

Benigní chondromy průdušnice u krajty královské (*Python regius*)

J. HNÍZDO,¹ O. HES,² V. HONSA,³ L. GRÉGOVÁ¹

¹Animal Clinic-Veterinární klinika, Praha

²Oddělení speciální diagnostiky ŠPAÚ, Plzeň

³Veterinární klinika Zodiacus, Plzeň

SOUHRN

Hnízdo J., Hes O., Honsa V., Grégrová L. **Benigní chondromy průdušnice u krajty královské (*Python regius*)**. Veterinární klinika 2007;4:123-127.

Článek představuje dva případy krajty královských, prezentovaných kvůli akutní dušnosti. Klinickým vyšetřením a pomocí zobrazovacích technik byla v prvním případě diagnostikována parciální obstrukce četnými intratracheálními masami. Útvary bylo možno zobrazit v laterolaterální projekci rentgenologicky a pomocí následující tracheoskopie. Ve druhém případě byla diagnóza potvrzena až post mortem. U obou hadů byla z různých důvodů provedena eutanázie. Histologicky se v obou případech jednalo o benigní chondromy. Jsou diskutovány dosud dokumentované případy chondromů krajty. Podrobně se text věnuje patologii obstruktivních onemocnění dýchacích cest u hadů.

SUMMARY

Hnízdo J., Hes O., Honsa V., Grégrová L. **Benign tracheal chondromas in the ball python (*Python regius*)**. Veterinární klinika 2007;4:123-127.

The paper describes two cases of ball pythons presented due to acute respiratory distress. In the first case, with clinical examination, radiology and endoscopy the diagnosis of partial obstruction of multiple intratracheal masses was confirmed. Here it was possible to visualize the masses on laterolateral X-Rays and with tracheoscopy. The endoscopic examination of the lower airways was without any relevant pathological finding. In the second case the final diagnosis was confirmed by necropsy. In both cases euthanasia was performed for to different reasons. In both snakes the masses were histologically described as benign chondromas. The following discussion is presenting all up to date documented cases of chondromas in ball pythons in the literature. The text deals in detail with the pathology of obstructive respiratory diseases in snakes.

Tumory průdušnice jsou všeobecně u plazů považovány za vzácné. U plazů nacházíme v recentní literatuře popisy pouze několika případů obstrukce průdušnice způsobené intratracheálním benigním chondromem, a to výhradně u krajty královských (*Python regius*).¹⁻⁴ Všechny tyto dosud popsané případy pocházely z chovů v USA. Následující kazuistika popisuje podrobně dva případy krajty královských, u kterých byly diagnostikovány benigní chondromy průdušnice. V jednom případě jde o velice neobvyklou multifokální lézi, navíc byly dva chondromy stopkaté, což je velmi neobvyklý morfologický rys.

Klinický případ č. 1

Anamnéza: V září 2006 byla na pracoviště prvního autora referována asi dvouletá krajta královská (*P. regius*), samice, o celkové délce těla 82 cm, hmotnosti 900 g, kvůli akutní, progresivní dušnosti. Zvíře bylo chováno samostatně od roku 2005 zkušeným chovatelem v optimálních mikroklimatických podmínkách. Had byl zakoupen jako mládě u obchodníka, jednalo se o import z faremního odchovu z Ghany. Dosud byl

had zcela bez obtíží, teprve v posledních třech dnech byla majitelem pozorována prohlubující se dyspnoe.

Klinické vyšetření: Celkový výživný stav hada byl dobrý. Krajta vykazovala masivně ztíženou inspiraci s otevřenou tlamou (obr. 1). Respirační námaha vedla opakovaně k opisto-



Obr. 1 – Dyspnoický pacient č. 1

tonu a tonickým záchvatům. Had se přitom zvláště v kraniální třetině těla přetáčel do dorzální polohy či stácel do spirály. Proprioceptické reakce byly fyziologické. Sliznice v dutině ústní byly hladké, vlhké bez nálepů, mírně cyanotické. V dutině ústní a ústí glottis nebyly prokázány krváceniny, eroze či hleny. Při manipulaci s krajtou došlo po několika minutách jednorázově k vyvrhnutí velkého množství bílé pěny. Nebylo možné jednoznačně určit, zda had pěnu regurgitoval, nebo zda došlo k expulzi hlenu z dýchacích cest. Kloakální měřená teplota byla při vyšetření 29,5 °C, přesto vykazovala krajta výraznou bradykardii (12 tepů/min, měřeno pomocí dopplerovského ultrazvukového průtokového detektoru).

Diferenciální diagnózy: obstrukce horních dýchacích cest (hlen, absces, neoplazie, cizí těleso atd.), iatrogenní poranění trachey, pneumonie (aspirační, bakteriální, mykotická, verminózní), kardiogenní edém plic, retroviróvá infekce (Inclusion Body Disease – IBD), paramyxovirová infekce, jiné zánětlivé změny CNS (bakteriální, protozoální, mykotické), intoxikace, trauma, neoplazie a krvácení do CNS.

Rentgenologické a ultrasonografické vyšetření: Rentgenologické vyšetření nesedovaného hada v dorzoventrální pozici nevykazovalo nápadné patologie v oblasti dýchacích cest. Laterolaterální rentgenologické vyšetření horních a dolních dýchacích cest bylo předběžně odloženo na následující vyšetření v sedaci.

Po ultrasonografickém vyšetření srdce v B-modu pomocí lineární sondy (10MHz) bylo vysloveno podezření na hypertrofii ventrikulární stěny. V perikardu byla prokázána volná tekutina.

Kardiocentézou bylo pomocí heparinizované inzulinové injekční stříkačky odebráno 0,5 ml krve na **hematologické vyšetření**, kde byla zjištěna absolutní lymfocytóza a monocytóza (tab. 1).

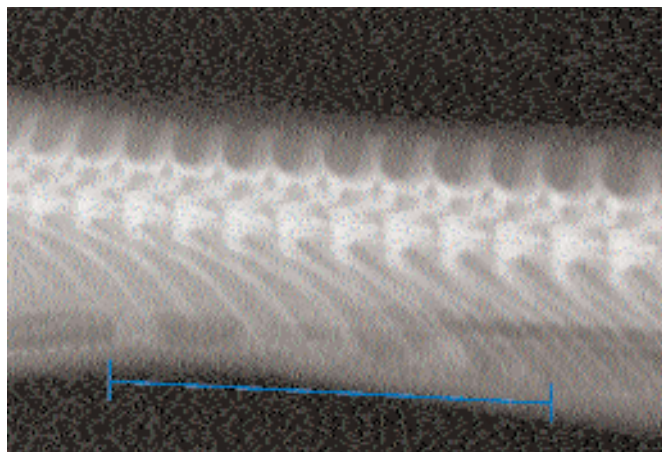
Po premedikaci butorfanolem (0,4 mg/kg i. m.) byl pacient uveden do hluboké sedace ketaminem (10 mg/kg i. m.). RTG

Tab. 1 – Hematologické hodnoty krajty č. 1 a referenční hodnoty pro Python regius5 v závorkách

Leukocyty	16,5 x 10 ⁹ /l (7,9 – 16,4 x 10 ⁹ /l)
Erytrocyty	0,45 x 10 ¹² /l (0,3 – 1,3 x 10 ¹² /l)
Heterofilní granulocyty	41,1 % (56 – 67 %)
Lymfocyty	53,4 % (7 – 21 %)
Monocyty	5,5 % (0 – 1 %)
Eozinofilní granulocyty	0 % (0 – 2 %)
Bazofilní granulocyty	0 % (0 – 2 %)

vyšetřením v sedaci byly v laterolaterální projekci v lumen průdušnice v úseku 4,5 cm prokázány mnohočetné radiodenzní nodulární léze různé velikosti (2 – 4 mm), vzdálené zhruba 4 cm kaudálně od ústí glottis (obr. 2). Další luminální zástin byl registrován v kaudální polovině průdušnice. Dále byla zjištěna mírná kardiomegalie spojená s dorzálním odtlačením průdušnice. Plicní vaky byly rentgenologicky bez patologického nálezu.

Celková anestezie byla prohloubena v inhalační komoře (isofluran a O₂). Endoskopie průdušnice byla následně provedena nejdříve retrográdně (1,9 mm Hopkins Optika 30°). Zde byla prokázána téměř úplná obstrukce lumen průdušnice bělošedou masou a malým množstvím čirého hlenu (obr. 3). Respirace byla možná pouze drobným ventrolaterálním



Obr. 2 – RTG nález, mnohočetné radiodenzní útvary v průdušnici



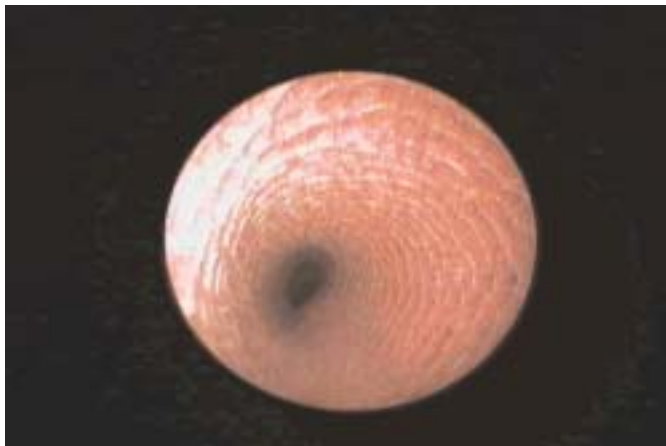
Obr. 3 – Retrográdní tracheoskopie: obstrukce lumen průdušnice tumorem



Obr. 4 – Tracheoskopie detail: malý otvor mezi stěnou průdušnice a chondrem umožňující respiraci

otvorem mezi stěnou průdušnice a novotvarem (obr. 4). Další pasáž endoskopu tímto malým otvorem nebyla možná. S ohledem na průměr průdušnice nebylo ani možné zavedení dalších nástrojů pro extrakci útvaru.

Následně byla provedena intubace pacienta močovým katétreem pro kocoury, který bylo možné zavést přes místo obstrukce. Dále byla prováděna manuální řízená ventilace pacienta 3% směsí isofluranu a kyslíku rychlostí 3 dechy za minutu.



Obr. 5 – Endoskopie plíce, stejný pacient: bez patologického nálezu



Obr. 6 – Náhled do levé plíce a kaudální průdušnice

Had byl polohován v levé boční poloze. Po standardní přípravě operačního pole byla v místě asi 40 % celkové délky těla provedena bodová incize ve ventrolaterální části stěny coleomu. Pozičními stehy (Vicryl 4-0 USP) byla fixována stěna vzdušného vaku a po jeho penetraci byl následně zaveden sterilní Hopkins teleskop (2,7 mm, 30°) v pracovní pochvě (Storz Veterinary Instrumentations). Optika byla dále posunuta do respirační části pravé plíce. Průběžně byla prováděna opatrná insuflace plíce vzduchem.

Lumen plíce vykazovalo suchý, fyziologicky prokrvený povrch bez hromadění hlenů či nálezu jiných patologických změn (obr. 5). Náhled do levé plíce (obr. 6) byl možný jen velice omezeně do její kraniální části, ani zde ovšem nebyly shledány odchylky od normy. Následně provedenou antegrádní endoskopií průdušnice byla prokázána luminálně menší akumulace hlenu.

Majiteli byla telefonicky sdělena suspektní diagnóza mnohočetného neoplastického onemocnění průdušnice. Možnost resekce postižených úseků orgánu a následná anastomóza průdušnice byla majitelem s ohledem na náklady na nejasnou prognózu zamítnuta. Následně byla provedena intra operativně eutanázie aplikací T61 (1 ml pro toto intrakardiálně).

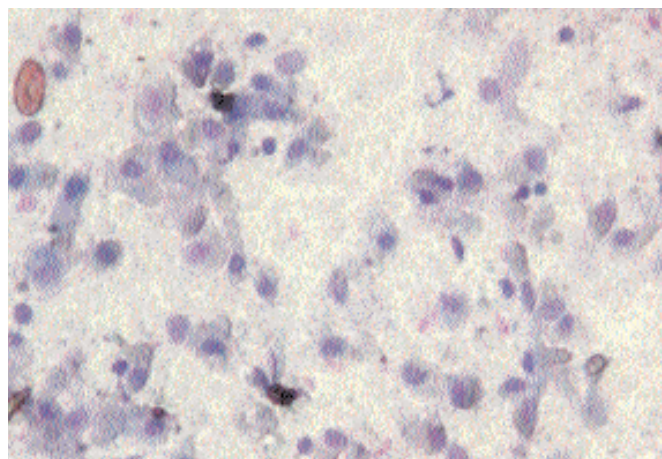
Pitva krajty potvrdila nálezy v průdušnici (obr. 7), postižené úseky byly resekovány in toto a zaslány na histologické vyšetření. Celkem se v průdušnici nacházelo sedm větších (2 – 4mm dlouhých) a tři menších (do 2 mm v průměru) novotvarů. Z jednoho z těchto útvarů byly zhotoveny otiskové preparáty na cytologické vyšetření. Srdeční sval vykazoval středně výraznou hypertrofii stěny komory a drobný iatrogenní hematoma (kardiocentéza, eutanázie). V perikardu se nacházelo malé množství čiré tekutiny. Ostatní orgány byly bez patologického nálezu.

Cytologické vyšetření: v cytologických preparátech získaných otiskem a následně barvených Diff-Quickem byly patrné mezenchymální buňky s oválným jádrem uloženým centrálně a různým množstvím cytoplazmy. Buňky se vyskytovaly jednotlivě i ve shlucích. Přestože většina buněk měla uniformní vzhled, některé vykazovaly anizocytózu, anizokariózu a zvětšená jádérka. Jiné cytologické příznaky malignity jsme nepozorovali. Tyto mezenchymální buňky bylo při malém zvětšení nutno odlišit od protáhlých buněk řasinkového epitelu průdušnice, které měly jádro uložené typicky bazálně a na opačném konci byly u některých ztelně řasinky (obr. 8).

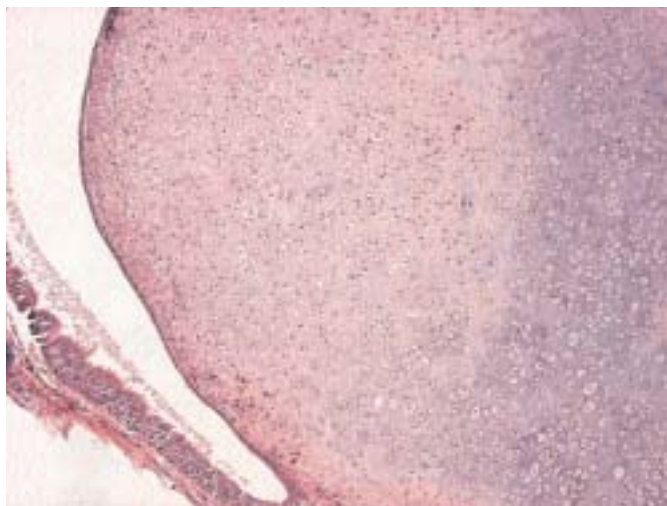
Cytologické vyšetření: v cytologických preparátech získaných otiskem a následně barvených Diff-Quickem byly patrné mezenchymální buňky s oválným jádrem uloženým centrálně a různým množstvím cytoplazmy. Buňky se vyskytovaly jednotlivě i ve shlucích. Přestože většina buněk měla uniformní vzhled, některé vykazovaly anizocytózu, anizokariózu a zvětšená jádérka. Jiné cytologické příznaky malignity jsme nepozorovali. Tyto mezenchymální buňky bylo při malém zvětšení nutno odlišit od protáhlých buněk řasinkového epitelu průdušnice, které měly jádro uložené typicky bazálně a na opačném konci byly u některých ztelně řasinky (obr. 8).



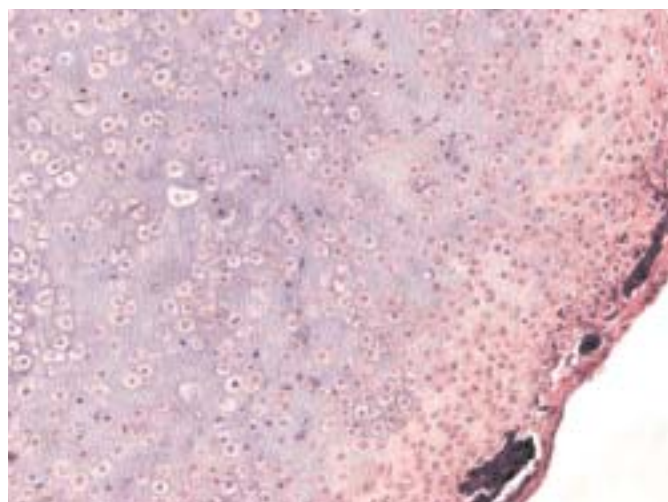
Obr. 7 – Pitevní nález: průdušnice rozevřená, chondromy in situ



Obr. 8 – Cytologický nález, otiskový preparát



Obr. 9 – Přehledné zvětšení ukazuje stopku chondromu vycházejícího z chrupavčitého tracheálního prstence. HE 200x



Obr. 10 – Tumor tvoří zcela vyzrálé chondrocyty. Povrch je kryt nízkým cylindrickým epitelem. Pod pouzdrem jsou přítomné mikrokalcifikace. HE 400x

Histologické vyšetření: histologicky šlo o zralou chrupavčitou tkáň bez jakýchkoliv známek těžších dysplazií. Tumory byly kryté tenkým fibrózním pouzdrem, na jehož povrchu byl oploštělý cylindrický epitel, ložiskově exulcerovaný. Pod pouzdrem jednoho tumoru byly přítomné mikrokalcifikace. Mitózy nebyly pozorovány. Proliferační aktivita značená protilátkou Ki 67 (MIB 1, Novocastra, Newcastle, UK) byla zanedbatelná. Nález byl uzavřen jako mnohočetné benigní chondromy. Dva z větších chondromů vytvářely stopkaté útvary, ložiskově kalcifikované. Tumory nepochybně vycházely z tracheálního prstence (obr. 9 a 10). Ostatní chondromy vytvářely obvyklé přisedlé novotvary.

Klinický případ č. 2

Anamnéza: Na pracovišti třetího autora byla v lednu 2006 vyšetřena dospělá samice krajty královské o hmotnosti 1400 g, importované v roce 2001 jako mládě z Ghany, kvůli chronickým, respiračním potížím. Anamnesticky bylo zvíře již opakovaně léčeno na jiném pracovišti enrofloxacinem v neznámém dávkování, což vedlo k přechodnému zlepšení stavu. Had byl prezentován ve fázi svleku, respirace byla

v době vyšetření nenápadná. Svlečka byla manuálně odstraněna a majiteli bylo doporučeno zvýšit teploty a humiditu v teráriu. Podruhé byla krajta předvedena v březnu téhož roku. Had mezi tím prodělal jednu normální ekdyzi a byl delší dobu bez klinických symptomů. Nyní byla pozorována výrazná dyspnoe s otvíráním tlamy při inspiraci.

Klinické vyšetření: Dutina ústní byla bez nálezu hlenů, glottis se jevila mírně edematizovaná. Rentgenologické vyšetření dolních dýchacích cest bez sedace pacienta ve dvou na sebe kolmých projekcích bylo bez patologického nálezu. Bylo vysloveno podezření na zánět trachey a doporučeny další diagnostické kroky (mikrobiologické vyšetření, cytologické vyšetření), které majitel ovšem zamítl.

Terapie: Byla provedena medikace tylosinem (5 mg/kg i. m., q 24 h). Během dalších 14 dní se stav krajty postupně zhoršoval, proto bylo přistoupeno k hospitalizaci hada, další antibiotické medikaci a parenterální výživě (Duphalyte 5ml/toto s. c. q 24 h). Kvůli výrazné, progresivní dušnosti přecházející do křečovitých stavů a opistotonu byla třetí den hospitalizace provedena eutanázie hada intrakardiální aplikací T61.

Pitva a histologie: Následně provedenou pitvou byl prokázán intratracheální, solitární, tuhoelastický novotvar asi 5 cm kaudálně od ústí glottis. Útvar byl přisedlý, zhruba 3 mm dlouhý, obturoval z větší části lumen průdušnice. V kraniální části pravé plíce bylo zjištěno menší množství tekutiny. Ostatní patoanatomická vyšetření byla bez relevantních nálezů. Histologicky byl novotvar průdušnice charakterizován jako benigní chondrom. Histologicky byl novotvar průdušnice tvořen opět zcela zralou, jemně opouzdřenou chrupavčitou tkání. Mitózy nebyly prokázány, proliferační aktivita značená protilátkou Ki 67 byla téměř nulová. Tumor byl diagnostikován jako zcela benigní chondrom vycházející z tracheálního chrupavčitého prstence.

Diskuse

Pro správnou interpretaci klinické symptomatiky akutní dušnosti u hada je vhodné nejdříve stručně zmínit základní anatomické a fyziologické aspekty dýchacího aparátu u této skupiny plazů. Dýchací cesty u hroznýšovitých hadů se skládají z glottis, jejíž ústí je stejně jako u jiných hadů uloženo daleko rostrálně v dutině ústní, z průdušnice, která probíhá kraniální třetinou těla až těsně kaudálně od srdce a z dvou plicních vaků. Trachea ústí přímo do hlavní pravostranné plíce (obr. 6 a 7). Na rozdíl od většiny ostatních hadů disponují Boidae ještě funkční levou plící, která je o zhruba 30 % menší než pravá plíce. Ta zasahuje přibližně po úroveň žlučníku. Samotné plíce mají tvar vaku. Jejich respiračně aktivní, silně vaskularizovaná kraniální polovina kaudálně přechází do relativně avaskulárního vzdušného vaku. Tento vak slouží jako rezervoár vzduchu a je mnoha druhy hadů využíván při imponování pro optické zvětšení objemu těla.

Při respiraci využívají hadi zvětšování objemu těla. Pasivní fáze inspirace je způsobena relaxací expiračního svalstva, aktivně dochází k roztažení žeber pomocí *mm. levatores costarum* a tím i roztažení plicních vaků. Exspirace je aktivně ovládána celou řadou dorzolaterálních a ventrolaterálních svalů stěny dutiny tělní, relaxací inspiračního svalstva a pasivně tahem samotných plic.

Plíce plazů jsou výrazně fragilnější než plíce savců. Také schopnost hadů k expulsi exsudátu z dolních dýchacích cest je výrazně omezená. U hroznýšovitých byla prokázána nízká clearance inhalovaných radioaktivně označených částic aerosolu.⁶ Potřeba kyslíku je u heterotermních zvířat regulována parciálním tlakem kyslíku v krvi (PO_2) a nikoliv, jak je tomu u savců, regulací pH a CO_2 v krvi. Kompenzace hypoxie probíhá prohloubením respirace a nikoliv zvýšením její frekvence, která je závislá také na okolních teplotách.⁷ Hadi jsou dále schopni poměrně jednoduše přestoupit na anaerobní metabolismus a určitou dobu kompenzovat pulmonální patologii. Rozevírání dutiny ústní při respiraci je vždy patologické. Podobně jako u savců se projevuje obstrukce horních dýchacích cest jako inspirační dyspnoe, naopak je expirační, případně smíšená dyspnoe, spíše znamením onemocnění dolních dýchacích cest.

Obstrukční léze v průdušnici mohou vznikat na základě akumulace hlenu při zánětech dolních dýchacích cest, aspirací při neodborném násilném krmení polotekutou stravou či vznikem fokálních zánětlivých či neoplastických procesů.

Nádory průdušnice jsou u plazů poměrně vzácné. U hadů byly dosud popsány vedle jmenovaných benigních chondromů krajty pouze adenokarcinomy průdušnice a plíce.^{1-4,8,9}

U popsaných případů krajty královských s tracheálními chondromy nebyly ani v jednom případě registrovány novotvary na jiných orgánech mimo průdušnici.¹⁻⁴

Chondromy se vyznačují histologicky proliferací zcela vyzrálých chondrocytů. Polypovitý tvar chondromu je v extraskeletální lokalizaci nanejvýš neobvyklý, většina tumorů vytváří přisedlé sférické tvary.

Proč se tento druh novotvaru vyskytuje u plazů dosud výhradně u krajty královských není jasné. Nelze například vyloučit virovou etiologii či geneticky podmíněnou druhovou dispozici. V žádném z našich případů se nepodařilo prokázat běžnými histologickými technikami intracytoplazmatické či intranukleární inkluze, které by vzbuzovaly podezření na virovou etiologii.

Diagnostika obstrukčních lézí průdušnice se zakládá na klinickém vyšetření. Ve všech známých případech byla u postižených krajt nápadná masivní inspirační dyspnoe, zaklání hlavy s rozevřenou dutinou ústní a křečovitě stavy, které je nutno odlišit od neurologického postižení. Diferenciálně diagnosticky zde zvláště u hroznýšovitých je nutné myslet na retroviróvé infekce (IBD) a paramyxovirové infekce, kde často nacházíme kombinaci neurologického a respiračního postižení. V případě podezření na intratracheální proces je rentgenologické vyšetření hadů považováno za nejsenzitivnější diagnostickou metodu jak ohledně velikosti novotvaru, tak ohledně počtu a distribuce lézí v průdušnici. Předpokladem ovšem je precizní polohování sedovaného pacienta pro latero-laterální projekci a volba vhodných expozičních parametrů. U nesedovaných hadů se dá předpokládat určité procento falešně negativních nálezů, jak tomu bylo v případě č. 2. Ultrasonografické vyšetření může být přínosné pro posouzení kardiovaskulárního aparátu. V prvním zde popsaném případě byla sonograficky diagnostikována hypertrofie ventrikulárního svalstva a mírná perikardiální efuze. Tyto změny považují autoři za sekundární.

Přímé zobrazení intratracheálních chondromů je možné pomocí tracheoskopie. Endoskopie je dnes považována za zlatý standard diagnostiky onemocnění horních i dolních dýchacích cest hadů. Doplňující informace lze získat pomocí průřezových zobrazovacích technologií, jakou je zvláště magnetická rezonanční tomografie (MRI).

Při využití rigidních endoskopů je endoskopické vyšetření dýchacího aparátu omezeno průměrem endoskopu (s ohledem na velikost pacienta) a délkou optiky (lokalizací lézí). V jednom popsaném případě bylo možné chondromy extrahovat pomocí endoskopie a biopických kleští.² Zde se ovšem jednalo evidentně o větší a starší jedince než v našem prvním případě. Daleko kaudálně lokalizované chondromy lze endoskopicky zobrazit pomocí antegrádní tracheoskopie standardním pneumoskopickým přístupem. Endoskop je zaveden vzdušným vakem a zasouván kranální směrem postupně až do plíce a kaudálních úseků trachey.^{10,11}

Popsané možnosti terapie zahrnují již zmíněnou endoskopickou extrakci chondromů² a chirurgickou resekci postižené části průdušnice.^{1,3} S ohledem na malý počet dosud publikovaných případů ovšem není jasné, do jaké míry je nutno počítat s recidivami onemocnění či pooperačními komplikacemi, například stenózami průdušnice. Krátkodobé, přechodné zlepšení stavu dyspnoe bylo dosaženo jinými autory po nebulizaci a aplikaci antibiotik.² Terapie kyslíkem u dyspnoických plazů ovšem většinou vede k dechové depresi a je považována za nepřínosnou.

Literatura:

1. Diethelm G., Stauber E., Tillson M., Ridgley S. Tracheal resection and anastomosis for an intratracheal chondroma in a ball python. *J Am Vet Med Assoc* 1996;209(4):786-788.
2. Drew M. L., Phalen D. N., Berridge B. R., Johnson T. L., Bouley D., Weeks B. R. et al. Partial tracheal obstruction due to chondromas in a ball python (*Python regius*). *J Zool Wildl Med* 1999;30(1):151-157.
3. Mader D., Bennett R. A., Funk R. S., Fitzgerald K. T. et al. Surgery. In: Mader D. (ed). *Reptile Medicine and Surgery* (2nd ed). St. Louis; Saunders Elsevier, 2006:581-630.
4. Rietcheck R. L. Case IV-99-96-2 (AFIP2740760); <http://www.afip.org/vetpath/WSC/wsc00/00wsc29.htm>
5. Johnson J. H., Benson P.A.: Laboratory reference values for a group of captive ball pythons (*Python regius*), *Am. J. Vet. Res.*, 1996; 57: 1304-1307
6. Grant M., Brain J. D., Venagar A. Pulmonary defence mechanisms in *Boa constrictor*. *J Appl Physiol Respirat Environm Exercise Physiol* 1981;50(5):979-983.
7. Murray M. J. Cardiopulmonary anatomy and physiology. In: Mader D. (ed). *Reptile Medicine and Surgery* (2nd ed). St. Louis; Saunders Elsevier, 2006:124-134.
8. Machotka S. V. Neoplasia in reptiles. In: Hoff C. L., Frye F. L., Jacobson E. R. (eds). *Diseases of Amphibians and Reptiles*. New York; Plenum Press, 1984:122-128.
9. Efron M., Griner L., Berirschke K. Nature and rate of neoplasia in captive wild mammals, birds and reptiles at necropsy. *J Nat Cancer Inst* 1971:591-599.
10. Taylor W. M. Endoscopy. In: Mader D. (ed). *Reptile Medicine and Surgery* (2nd ed). St. Louis; Saunders Elsevier, 2006:549-568.
11. Jekl V., Knotek Z. Endoscopic examination of snakes by access through the air sac. *Vet Record* 2006;158:407-410.

Adresa autora:
MVDr. Jan Hnízdo
Animal Clinic-veterinární klinika
Čistovická 44
163 00 Praha 6
www.animalclinic.cz