formu a dlaňovoprstovú formu sa používa v slovenskej praxi najviac. V dlaňovej forme sú zahrnuté patologické prejavy ako noduly a pruhy, ktoré sa obmedzujú len na dlaň a nie je dôležité, či už dochádza alebo ešte nedochádza ku kontraktúre fibróznych pruhov, lebo tieto spôsobujú len riasy na koži dlane. Čistá prstová forma je zriedkavá a obmedzuje sa len na fibrózne prejavy na volárnej strane prstov. V dlaňovoprstovej forme už sú evidentné pruhy, ktoré siahajú od dlane až po bazálne až stredné články prstov. Môže byť prítomná flekčná kontraktúra a nemusí.

Exaktnejšie je delenie Dupuytrenovej kontraktúry podľa Tubianu. Štádiá ochorenia sa stanovujú podľa stupňa flekčnej kontraktúry postihnutého prsta, pričom ak sú postihnuté viaceré kĺby jedného prsta, tak sa stupne deficitu do plnej extenzie jednoducho sčítajú. Pri postihnutí viacerých prstov berieme do úvahy prst s najťažším postihnutím. Podľa Tubianu rozoznávame štádiá N a N/1 a u ťažších prípadov štádiá 1 až 4. V štádiu N sú prítomné len uzly a pruhy, bez kontraktúry. V štádiu N/1 je prítomná klinicky nezávažná kontraktúra do 5 stupňov. Štádiá 1 až 4 sú kontraktúry väčšie ako 6 stupňov (rozdelenie vid' v tabuľke č. 5). Delenie štádií ochorenia podľa Tubianu má ešte jeden praktický význam, a to že nám jednotlivé štádiá indikujú druhy liečby kontraktúry (tabuľka č. 6).

Tubianova Klasifikácia Dupuytrenovej kontraktúry

Štádium	Kontraktúra v stupňoch	Prejav
N	0	uzly a pruhy
N/1	0-5	uzly a pruhy bez závažnej kontraktúry
1	6-45	
2	46-90	
3	91-135	
4	viac ako 136	

Tab. č. 5

Indikácie liečby Dupuytrenovej kontraktúry vo vzťahu k Tubianovej klasifikácii

Druh liečby	N	N/1	1	2	3	4
kolagenáza			++	++		
ihlová aponeurotómia		+	++	++	+	+
chirurgická aponeurektómia			+	++	++	++

+ relatívne indikovaná

++ indikovaná

Tab. č. 6

Priebeh ochorenia býva zdĺhavý a prípady keď kontraktúra prebehne od štádia N po štádium 4 za viac ako 15 rokov nie sú zriedkavosťou. V posledných štúdiách bol vyjadrený názor, že keď ochorenie postihne pacientov vo vyššom veku ako 70 rokov, tak často sa pacienti ani nedostavia na operáciu, lebo ochorenie postupuje veľmi pomaly. Platí tiež, že nebývajú postihnuté obe ruky súčasne. Priebeh ochorenia môže byť akcelerovaný otvorenou traumou ruky (hlavne hojacou sa per secundam), alebo aj užívaním niektorých liekov (glucosamin, chondroitin, phenobarbital). Ochorenie najskôr postihuje palmárnu časť aponeurózy a až neskôr sa šíri na prsty. Vždy vznikajú uzly a pruhy v dlani, ktoré rastú v lúčoch pod jednotlivými prstami. Pri Dupuytrenovej kontraktúre nikdy nevidíme fibrózne pruhy smerujúce priečne cez dľaň. Poradie postihnutia prstov je nasledovné: prstenník, malík, prostredník, ukazovák a palec. Palec býva pri Dupuytrenovej kontraktúre postihnutý najzriedkavejšie. Ochorenie začína na ulnárnej polovici dlane a až po niekoľkých rokoch sa rozšíri aj na radiálnu stranu pod III. a II. prst. V prípadoch keď ochorenie už vo svojom úvode postihuje palec alebo ulnárnu hranu ruky a malíčka, hovoríme o tzv. „malígnej forme“ Dupuytrenovej kontraktúry. V žiadnom prípade sa nejedná o malígne ochorenie. Mohli by sme nazvať túto formu „úpornou“, lebo je charakterizovaná rýchlym progresom, rýchlym rozvojom flekčných kontraktúr, masívnymi a hlboko siahajúcimi fibróznymi pruhmi a aj napriek radikálnej chirurgickej liečbe sú recidívy ochorenia veľmi časté.

INDIKÁCIE K LIEČBE

Dnes máme niekoľko modalít liečby Dupuytrenovej kontraktúry. Používa sa injekčná kolagenáza, ihlová aponeurotómia a chirurgická aponeurektómia (tabuľka č. 5). Rádioterapia ako liečebná modalita sa na Slovensku v tejto indikácii nepoužíva.

Kolagenáza má najlepšie výsledky v štádiu 1 a 2 Tubianovej klasifikácie, to je jej hlavná indikácia. Ihlová aponeurotómia má rovnaký indikačný záber, ale dá sa efektívne použiť aj v štádiách 3 a 4, kde ju skôr chápeme ako predoperačnú prípravu pred aponeurektómiou. Klasická chirurgická extirpácia palmárnej aponeurózy a/alebo digitálnych pruhov je indikovaná v štádiách 1-4. Základným kritériom na indikáciu akejkoľvek liečby je tzv. table test. Pri ňom položí pacient ruku dľaňou na stôl a keď je flekčná kontraktúra tak fixovaná, že sa nevie dotknúť dľaňou stola, tak môžeme pacienta plánovať na liečbu. Korekcia deformity a znovunastolenie funkcie ruky sú základnými cieľmi chirurgickej liečby Dupuytrenovej kontraktúry. To znamená, že hlavnou indikáciou k chirurgickej liečbe je porucha funkcie ruky. Jednoduchá prítomnosť väzivového uzla v dlani nie je indikáciou k chirurgickej liečbe.

Pacienti v štádiu N a N/1 nie sú väčšinou indikovaní na akúkoľvek liečbu. Okrem prípadov keď uzol alebo pruh v dlani spôsobujú vážne problémy. To bývajú len tri prípady: fibrózne tkanivo Dupuytrenovej kontraktúry spôsobuje svojou lokalizáciou nad pútkom A1 tenosynovitídu a digitus saltans. Druhým prípadom je, že pri tlaku na uzol alebo pruh dochádza k tlaku na digitálny nerv a tým prudkej bolesti v dlani alebo na prste. Posledným prípadom sú pacienti, ktorí za žiadnych okolností nechcú tolerovať prítomnosť uzlov v dlani. Vadia im pri podávaní rúk, pri uchopovaní predmetov alebo im vadia len pri pohľade alebo pohmate. V tomto prípade pacientov indikujeme na liečbu z psychologických príčin a aj preto, aby sa nestali obeťou neštandardných liečebných postupov.

Pri dlhodobej kontraktúre v PIP kĺbe dochádza ku kĺbnym zmenám v zmysle ankylózy. Mení sa chrupavka kĺbných plôch, stráca sa subchondrálna kosť, skracujú sa kolaterálne ligamentá a dochádza k adhéziiam dorzálneho extenzorového aparátu. K tomuto stavu sa najskôr dopracuje pacient po niekoľkých rokoch v štádiu 4, najmä ak je postihnutý malíček. Tu je indikovaná väčšinou amputácia malíčka v PIP kĺbe, lebo akékoľvek iné riešenia prinášajú len opakované recidívy ochorenia a pokusy o extenziu malíčka v PIP kĺbe končia opäť vo flekčnom postavení.

LIEČBA DUPUYTRENOVEJ KONTRAKTÚRY

Liečba Dupuytrenovej kontraktúry je komplexná. Okrem spomínaných troch možností (kolagenáza, ihlová aponeurotómia, chirurgická aponeurektómia) treba ešte myslieť na rehabilitáciu. Rehabilitácia ruky je neoddeliteľnou súčasťou liečebného plánu a uzatvára celú liečbu Dupuytrenovej kontraktúry.

Injekčná kolagenáza je najnovšou liečebnou možnosťou pre pacientov. Je indikovaná v štádiu 1 a 2 podľa Tubianovej klasifikácie a mala by byť obmedzená len na dlaňovú formu ochorenia. Pri aplikácii kolagenázy na prsty dochádza často ku komplikáciám, preto je táto lokalita rezervovaná len pre skúsených chirurgov ruky, ktorí majú súčasne aj skúsenosti s aplikáciou kolagenázy. Je to ambulantná liečba, ktorá pozostáva z dvoch fáz. Aplikácia kolagenázy do kontrahovaného pruhu v dlani je prvou fázou. Po toilette aplikujeme 10000j kolagenázy clostridium histolyticum do väzivového pruhu v dlani. Nikdy neaplikujeme do viacerých pruhov naraz. Po 24 hodinách prichádza pacient na druhé sedenie. Tu po toilette, ale už v lokálnej anestéze, ťahom na príslušný prst do extenzie pukneme fibrózny pruh a prst sa uvoľní do extenzie. Niektorým pacientom pukne pruh spontánne doma v noci. Výsledkom je hematóm a niekedy je možné pozorovať ruptúru kožného krytu, ktorá sa zhojí spontánne. Najzávažnejšie komplikácie po aplikácii kolagenázy vznikajú po priamom podaní lieku do šliach flexorov, nervov alebo ciev. Preto sa nedoporučuje začiatčikom aplikácia do oblasti prstov, kde je anatomia výrazne zmenená procesom Dupuytrenovej kontraktúry. Medzi mierne komplikácie patria pruritus, hematóm, začervenanie, opuch, bolestivosť a dočasné zväčšenie lymfatických uzlín.

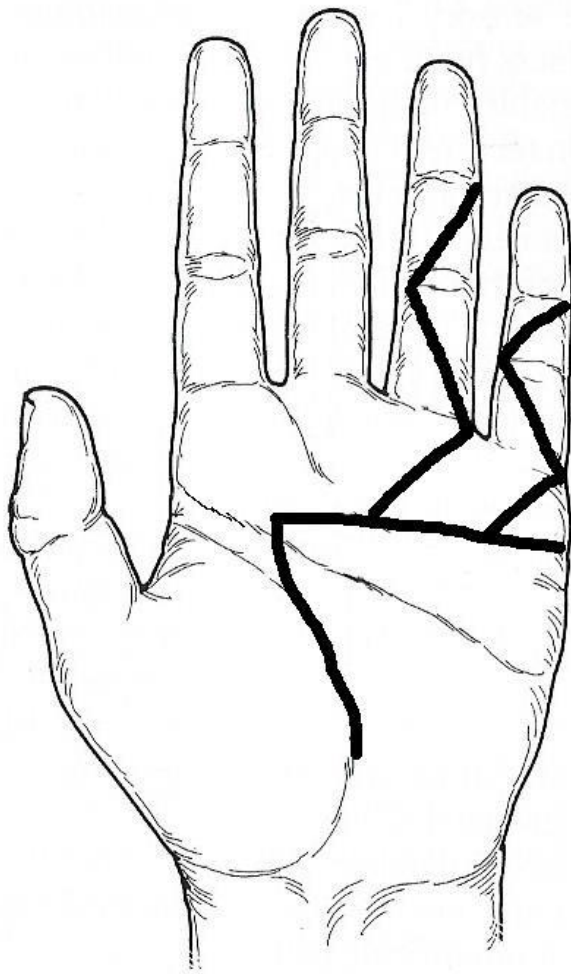
Ihlová aponeurotómia sa nazýva aj perkutánna ihlová fasciotómia. Je indikovaná najmä v štádiách 1 a 2 podľa Tubianu, kde bola predchodcom modernejšej liečby kolagenázou. Používa sa aj v štádiách 3 a 4, ale len ako predoperačná príprava pred aponeurektómiou na odľahčenie ťahu volárnych štruktúr, na vystretie prsta do extenzie, na uvoľnenie kožných rias v ktorých sa môže vyskytovať mykóza. PNF (percutaneous needle fasciotomy) sa používa už asi 20 rokov. Má za cieľ sfunkčniť flektované prsty ich vystretím za minimálnych rizík. Zárok sa vykonáva ambulantne po toilette v lokálnej anestéze. Používajú sa ostré ihly na preťatie alebo oslabenie fibróznych pruhov, ktoré sa následne ťahom prsta do extenzie pretrhnú za počutelného puknutia. Z komplikácií sú najčastejšie ruptúry kožného krytu, poškodenia digitálnych nervov, ďalej nasledujú menej časté: chronická bolesť, infekcia v mieste vpichu, hematómy, ruptúry flexorov. Ideálnym pacientom na tento druh liečby je starší pacient s výraznou komorbiditou s kontrahovaným fibróznym pruhom (najmä nad MCP kĺbom). V rozsiahlych štúdiách ihlovej aponeurotómie sa uvádza rekurencia lokálneho nálezu 58% v 3-ročnom sledovaní.

Vlastná chirurgická liečba Dupuytrenovej kontraktúry spočíva v extirpácii palmárnej aponeurózy a jej pruhov na postihnutých prstoch. Je indikovaná v štádiách 1 až 4 Tubianovej klasifikácie. Chirurgickú liečbu môžeme rozdeliť na parciálnu a totálnu aponeurektómiu. Pri parciálnej extirpácii odstraňujeme len makroskopicky postihnutú časť aponeurózy. Pri totálnej extirpácii odstraňujeme celú palmárnu aponeurózu (teda aj makroskopicky nepostihnutú). Obe metodiky majú svoje výhody aj nevýhody. Pri parciálnej extirpácii ponechávame časť aponeurózy v dlani a preto môžeme očakávať progresiu ochorenia a relatívne rýchlu rekurenciu. Vzhľadom na charakter ochorenia musíme okolie operačnej rany minimálne traumatizovať, kožné laloky minimálne podmínovať, lebo je dokázané, že trauma a hojenie per secundam urýchľujú ochorenie. Preto je veľmi dôležitá precízna operačná technika a technika fyziologického operovania, aby chirurgický zásah bol minimálny a neaktivoval ochorenie v ponechaných častiach palmárnej aponeurózy. Samozrejme, že po minimálnom zásahu je doba rekonvalescencie kratšia a aj komplikácie sú relatívne zriedkavejšie. Pri totálnej aponeurektómii odstraňujeme takmer celú palmárnu aponeurózu. Z anatomického hľadiska nie je možné odstrániť aponeurózu úplne, preto niektorí autori hovoria o subtotálnej aponeurektómii. Pri totálnej extirpácii môžeme očakávať recidívu ochorenia veľmi zriedkavo, ale doba rekonvalescencie je výrazne dlhšia.

Celková doba liečby pacienta po totálnej aponeurektómii aj s rehabilitáciou môže trvať až do 6 mesiacov. Samozrejme, že pri totálnom výkone stúpa aj riziko komplikácií.

Dermofasciektómia je najradikálnejšou operáciou Dupuytrenovej kontraktúry. Je rezervovaná pre prípady ťažkej kontraktúry, kde fibrózne pruhy prerastajú do kože dlane alebo prstov a nie je možné bezpečne odklopiť kožné laloky nad pruhmi kontraktúry bez toho, aby sme nepoškodili cievne zásobenie cez subdermálny plexus. Druhou indikáciou je taký rozsah vrstenia pruhov najmä do kože dlane, že bez resekcie kožného krytu by sme pacienta ochorenia nezbavili. Dermofasciektómia spočíva v resekcii pruhov kontraktúry aj s kožným krytom, do ktorého sú prerastené. Tento výkon je najčastejšie nutný v dlani. Po excízii kože sa miesto defektu kryje kožným transplantátom v plnej hrúbke. Výhodou tohto postupu je takmer úplná resekcia aponeurotických tkanív a výrazne nižšia incidencia recidívy ochorenia.

Na našom pracovisku uprednostňujeme totálnu aponeurektómiu. Pacient musí byť operovaný v turnikete (uľahčuje to preparáciu, skracaje dobu operácie, umožňuje precíznejšie chránenie nervocievnych zväzkov). Anestéza môže byť použitá lokálna, celková alebo blokáda brachiálneho plexu. Rez v dlani je v tvare písmena V so špicom orientovaným do prvého interdigitálneho priestoru, pričom špic písmena nesmie presahovať cez úroveň druhého interdigitálneho priestoru. Takto sa dvihne kožný lalok trojuholníkového tvaru s bázou ulnárne. Koža s podkožím sa oddeľia od palmárnej aponeurózy. Je dôležité zachovať nutričné perforátory, ktoré vstupujú do laloka na jeho ulnárnej báze z oblasti hypotenaru. Ak je nutné, odkrývajú sa aj fibrózne pruhy smerom na jednotlivé prsty zig-zag rezmi (obr. č. 18). Po odkrytí strechy nad pruhmi Dupuytrenovej kontraktúry sa pristupuje k samotnej extirpácii. Začíname od proximálneho konca smerom distálne. V mieste proximálnej dlane oddelíme aponeurózu od volárneho karpálneho ligamenta a dvíhame ju smerom k prstom, pričom ju extirpujeme vždy v pruhoch po jednotlivých lúčoch metakarpov. Tupým nástrojom si chránime a zatlačáme nervocievne zväzky. Pri preparácii fibróznych pruhov od úrovne bazálnych článkov prstov distálne postupujeme opatrne, nakoľko sa tu môžu vyskytovať dislokácie anatomických štruktúr patologickým procesom a v tejto lokalite sú najčastejšie poranenia digitálnych nervov. Niektorí chirurgovia úsek medzi priečnou incíziou v dlani a zig-zag incíziou na prstoch len podmiňujú. Pre lepší prehľad je vhodné kožu v tomto úseku incidovať, čím sa jednotlivé anatomické štruktúry vizualizujú. Niektorí autori doporučujú v oblasti bazálnych a stredných článkov prstov pri preparácii používať lupové okuliare. Po extirpácii dupuytrenových pruhov ešte skontrolujeme spodnú, subdermálnu, plochu kožného dľaňového laloka a odstránime zvyšky aponeurózy, ktoré by mohli byť zdrojom recidívy ochorenia (pozor na poškodenie subdermálneho plexu, ktoré by mohlo viesť k nekróze časti dermálneho laloka). Po uvoľnení turniketu precízne skontrolujeme hemostázu a s bipolárnou koagulačnou pinzetou zastavíme krvácanie. Do dlane pod kožný lalok vložíme redonov drén a suturujeme kožné incízie monofilamentným nevstrebateľným vláknom (prolen 5/0 alebo 4/0). Na rany položíme olejový tyl, vlhké krytie, medzi prsty suché krytie, do dlane dáme vatú a ruku obalíme vatou a zabandážujeme. Ruka má byť po operácii na závese, pacientovi tlmíme bolesti. Prvý preväz je väčšinou 48 hodín po operácii s vytiahnutím redonovej drenáže. Na tretí pooperačný deň má pacient vykonávať malé pohyby v MCP a IP kĺboch (samozrejme ak je priebeh hojenia nekomplikovaný). Stehy sa odstránia o 14 dní od operácie a pacient je odoslaný na rehabilitáciu. Pacienti s ľahkým postihnutím môžu byť operovaní formou jednoduchovej chirurgie, ale závažné postihnutia, kde očakávame poruchy cievneho zásobenia, alebo možné dehiscencie z prílišnej extenzie kontrahovaných štruktúr, by mali byť liečené formou hospitalizácie po dobu aspoň 5 dní.



Obr. č. 18: Základné rezy pri operácii Dupuytrenovej kontraktúry

Rehabilitačná liečba prichádza do úvahy po zhojení operačných rán. Spočíva v polohovaní ruky, masážach, vyklepávaní, vo vodných procedúrach, používa sa biolampa, soft LASER, magnet, pasívne rozcvičovanie drobných kĺbov ruky a aj nácvik aktívnej hybnosti. Pri rehabilitácii je niekedy nutné použiť aj redresné dlahovanie, ak je tendencia k opätovnej flekčnej kontraktúre. Rehabilitácia po totálnej aponeurektómii môže trvať aj 6 mesiacov, kým sa dosiahne plne funkčný stav operovanej ruky.

KOMPLIKÁCIE

Medzi skoré komplikácie chirurgickej liečby Dupuytrenovej kontraktúry patria: hematóm, infekcia, poranenie digitálneho nervu alebo cievy, nekróza kožného krytu, prolongovaný edém ruky. Celkový výskyt komplikácií sa udáva v 19% prípadov. Výskyt algodystrofického syndrómu po operácii Dupuytrenovej kontraktúry vôbec nie je nízky, predstavuje 10%. Preto treba naň myslieť a už pri prvých príznakoch terapeuticky zakročiť. Pacientom treba adekvátne tlmiť bolesť pri rehabilitácii, netreba rehabilitáciu zakazovať, musia sa vyhýbať dlhému styku s vodou, nesmú striedať prudko teploty v okolí ruky, je nutné zahájiť antiedematóznou terapiu a opatrnú vazodilatačnú terapiu, veľmi dôležité je polohovanie ruky ako antiedematózny manéver.

ZÁVER

Dupuytrenova kontraktúra je stále v záujme nielen chirurgov ale aj základného výskumu. Je to komplexné ochorenie, ktorého podstatu ešte nevieme plne odhaliť. Preto je veľmi dôležité mať pri plánovaní liečby na mysli posledné vedecké poznatky o tomto ochorení a brať na zreteľ rodinnú anamnézu pacienta jeho pridružené ochorenia, pracovné zaradenie a nároky na civilný život. Berúc do úvahy toto všetko budeme môcť pacientovi navrhnúť a vysvetliť adekvátne terapiu s minimalizovaním možných rizík.

REPLANTÁCIA

Prvá úspešná replantácia bola publikovaná v 1962 roku Maltom a McKhannom, úroveň amputácie bola v ramene. Neskôr Komatsu a Tamai vykonali prvú úspešnú replantáciu prstov v 1968 roku. Následne sa po celom svete rozbehli replantácie v mnohých replantačných centrách. Najčastejšími replantovanými časťami bývajú horná končatina (hlavne ruka a prsty), skalp, ušnica, penis a dolná končatina. V počte prípadov stále vedú replantácie hornej končatiny. Replantačná operačná technika sa dnes už natoľko zdokonalila, že v prípade replantácií prstov niektoré pracoviská publikujú viac ako 90% úspešnosť. Je treba ale podotknúť, že sa jedná o prísne indikované prípady, kde je vysoký predpoklad dobrého výsledku. Všeobecne platí, že pri replantáciách v oblasti hornej končatiny je priemerná úspešnosť počítaná z veľkého množstva pracovísk okolo 70%. V posledných 20 rokoch sa snaha mikrochirurgov zameriava okrem prežívania replantovanej ruky aj na jej funkčnosť. Pri replantáciách už nejde len o obyčajnú revaskularizáciu amputovaných tkanív, ale kladie sa dôraz na rekonštrukciu všetkých anatomických štruktúr. Dnes sa hodnotia výsledky replantácií v oblasti hornej končatiny podľa výsledného funkčného efektu a nie len podľa počtu vitálnych prstov.

VÝBER PACIENTA, INDIKÁCIE A KONTRAINDIKÁCIE

Pri indikovaní replantácie je veľmi dôležité mať stanovené jasné kritériá. Tieto kritériá musia brať do úvahy reálne šance na úspech a musia brať do úvahy potenciálne riziká dlhej operácie. Všetky pre a proti musia byť dokonale zvažované a prediskutované v odbornom prostredí ale častokrát aj s pacientom. Najlepšie je, keď odosielajúci lekár telefonicky informuje replantačného chirurga o stave pacienta. Treba zohľadniť lokálny nález ale aj celkový stav pacienta. Mechanizmus úrazu hrá veľkú úlohu v rozhodovacom procese.

Absolútne kontraindikácie

Pridružené poranenia sú jednou z absolútnych kontraindikácií k replantácii. Veľmi často sa vyskytujú spolu s amputáciou hornej končatiny v ramene. Niekedy sa stane, že je pacient transportovaný unáhle do replantačného centra, lebo amputácia v ramene psychologicky zabráni zdravotníkov v diagnostike ostatných poranení. Polytraumatizmus je kontraindikáciou k replantácii. Najprv treba pacienta stabilizovať a ošetriť vitálne poranenia, replantácia v týchto prípadoch neprichádza do úvahy.

Výrazné poškodenie amputovanej končatiny je ďalšou kontraindikáciou. Jedná sa najmä o etážové poranenie, či už prstov alebo celej hornej končatiny. Taktiež rozsiahla skalpácia kože a podkožia na amputáte alebo pahýli je kontraindikáciou. Extrémne pomliaždenie tkanív vedie po prípadnej revaskularizácii k strate končatiny vo vysokom percente prípadov. Pomliaždenie tkanív sa dá najlepšie hodnotiť po vyšetrení amputátu, v prípade nejasností je možné spraviť RTG snímky, kde nám početné fraktúry signalizujú rozsah pomliaždenia.

Hronické ochorenia, ktoré sú kontraindikáciou k prolongovanej operácii sú samozrejme kontraindikáciou k replantácii. Keďže väčšina replantácií sa robí v celkovej anestéze, je treba mať na zreteli anestéziologické riziko operácie trvajúcej 4-12 hodín. Toto riziko treba prediskutovať s anestéziológom a internistom.

Relatívne kontraindikácie

Amputácia jedného prsta je v našich podmienkach relatívnou kontraindikáciou k replantácii. Funkčné výsledky replantácie jedného trojčlánkového prsta v úrovni bazálneho článku sú mizerné. Ak sú palec a ostatné prsty nepoškodené a plne funkčné, tak jeden

replantovaný prst nikdy nedosiahne ich úroveň pohyblivosti a citlivosti. Po replantáciách jedného trojčlánkového prsta sa často stáva, že pacient príde rok po operácii a žiada amputáciu prsta, lebo mu zavádza. Tieto prípady však treba posudzovať veľmi individuálne. Ak sa jedná o amputáciu jedného prsta distálne od úponu šľachy hlbokého flexora, tak je tu istá šanca na dostatočný funkčný efekt. Ak bude prst funkčný, tak ho pacient začne používať. Preto prípady amputácií jedného prsta sú len relatívnou kontraindikáciou. Je nutné s pacientom prediskutovať možnosti liečby, dobu rekonvalescencie a reálne funkčné výsledky. Mnoho pacientov odmietne replantáciu jedného prsta, lebo liečba po egalizácii trvá 2-4 týždne, ale po replantácii trvá rok a funkčný výsledok nie je dostačujúci. Naopak niektorí pacienti (najmä) ženy trvajú na replantácii hoci jedného prsta. Detské replantácie sú ale indikované vždy a vždy je indikovaná aj replantácia palca. Palec ako jediný opozitný prst voči dlhým prstom je nenahraditeľný pre funkciu ruky. Replantácie palca mávajú takmer vždy veľmi dobré funkčné výsledky.

Vek pacienta samozrejme hrá úlohu pri rozhodovaní o replantácii. Starší ľudia nebývajú primárne odmietnutí, ale je treba brať do úvahy ich pridružené ochorenia a anestéziologické riziko. U starších ľudí je schopnosť regenerácie nižšia a keď prirátame náchylnosť na stuhnutie nepoškodených prstov pri dlhodobej imobilizácii ruky, tak sme pri indikovaní replantácie opatrní a postupujeme veľmi individuálne. Dnes je veľmi ťažké určiť vekovú hranicu replantácie, všetko závisí od celkového stavu pacienta.

Detskí pacienti sú na replantáciu indikovaní takmer vždy. Dieťa zvláda dlhodobú celkovú anestézu relatívne dobre a z perspektívneho hľadiska je u detí replantácia indikovaná veľmi často. Hoci, detský pacient má svoje špecifiká aj v tejto oblasti. Jedným z nich je nespolupráca pri rehabilitácii replantovanej končatiny, a tým nutnosť sekundárnych operácií vo forme tenolýz a artrolýz.

Avulzné poranenie je jednou z najčastejších relatívnych kontraindikácií. Avulzia ako príčina amputácie má niekoľko úskalí. Je prítomný defekt kože a podkožia, ktorý sa dá riešiť kožným transplantátom. Závažnejšie sú však avulzie na úrovni cievneho riečiska, periférnych nervov a šliach a svalových brušiek. Úroveň poranenia ciev a nervov pri tomto druhu amputácie nekorešponduje s úrovňou amputácie skeletu a kože. Cievny aj nervový sú mechanizmom amputácie poranené na mikroskopickej báze ďaleko od viditeľnej lézie, šľachy sú vytrhnuté zo svalových brušiek. Replantácie avulzných poranení majú veľmi chabé výsledky čo do prežívania replantátu alebo čo sa týka funkčného výsledku pohybov a citlivosti končatiny. Pri avulzných poraneniach preto používame širokú resekciu anatomických štruktúr a následne používame autológne transplantáty (najčastejšie cievne).

Dlhodobá teplá ischémia. Je všeobecne známe, že ischémia amputovaných častí nemá trvať viac ako 6 hodín. V prípade teplej ischémie, ktorá trvá viac ako 6 hodín je výsledok replantácie nulový, prípadne môžeme pozorovať reperfúzný syndróm (ak amputát obsahuje veľké množstvo svalov). Po šiestich hodinách teplej ischémie dochádza v svaloch k ireverzibilným zmenám. Ak sa v takomto prípade obnoví cirkulácia do amputátu, dôjde k reperfúznemu syndrómu končatiny, vyplavia sa metabolity rhabdomyolýzy z poškodených svalov do krvného obehu pacienta aj so všetkými následkami, najmä s nefrotoxicitou.

Ostatné tkanivá nie sú tak náchylné na ischémiu, napr šľachy, nervy, koža a kosti odolávajú ischémiu až 12 hodín. V prípade adekvátneho chladenia vieme tento čas aj predĺžiť.

Extrémna kontaminácia amputátu alebo pahýľa. Táto raritná kontraindikácia vzniká ak je nemožné odstrániť znečistenie z amputačných plôch. Býva to najčastejšie olej alebo ropa.

Predchádzajúce poranenia alebo operácie môžu zanechať poškodenie na úrovni digitálnych nervocievnych zväzkov. Po pokuse o replantáciu sa krvný prietok nemusí obnoviť, alebo sa cievy nemusia ani pri replantácii identifikovať. Údaj o predchádzajúcej traume prsta

alebo ruky často pacienti nespomenú a až po neúspešnom pokuse o replantáciu sa dopátrame úplne anamnézy.

Psychiatrické ochorenie pacienta. Niekedy sa stretávame s amputáciou, ktorú si pacient spôsobí sám na základe akútnej exacerbácie jeho psychiatrického ochorenia. V týchto prípadoch postupujeme veľmi individuálne a v spolupráci s psychiatrami a anezéziológmi.

Absolútne indikácie k replantácii

Det'ský pacient. Pri deťoch relatívne kontraindikácie väčšinou neberieme do úvahy. A to hlavne preto, že výsledky primárnych rekonštrukcií sú u detí veľmi dobré. Dieťa má dostatok času na rehabilitáciu aj sekundárne procedúry. U dieťaťa nevieme určiť jeho budúce povolanie, čo keď bude v budúcnosti potrebovať všetky prsty? V neposlednom rade je treba zdôrazniť, že správne replantovaná končatina u detí aj rastie.

Amputácia palca je absolútnou indikáciou k replantácii. To čo platí pre jeden amputovaný trojčlánkový prst, neplatí pre palec. Palec je nenahraditeľnou časťou ruky. V prípade palca sa vždy pokúšame o replantáciu. A aj keď po replantácii ostane palec nepohyblivý v interphalangeálnom kĺbe, jeho funkčnosť je takmer 100%, za podmienky zachovania MCP alebo CMC kĺbu.

Amputácia viacerých prstov je tiež absolútnou indikáciou. Ak sa jedná o amputáciu troch a viac prstov, vždy je treba pokúsiť sa o replantáciu. Minimálne funkčná ruka pozostáva z palca a aspoň dvoch prstov. To treba mať na zreteli, hoci čelíme avulznej amputácii alebo etážovitej amputácii napríklad všetkých prstov ruky. Niekedy nie je nutné zachovať pôvodné umiestnenie prstov, môžeme napláňovať heterotopickú replantáciu s rekonštrukciou najviac dôležitých prstov.

TRANSPORT

Po telefonickej konzultácii môže byť pacient transportovaný do najbližšieho replantačného centra. Počas transportu treba mať na zreteli:

1. Správny management iných poranení a chorôb pacienta.
2. Zastavenie krvácania. Postačuje tlakový obväz. V prípade väčších krvácaní je nutné, buď naloženie ligatúry na cievne kmene, alebo by mal mať pacient škrtidlo na ramene. Podľa posledných doporučení záchranárov je použitie škrtidla diskutabilné. Ale to len preto, že nesprávne aplikované škrtidlo často spôsobovalo sekundárne poškodenia. Na hornej končatine musí byť škrtidlo naložené na ramene a má sa po 60 minútach uvoľniť za účelom perfúzie distálnych tkanív. Po asi 15 minútovej perfúzii je treba škrtidlo naložiť opäť, ale nie na to isté miesto, aby nedošlo k tlakovej nekróze v mieste naloženia škrtidla. Vždy je nutné zapísať čas naloženia škrtidla.
3. Zaistenie venózneho linky a v prípade nutnosti hradenie strát objemu cirkulujúcej krvi.
4. Adekvátne analgéza.
5. ATB krytie, najvhodnejšie je i.v. podávanie cefalosporínov.
6. Kvalifikovaný doprovod pacienta.

Transport amputátu má taktiež niekoľko pravidiel:

1. Opláchnutie amputátu fyziologickým roztokom, odstránenie najväčších nečistôt z ranovej plochy.
2. Transport amputátu za podmienok studenej ischémie (+4 stupne Celsia). Amputát môžeme a nemusíme zabaliť do sterilnej gázy, ktorá môže byť vlhká od fyziologického roztoku (vlhká, nie mokrá). Amputát je treba dať do igelitového vrečka a dobre vodotesne zabaliť. Potom môžeme sáčok ponoriť do zmesi voda : ľad v pomere 2:1. Táto zmes má požadovanú teplotu.

Pozor na podchladenie amputátu, napríklad zavrtaním do ľadu, alebo priložením zmrznutých chladiacich vrecúšok. Ak amputát zmrzne, dôjde v ňom na bunkovej úrovni k ireverzibilným zmenám a replantácia je kontraindikovaná.

PRÍPRAVA PRED OPERÁCIOU

Odobratie anamnézy od pacienta je veľmi dôležité. Zaujíma sa o ochorenia pacienta jeho medikácie a alergie. Taktiež je dôležité povolanie pacienta a jeho abúzy, najmä fajčenie. Výsledky replantácií u fajčiarov sú horšie. Dôležité je vedieť aj mechanizmus úrazu, prípadné znečistenia alebo kontaminácia rany. To všetko nám pomôže pri plánovaní operačného postupu, pri indikovaní antibiotík. Typ poranenia je veľmi dôležitý. Najnepriaznivejšie sú avulzie (tu predpokladáme použitie venózných transplantátov na preklenutie defektov ciev). Pri hladkých rezných alebo sečných ranách predpokladáme najmenej komplikácií a technických ťažkostí. Pri poranení cirkulárkou so širokými zubami si naplánujeme extenzívnejšie skrátenie skeletu, lebo predpokladáme relatívny nedostatok mäkkých tkanív. Je nutné pacienta dôkladne fyzikálne vyšetriť, či nemá iné pridružené poranenia, ktoré by mohli replantáciu kontraindikovať. Zistíme u pacienta chronické choroby, ktoré by mohli byť taktiež kontraindikáciou k dlhodobému operačnému zákroku.

Pacientovi odoberieme základné predoperačné vyšetrenia: KO, INR, R, gly, krea, AST, ALT, Bi, Na, K, stanovíme krvnú skupinu a objednáme minimálne dve erymasy (ak sa jedná o vysokú amputáciu, tak viac – podľa aktuálneho KO). Pacient musí mať EKG a tlakový monitoring, oxygenometer a zaistenú adekvátnu venóznú linku. Pacientovi zavedieme močový permanentný katéter (väčšinou až v celkovej anestéze). Je vhodné meranie telesnej teploty kontinuálne, niekedy anesteziológ uprednostňuje invazívne meranie krvného tlaku. Je vhodné pacientovi spraviť interné predoperačné vyšetrenie.

Replantácie všeobecne vykonávame v celkovej anestéze, nakoľko sa jedná o niekoľkohodinové zákroky. V prípade replantácie jedného alebo maximálne dvoch prstov sa replantácia dá spraviť v blokade plexus brachialis. Ale na dobu robenia mikroanastomóz je vhodné pacienta uspať, lebo aj malé pohyby pacienta sú pod mikroskopom nežiadúce. Na rameno pacienta naložíme turniket, ktorý sa insufluje v prípade nutnosti.

PRÍPRAVA AMPUTÁTU

V niektorých prípadoch je nutné vykonať RTG snímok amputátu. Najmä ak je podozrenie na ťažké pomliaždenie s mnohopočetnými fraktúrami amputátu, čo by kontraindikovalo replantáciu.

Skrátenie skeletu je dôležité z hľadiska mäkkých štruktúr. Po úraze dochádza ku kontrakcii mäkkých štruktúr, čo má za následok ich relatívny nedostatok a pri sutúre by boli nervy, cievy, šľachy a koža pod ťahom. Preto plánujeme skrátenie skeletu, čo zabezpečí rekonštrukciu mäkkých štruktúr bez ťahu alebo bez použitia transplantátov. Skrátenie skeletu vykonávame luerovými kliešťami alebo vibračnou pílkou. V prípade amputácie cez MCP, PIP alebo DIP kĺby volíme artrodézu znesením artikulačných plôch (na oboch koncoch). Naplánujeme vhodnú ostesyntézu. Na články prstov a metakarpy Kirschner fixáciu. Na predlaktie a karpus môžeme naplánovať hrubé Kirschner dráty, externý fixátor alebo kompresívne dlažky. Po rozhodnutí o type osteosyntézy naložíme osteosyntetický materiál na skelet amputátu, aby už bola syntéza kostí predpripravená (najčastejšie „napicháme“ jednotlivé prsty na Kirschnerove dráty).

Skontrolovať treba mäkké štruktúry a pripraviť ich na rekonštrukciu. Je nutné identifikovať volárne artérie a digitálne nervy, dorzálne veny, šľachy flexorov a extenzorov. Ak je to nutné spravia sa kožné incízie, väčšinou nad priebehom nervocievnych zväzkov za účelom

ich lepšej identifikácie. Na pahýle digitálnych nervov naložíme označujúce stehy z Prolen 6/0, tie nám uľahčia hľadanie, keď vykonáme osteosyntézu a mäkké tkanivá k sebe dosadnú. Šľachy na amputáte spravidla nie je nutné označovať, lebo tie sa dobre zviditeľnia pri flexii a extenzii prstov.

PRÍPRAVA PAHÝĽA

Na pahýli postupujeme rovnako ako na amputáte. Identifikujeme si skelet, cievy, nervy, šľachy a posúdime dostatok kožného krytu. Veľmi často je nutné skrátiť skelet aj na pahýli. Ostatné štruktúry a ich ošetrenie podliehajú rovnakým zásadám ako už bolo popísané vyššie. Príprava šliach je trochu odlišnejšia: identifikujeme flexory aj extenzory a na šľachy naložíme slučky prolén 3/0 stehov podľa Kesslera alebo Bunnela a stehy ponecháme aj s ihlou na každej šľache. Po osteosyntéze tak vieme šľachy ťahom za vlákna dostať do úrovne amputácie. Extenzory nie je nutné takto predpripraviť, lebo tieto nebývajú kontrahované proximálne.

Cievy a nervy na pahýli taktiež identifikujeme. Ale artérie musíme prepláchnuť a odstrániť z nich koagulum, prípadne ich skrátiť o zónu pomliaždenia. Na artérii naložíme mikroklemy. Digitálne nervy označíme prolén 6/0. Zrevidujeme aj dorzálne vény a po ich preplachu naložíme mikroklemy.



Obr. č. 19: Viacprstová replantácia v dlani

SAMOTNÁ REPLANTÁCIA

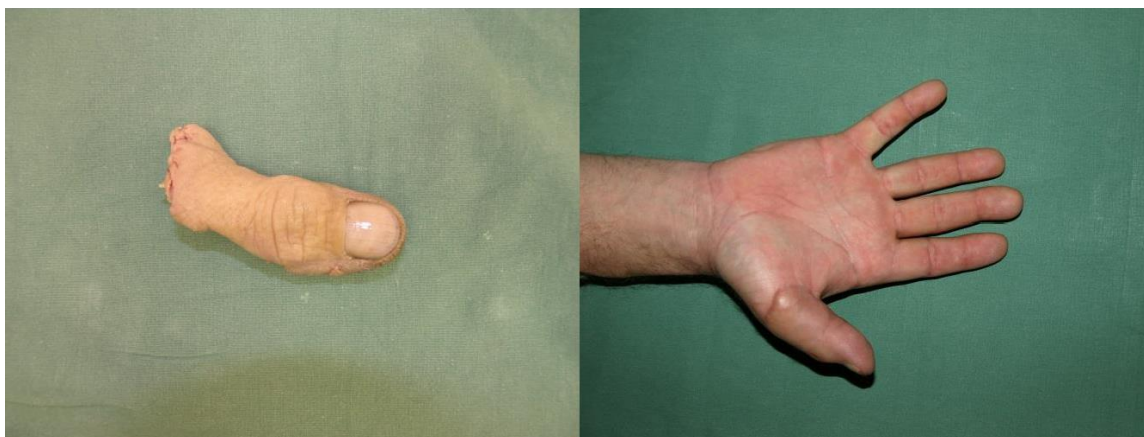
Keď sú pahýľ a amputát pripravené, potrebné štruktúry označené, pristupujeme k replantácii. Turniket je naložený na ramene pre prípad, že by sme potrebovali kontrolovať výrazné krvácanie. Turniket insuflujeme len v niektorých prípadoch a na limitovaný čas maximálne 90 minút.

Počas replantácie postupujeme prísne podľa nasledovných pravidiel. Naprv fixujeme skelet. Osteosyntéza musí byť stabilná ale aj rýchlo aplikovateľná, aby sme skrátili čas teplej ischémie amputátu. Na metakarpy a phalagy používame Kirschnerove drôty. Tieto máme už „napichnuté“ na amputáte, takže ich veľmi jednoducho aplikujeme do proximálnych častí. Na fixáciu humeru, rádiusu a ulny môžeme použiť kompresívne dlahy alebo externý fixátor. Karpus môžeme zastabilizovať dvoma krížom uloženými Kirschner drôtmami. Pri dostatočnom skrátení skeletu v predpríprave sadnú mäkké tkanivá tesne k sebe a nie je nutné použiť transplantáty (cievne, nervové, kožné).

Potom sa vykoná sutúra flexorov. Povrchové flexory dlhých prstov extirpujeme, dávame prednosť rekonštrukcii len hlbokých flexorov (ak je úroveň amputácie dľaň a prsty). Keďže sme si v predpríprave naložili proximálne časti stehov do pahýľov flexorov, teraz už len stačí

povyťahnuť šľachy z fibróznych kanálov, prsty napoložovať do flexie a oba konce šliach sa môžu adaptovať bez ťahu. V prípade amputácie v zápästí alebo predlaktí sutúrujeme všetky flexory, aj flexory karpu. Potom sutúrujeme extenzory. Sutúra šliach dodá spojeniu amputát-pahýľ väčšiu stabilitu. Šľachy suturujeme nevstrebateľným monofilamentným vláknom.

V tejto fáze prechádzame do mikrochirurgickej časti replantácie. Rekonštruujeme cievne zásobenie amputátu za pomoci operačného mikroskopu a mikroinštrumentária. Pod mikroskopom najprv revidujeme artérie. Ak je to nutné resekujeme pomliaždené konce ciev, preplachujeme ich heparínom s 1% mesocainom. Na proximálnych koncoch artérií sú naložené mikroklemy. Po overení si dostatočnosti prítoku z centra vykonávame mikroanastomózu artérií end-to-end. Po našití arteriálnych anastomóz uvoľňujeme mikroklemy a vpúšťame do amputátu arteriálnu krv. Ruku otáčame dorzálnou stranou hore. Sledujeme vitalitu distálnych častí amputátu a identifikujeme náplň dorzálnych vén amputátu. Na dorze prstov, ruky alebo predlaktia sa nachádza niekoľko vén. Na anastomózu si vyberáme tie, ktoré sa najviac plnia a sutúrujeme ich ent-to-end ku korešpondujúcim vénam na dorze pahýľa. Opäť kontrolujeme prietok cez anastomózy a kontrolujeme vitalitu a prekrvenie periférie amputátu. V tejto fáze replantácie môžu nastať určité krvné straty z otvorených kolaterál najmä na dorze amputátu, preto je dôležité skontrolovať krvný obraz a hemokoagulačné parametre a v prípade nutnosti hradiť straty.



Obr. č. 20: Replantácia palca je absolútnou indikáciou, výsledky bývajú excelentné

Potom revidujeme už označené digitálne nervy a pod mikroskopom vykonávame mikrokoaptáciu periférnych nervov. Vzhľadom na to, že je krvný prietok amputátom obnovený a tkanivá sú vo fáze hyperémie, je mikroneurosutúra niekedy technicky náročnejšia. Preto je nutné si konce nervov dôkladne označiť v úvodnej prípravnej fáze.

Po opätovnej kontrole prekrvenia periférie amputátu môžeme pristúpiť k uzavretiu kožného defektu. Nakladáme len kožné prolénové stehy (prolen 4/0), ktoré sú nakladané riedko. Ak je prítomný ťah na kožnú sutúru, môže to spôsobiť tlak na cievne anastomózy, ktoré by mohli o niekoľko hodín trombotizovať. Preto niekedy musíme použiť kožné transplantáty, najčastejšie zrezané zo stehna.

Na záver operácie operatér sám robí alebo dohliada na zaviazanie končatiny. Používame olejový tyl, vlhké krytia, suché krytia a veľa vaty. Obväzy musia byť voľné a dostatočne hrubé, aby nasali prípadnú krv a tlmili tlak vzniknutý naložením elastických obväzov. Na ruku sa naloží nakoniec ešte Krammerova dlaha vo forme písmena omega, čím sa vytvorí slučka nad rukou a prstami, ktorá chráni prsty pred utlačením alebo zavadením. Ruka sa dá prostredníctvom slučky a obväzu zavesiť na infúzny stojan pri posteli pacienta a tak sa dá celá končatina polohovať.



Obr. č. 21: Subtotálna amputácia so zachovaným kožným mostíkom volárne. Funkčný výsledok po 1,5 roku

POOPERAČNÁ STAROSTLIVOSŤ

Po replantácii je zakázané fajčiť. Pri fajčení vzniká periférna vazokonstrikcia hlavne v oblasti prstov. To môže spôsobiť spomalenie prietoku cez mikroanastomózy a ich trombotizáciu. Pacientom povoľujeme fajčenie 3 mesiace po replantácii.

Pacientovi podávame venózne ATB, podľa charakteru úrazu. Najčastejšie trojkombináciu (cefazolin, gentamycin, metronidazol). Ako prevencia trombózy mikroanastomóz sa používa buď venózny heparín v dávke 20000 U/24hod i.v., alebo je možné podávať LMWH v tromboprotetickú dávku. Po 14 dňoch od replantácie heparín vymeníme za kyselinu acetylsalicylovú v dávke 100mg raz denne, pričom liečba beží 48 hodín súbežne.

V tesnom pooperačnom období je dôležité sledovať pacienta aj replantovanú končatinu. Pacient je monitorovaný á 1 hodinu (tlak krvi, pulz, vedomie, diuréza, oxygenácia). Je veľmi dôležité sledovať replantovanú končatinu. Pozorujeme náplň brušiek prstov a kapilárny návrat. Sleduje sa teplota prstov, či už pohmatom, alebo ultrafialovým teplomerom. Akékoľvek zmeny do bledej nedokrvenej, alebo fialovej venostatickej farby sú podozrivé. Prvý manéver pri problémoch je zmena polohy končatiny, uvoľnenie obväzov. Niekedy stačí ruku vystrieť v lakti a zlepši sa venózna drenáž. V prípade pretrvávajúcich či už arteriálnych alebo venózných problémov je indikovaná okamžitá revízia cievnych mikroanastomóz.

ZÁVER

Na Slovensku máme niekoľko replantačných centier, ktoré poskytujú 24-hodinový servis pacientom. Sú to pracoviská plastickej chirurgie v Bratislave, Banskej Bystrici a v Košiciach. V Košiciach zabezpečuje replantačný servis aj Klinika traumatológie. Je pravda, že od januára 2018 zabezpečujú 24-hodinový replantačný servis už len Kliniky plastickej chirurgie v Bratislave a Banskej Bystrici ako jediné pracoviská na Slovensku. Všetky tieto pracoviská majú technické a personálne možnosti na zabezpečenie replantácií. Hoci treba povedať, že v dnešnej dobe nie je vôbec jednoduché zabezpečiť kvalitne vyškolený personál na tak vysokošpecializované a náročné operačné výkony.

Replantácia je akútna operácia, ktorá má svoje špecifiká, indikácie a kontraindikácie. Cieľom tohto operačného postupu je nielen revaskularizácia amputovanej časti ľudského tela, ale aj rekonštrukcia všetkých funkcií najmä amputovanej ruky. Preto treba pacientovi zdôrazniť, že celý proces liečby bude trvať minimálne rok. Budú nutné aj sekundárne operácie a bude nutná dlhodobá a intenzívna rehabilitácia. Výsledky replantácií, ak sú indikované a vykonané správne a ak je pooperačná liečba pacienta adekvátne, bývajú veľmi dobré a množstvo pacientov sa dokáže vrátiť do civilného a pracovného života.

ZOZNAM OBRÁZKOV, TABULIEK A GRAFOV

Obrázky

Obr. č. 1	Transplantáty v plnej hrúbke kože (Wolfeho)	21
Obr. č. 2	Transpozičný lalok	25
Obr. č. 3	Radiálny lalok predlaktia, tesne po vypreparovaní, pripravený na transfer	25
Obr. č. 4	Jejunálny lalok	27
Obr. č. 5	Posuvný lalok	28
Obr. č. 6	Posuvný lalok s Burowovými trojuholníkmi	28
Obr. č. 7	Limbergov lalok	29
Obr. č. 8	Rotačný lalok	30
Obr. č. 9	Interpoláčny lalok	30
Obr. č. 10	Rozdelenie svalových lalokov podľa Mathesa	31
Obr. č. 11	Svalový lalok m gastrocnemius	32
Obr. č. 12	Mathesova klasifikácia fasciokutánnach lalokov	33
Obr. č. 13	DIEP lalok s vypreparovaným perforátorom z art. epigastrica inferior profunda ...	34
Obr. č. 15	Rekonštrukcia prsníka po ablácii voľným DIEP lalokom	35
Obr. č. 16	Veľký exulcerovaný spinocelulárny karcinóm chrbta	43
Obr. č. 17	Exulcerujúci malígny melanóm ramena	46
Obr. č. 18	Základné rezy pri operácii Dupuytrenovej kontraktúry	58
Obr. č. 19	Viacprstová replantácia v dlani	64
Obr. č. 20	Replantácia palca je absolútnou indikáciou, výsledky bývajú excelentné	65
Obr. č. 21	Subtotálna amputácia so zachovaným kožným mostíkom volárne	66

Tabuľky

Tab. č. 1	Cytokíny, ktoré sa podieľajú na procesoch hojenia rany	17
Tab. č. 2	Rozdelenie lalokov podľa zloženia	26
Tab. č. 3	AJCC klasifikácia malígneho melanómu	48
Tab. č. 4	Liečba malígneho melanómu prstov ruky a nohy	50
Tab. č. 5	Tubianova Klasifikácia Dupuytrenovej kontraktúry	54
Tab. č. 6	Indikácie liečby Dupuytrenovej kontraktúry vo vzťahu k Tubianovej klasifikácii ..	54

Grafy

Graf č. 1	Hojenie rán v časovej súslednosti s prelínaním jednotlivých fáz	18
-----------	---	----

LITERATÚRA

1. AHLEN, K. a RUBIN, K. Platelet-derived growth factor-BB stimulates synthesis of the integrin alpha2-subunit in human diploid fibroblasts. *Exp Cell Res.* 1994, vol. 215, no. 2, s. 347-253. ISSN 0014-4827.
2. BAKOŠ, P., BAKOŠ, E., MLÁDEK, D., TORIŠKOVÁ, N. a ZAMBOJ, Z. Moderný prístup v chirurgickej liečbe malígneho melanómu. *Slovenská chirurgia.* 2005, roč. 2, č. 6, s. 4-7. ISSN 1336-5975.
3. BALCH, C. M., SOONG, S. J., SMITH, T. J., ROSS, M.I., URIST, M.M., KARAKOUSIS, C.P., TEMPLE, W.J., MIHM, M.C., BARNHILL, R.L., JEWELL, W.R., WANEBO, H.J. a DESMOND, R. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1-4 mm melanomas. *Ann Sur Oncol.* 2001, vol. 8, no. 2, s. 101-108. ISSN 1068-9265.
4. BAXTER, C. R. Immunologic reactions in chronic wounds. *Am J Surg.* 1994, vol. 167, no. 1A, s. 12S-14S. ISSN 0002-9610.
5. BRESLOW, A. Thickness, cross – sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg.* 1970, vol. 172, no. 5, s. 902-908. ISSN 0003-4932.
6. CAVANI, A., ZAMBRUNO, G., MARCONI, A., MANCA, V., MARCHETTI, M. a GIANNETTI, A. Distinctive integrin expression in the newly formed epidermis during wound healing in humans. *J Invest Dermatol.* 1993, vol. 101, no. 4, s. 600-604. ISSN 0022-202X.
7. CLARCK, W.H., Jr. A classification of malignant melanoma in men correlated with histogenesis and biologic behavior. In: *Advances in biology of the skin.* The pigmentary system, vol. VIII. New York: Pergamon Press, 1967, s. 621-647.
8. FELDMAN, G., ROZEN, N. a RUBIN, G. Dupuytren's Contracture: Current Treatment Methods. *Isr Med Assoc J.* 2017, vol. 19, no. 10, s. 648-650. ISSN 1565-1088.
9. FOLKMAN, J. a SHING, T. Angiogenesis. *J Biol Chem.* 1992, vol. 267, no. 16, s. 10931-10934. ISSN 0021-9258.
10. SMITH, J.W. a ASTON, S.J. (eds.). *Grabb and Smith's Plastic Surgery.* 4th ed. Boston: Little, Brown, 1991. xxi, 1439 s. ISBN 0-316-79901-7.
11. GREEN, D.P. *Operative Hand Surgery.* 3rd ed. New York: Churchill, 1993. 2 volumes. ISBN 0-443-08803-9.
12. HEBDA, P.A., KLINGBEIL, C.K., ABRAHAM, J.A. a FIDDES, J.C. Basic fibroblast growth factor stimulation of epidermal wound healing in pigs. *J Invest Derm.* 1990, vol. 95, no. 6, s. 626-631. ISSN 0022-202X.
13. HOVIUS, S.E.R. a ZHOU, C. Advances in Minimally Invasive Treatment of Dupuytren Disease. *Hand Clin.* 2018, vol. 34, no. 3, s. 417-426. ISSN 0749-0712.

14. HUBNER, G., BRAUCHLE, M., SMOLA, H., MADLENER, M., FÄSSLER, R. a WERNER, S. Differential regulation of pro-inflammatory cytokines during wound healing in normal and glucocorticoid-treated mice. *Cytokine*. 1996, vol. 8, no. 7, s. 548-556. ISSN 1043-4666.
15. HUSEIN-ELAHMED, H. Sclerodermiform basal cell carcinoma: how much can we rely on dermatoscopy to differentiate from non-aggressive basal cell carcinomas? Analysis of 1256 cases. *An Bras Dermatol*. 2018, vol. 93, no. 2, s. 229-232. ISSN 0365-0596.
16. JOHNSON, D.E. a WILLIAMS, L.T. Structural and functional diversity in the FGF receptor multigene family. *Adv Cancer Res*. 1993, vol. 60, s. 1-41. ISSN 0065-230X.
17. KOCH, A.E., POLVERINI, P.J., KUNKEL, S.L., Harlow, L.A., DIPIETRO, L.A., ELNER, V.M., ELNER, S.G. a STRIETER, R.M. Interleukin-8 as a macrophage-derived mediator of angiogenesis. *Science*. 1992, vol. 258, no. 5089, s. 1798-1801. ISSN 0036-8075.
18. LAWRENCE, W.T. Physiology of the acute wound healing. *Clin Plast Surg*. 1998, vol. 25, no. 3, s. 321-340. ISSN 0094-1298.
19. MATHES, J.S. a NAHAI, F. *Reconstructive Surgery: Principles, Anatomy, and Technique*. New York: Churchill Livingstone, 1997. 2 vols. ISBN 0-443-07981-1.
20. MASSAGUE, J. The TGF-13 family of growth and differentiation factors. *Cell*. 1987, vol. 49, no. 4, s. 437-438. ISSN 0092-8674.
21. MIYAZONO, K., ICHIJO, H. a HELDIN, C.H. Transforming growth factor-beta: latent forms, binding proteins and receptors. *Growth Factors*. 1993, vol. 8, no. 1, s. 11-22. ISSN 0897-7194.
22. NISSLEY, P. a LOPAZYNSKI, W. Insulin-like growth factor receptors. *Growth Factors*. 1991, vol. 5, no. 1, s. 29-43. ISSN 0897-7194.
23. POLVERINI, P.J., COLTRAN, R.S., GIMBRONE, M.A., Jr. a UNANUE, E.R. Activated macrophages induce vascular proliferation. *Nature*. 1977, vol. 269, no. 5631, s. 804-806. ISSN 0028-0836.
24. SHAH, M., FOREMAN, D.M. a FERGUSON, M.W.J. Neutralising antibody to TGF- β 1,2 reduces cutaneous scarring in adult rodents. *J Cell Science*. 1994, vol. 107, Pt 5, s. 1137-1157. ISSN 0021-9533.
25. SIM, F.H., TAYLOR, W.F. a PITCHARD, D.J. a SOULE, E.H. Lymphadenectomy in the management of stage I melanoma: a prospective randomized study. *Mayo Clin Proc*. 1986, vol. 61, no. 9, s. 697-705. ISSN 0025-6196.
26. SRMEŇOVÁ, V. a MINÁRIKOVÁ, E. *Maligny melanóm kože*. Martin: Osveta, c2005. 78 s. ISBN 80-8063-177-8.
27. THOMAS, J.M., NEWTON-BISHOP, J., A'HERN, R., COOMBES, G., TIMMONS, M., EVANS, J., COOK, M., THEAKER, J., FALLOWFIELD, M., O'NEILL, T., RUKA, W., BLISS, J.M. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med*. 2004, vol. 350, no. 8, s. 757-766. ISSN 0028-4793.

28. TODD, R., DONOFF, B.R., CHIANG, T., CHOU, M.Y., ELOVIC, A., GALLAGHER, G.T. a WONG, D.T. The eosinophil as a cellular source of transforming growth factor alpha in healing cutaneous wounds. *Am J Pathol.* 1991, vol. 138, no. 6, s. 1307-1313. ISSN 0002-9440.
29. TUBIANA, R., ed. *The Hand.* Philadelphia: W.B. Saunders, 1988, Volumes I-III.
30. UEDA, K., AKAMATSU, J., SUGITA, N., NURI, T. a OTSUKI, Y. Malar Reconstruction with Anterior Bilobed Cheek Flap. *Plast Reconstr Surg Glob Open* [online]. 2018, vol. 6, no. 4, s. e1725. [cit. 2018-08-20]. ISSN 2169-7574. Dostupnost²: doi: 10.1097/GOX.0000000000001725
31. ZHOU, C., HOVIUS, S.E.R., PIETERS, A.J., SLIJPER, H.P., FEITZ, R. a SELLES, R.W. Comparative Effectiveness of Needle Aponeurotomy and Collagenase Injection for Dupuytren's Contracture: A Multicenter Study. *Plast Reconstr Surg Glob Open* [online]. 2017, vol. 5, no. 9, s. e1425. [cit. 2018-08-20]. ISSN 2169-7574. Dostupnost²: doi: 10.1097/GOX.0000000000001425
32. WHITMAN, E.D. Surgical margins in melanoma. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2003, vol. 11, no. 1, s. 87-91. ISSN 1064-7406.
33. WYSOCKI, A.B. a GRINNELL, F. Fibronectin profiles in normal and chronic wound fluid. *Lab Invest.* 1990, vol. 63, no. 6, s. 825-831. ISSN 0023-6837.