# 8 Nemoci hrtanu

## 8.1 Vývojové vady hrtanu (viz též 8.6.7)

8.1.1 Stridor laryngis congenitus – Vrozená laryngomalacie
8.1.2 Laryngocoele
8.1.3 Diaphragma laryngis

## 8.2 Záněty hrtanu

**8**.2.1 Laryngitis catarrhalis acuta
8.2.2 Stenozující (sufokující) laryngitidy (též prezentace 15.7)
8.2.2.1 Laryngitis subglottica – Pseudocroup
8.2.2.2 Laryngitis supraglottica. Epiglottitis ac. Laryngitis phlegmonosa
8.2.2.3 Oedema laryngis. Laryngitis oedematosa. Quinckeho edém (též 8.6.6 Hereditární angioedém a ostatní angioedémy)
8.2.2.4 Laryngotracheobronchitis pseudomembranacea et crustosa
8.2.3 Laryngitis chronica
8.2.3.1 Laryngitis chronica atrophica
8.2.3.2 Laryngitis chronica hypertrophica. Hyperplasia et dysplasia laryngis
Noduli cantorum
Hyperplazie a dysplazie (prekancerózy)
Prolapsus ventriculi laryngis. Reinkeho edém
Hlasivkový polyp
8.2.4 Specifické záněty hrtanu
8.2.4.1 Tuberkulóza
8.2.4.2 Sklerom
8.2.4.3 Lues

## 8.3 Nádory hrtanu

8.3.1 Benigní nádory hrtanu
Papilom hrtanu
Lidské papilomaviry
8.3.2 Rakovina hrtanu
8.3.3 Faryngolaryngeální rakovina
**8.3.4 Obecné principy soudobé radioterapie v oblasti hlavy a krku (doplněk) Vitamin D a C v prevenci a léčbě rakoviny.**
**8.3.5 Srovnání různých kombinací konzervativní léčby místně pokročilé rakoviny hrtanu (T3-4) (doplněk)**

## 8.4 Poruchy hrtanové inervace (poruchy hlasu 10.1)

8.4.1 Obrny fonačního svalstva
8.4.2 Křeče fonačního svalstva – Dyskineze hlasivek
8.4.3 Neuralgie a anestézie n. laryngeus superior

## 8.5 Poznámky k patologii a klinice průdušnice

**8.5.1** Aspirační syndromy
**8.5.2** Tracheobronchiální dyskineze – tracheobronchomalacie. Stenózy průdušnice

## 8.6 Doplňky

**8.6.1 Lidské papilomaviry (HPV)**

**8.6.2 Studium preparátů hrtanů po laryngektomiích pro účely patologicko-anatomické klasifikace pT**
**8.6.3 Vzácnější druhy zhoubných nádorů hrtanu (kasuistiky)**
**8.6.4 Histopatologie rakoviny hrtanu**
**8.6.5 Problémy laryngektomovaných, zejména při mluvní komunikaci**
**8.6.6 Hereditární angioedém**
**8.6.7 Vrozené anomálie a malformace hrtanu a průdušnice** (viz též 8.1, 7.1, 7.7.12)

HANUŠ JELÍNEK

# LARYNGIADA

aneb

ŽALOSTNÁ PÍSEŇ
O ZTRACENÉM BARYTONU
A NALEZENÉM BASU

*Aneb*

*dojemné skládání o tom,*
*kterak pan Hanuš, řečený*
*Hanuman aneb Hanouche,*
*hrdlořezům v ruce jest upadl*
*a přece zachráněn byl.*

MCMXXIX

NAKLADATEL F. TOPIČ V PRAZE

***Jen několik útržků z havlíčkovsky laděné burlesky až elegie, ve které Jelínek popisuje osobní prožitky při léčbě rakoviny hrtanu v r. 1928. Vystupují v ní dnes již legendy pražské otolaryngologické školy, Výmola, Kutvirt, Přecechtěl, Seemann, Hlaváček a významní internisté Pelnář a Syllaba. Jelínek napsal několik lyrických sbírek, byl ale především významným překladatelem francouzské literatury (Zpěvy sladké Francie), přednášel na Sorbonně a působil po 1. světové válce v české diplomacii. (Ilustrace A. Hoffmeister.)***

Svítilo slunce, sníh se sypal,
on pořád chraptěl, pořád sípal
a na konec – zlá porucha –
i mužským šeptal do ucha

Ze zvučného kdysi barytonu,
mu nezbylo už ani tónu,
on jenž řečníval v klubu PEN,
tak násilím byl umlčen.

Netušil, že to boží ruka
na něho chystá těžká muka.
Myslil: To láry fáry jsou,
to odbudeme s Výmolou.
Výmola sladce usmíval se:
„Řekněte áá – éé." Podival se.
Tenórek jeho měkce zněl:
„Na tohle musí Přecechtěl!"...

U Kutvirtů na klinice
starý pán tam mírně sice
vládne, zato druhý šef
řádívá tam jako lev.

Jak v přízemí rozkřikne se,
celá klinika se třese:
každá sestra, asistent
zbledne jako pergament.

Podle Výmolovy rady
ocitl se Hanuš tady.
Netuše svých malérů
vlezl na tu galéru.

. . . . . .

***Lord George Gordon Byron:***

***Jen válka za svobodu svatá jest. Když cílem války sláva je a statky, čím jiným je, než krvavými jatky.***

***Ustinov: Válka je terorismem bohatých, terorismus je válkou chudých.***

***Titulní strana první české učebnice laryngologie, vydané v r. 1906. Doc. Císler (později profesor) nastoupil po prof. Frankenbergerovi na místo přednosty C.k. laryngologického ústavu České lékařské fakulty Karlo-Ferdinandovy univerzity v Praze. Ústav byl uzavřen po atentátu na R. Heydricha za 2. světové války. Po smrti prof. O. Kutvirta stál v třicátých letech XX. století také v čele Československé otolaryngologické společnosti.***

CHOROBY HRTANU
A PRŮDUŠNICE

PRO STUDUJÍCÍ LÉKAŘSTVÍ A PRAKTICKÉ LÉKAŘE

SESTAVIL I NAPSAL

MUDr. JOSEF CÍSLER,

S. DOCENT RHINO-LARYNGOLOGIE NA ČESKÉ FAKULTĚ LÉKAŘSKÉ.

SE 112 OBRAZCI.

275

V PRAZE.

NAKLADATELÉ BURSÍK & KOHOUT, KNIHKUPCI

C. K. ČESKÉ UNIVERSITY A ČESKÉ AKADEMIE CÍSAŘE FRANTIŠKA JOSEFA PRO VĚDY, SLOVESNOSTI A UMĚNÍ.

# 8 Nemoci hrtanu

## 8.1 Vývojové úchylky hrtanu

Vývojové úchylky hrtanu jsou vzácné, některé se dramaticky manifestují po narození dušností. Hrtanová dušnost je u menších dětí vždy indikací k přímé a u větších k nepřímé laryngoskopii. V praxi mají význam stridor laryngis congenitus, laryngokéla a diaphragma laryngis. Ojedinělý je rozštěp prsténcové chrupavky a atrézie glottis, časté, ale málo významné jsou deformity epiglottis. Chromozomálně podmíněný sy kočičího křiku je endoskopicky podobný inspirační křeči hlasivek.

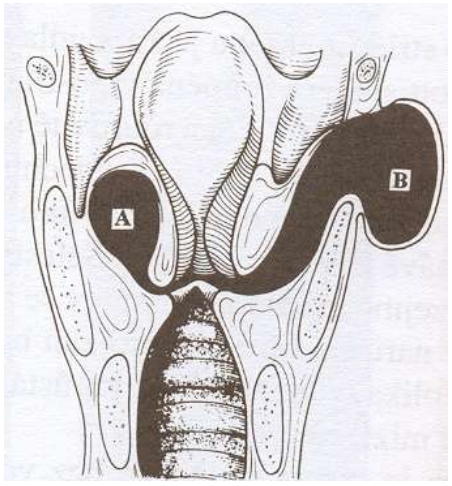
### 8.1.1 Stridor laryngis congenitus - Vrozená laryngomalacie

Příčinou vrozeného stridoru hrtanu je zpravidla nedostatečná tuhost původem vazivové epiglottis, která zejména v postranních částech opožděně chondrifikuje. Přitom často je příklopka rourovitě nebo omegovitě stočená, aryepiglotické řasy jsou sblížené a ve fázi vdechu dochází k jejich nasávání do průsvitu hrtanového vchodu. Jejich vibrováním vzniká inspirační šelest, který se přirovnává k předení kočky. Šelest je obvykle stálý, i když polohováním dítěte a zejména záklonem hlavy se může mírnit, naopak při neklidu a pláči stridor narůstá. Může se projevit bezprostředně po narození, často ale až po několika týdnech, šelest narůstá do 6. až 9. měsíce, poté slábne a do dvou roků mizí.

Celkový stav dítěte je dobrý, kojení je bez větších problémů, hlas je jasný, není cyanóza a vývoj dítěte není ovlivněn.

**Diagnóza** se opírá o uvedené příznaky, u mírného stupně stridoru se dítě jen sleduje, u výraznějšího stupně se provádí přímá laryngoskopie k vyloučení jiných příčin. Onemocnění má dobrou prognózu a nevyžaduje léčbu. **Diferenciálně diagnosticky** přicházejí v úvahu jiné vývojové anomálie hrtanu, cysta valekuly, makroglosie, tracheomalácie, zbytnění thymu a vzácně respirační křeč hlasivky. Hypertrofie patrových mandlí se zapadáním jazyka v tomto věku nepřicházejí v úvahu.

### 8.1.2 Laryngocoele

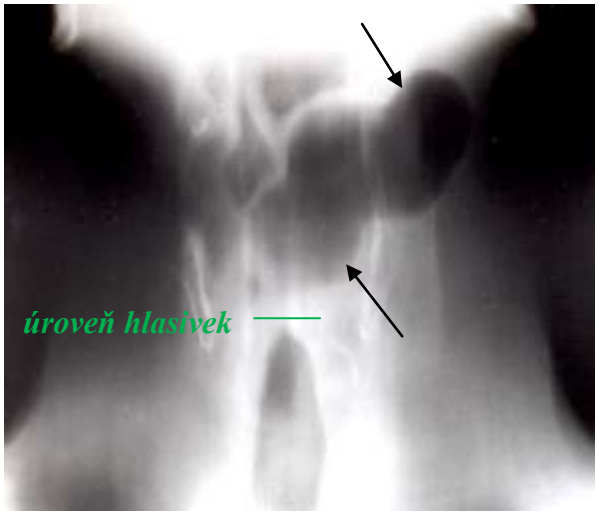


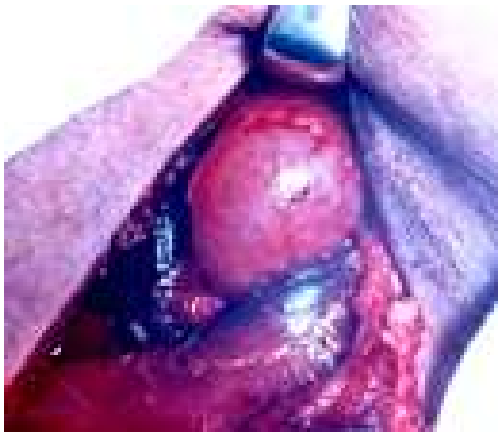

***Obr. 151. Vnitřní (A) a zevní (B) laryngokéla.***

Příčinou je vzduchem nebo hlenem naplněná výchlipka ventriculus laryngis. Na vývoj **vzdušné výchlipky** mají vedle anomálie vliv zvýšené nitrohrtanové tlaky, fonace vestibulárními řasami a ventilový uzávěr ventrikulu. Vzdušná výchlipka může proniknout přes membrana hyothyroidea a vydouvat se zevně na krku (obr. 151). Porucha zpravidla vzniká v dospělosti. Naproti tomu **hlenová laryngokéla** je podmíněna retencí sekretu, tvořeného žlázkami ventrikulu při současném

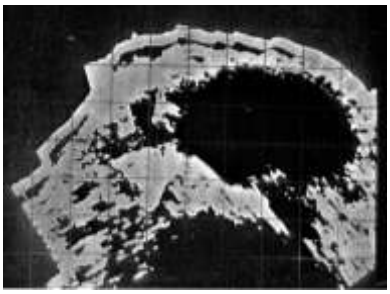
uzávěru vývodu pod vestibulární řasou.

Anomálie se většinou projeví záhy po narození, na rozdíl od kongenitálního stridoru obtíže progredují v hrtanovou dušnost, někdy bývá chrapot. Diagnóza se opírá též o vyšetření ultrazvukem a rentgenologický nález (obr. 152).





***Obr. 152. Vzdušná laryngokéla na klasickém tomogramu, CT, UZ a při operaci***



**Léčba** je chirurgická, u vzdušných laryngokél ze zevního přístupu, u hlenových se zpravidla a zejména u dětí postupuje endoskopickou cestou. Cysty mohou vznikat i kdekoliv jinde v hrtanu při uzávěru vývodu sekrečních žlázek. Nejčastěji tomu bývá na volném okraji epiglottis a na aryepiglotické řase. Léčí se prostým snesením.

## 8.1.3 Diaphragma laryngis

Hrtanové diafragma a další anomálie, jako hemangiom a malformace chrupavek, jsou charakterizovány inspiračním stridorem hned po narození. Ten je spojen s projevy hrtanové dušnosti a nezřídka si vynutí tracheotomii, někdy až v průběhu interkurentního zánětu hrtanu. S věkem dochází pozvolna k růstu průsvitu hrtanu a stav se zlepšuje. Diafragma je doprovázeno výraznou dysfonií, při ostatních anomáliích může být hlas jasný. Léčba není vždy nutná, pokoušíme se nejdříve o endoskopickou nápravu a při neúspěchu se postupuje zvnějšku. Úplné diafragma vede, pokud není ihned po narození perforováno, k zadušení. Dítě lapá po dechu podobně jako při choanální atrézii, ale orofaryngeální intubace je bez efektu. Vzácné

jsou i rozštěpy prsténcové chrupavky mezi arytenoidními hrboly s projevy aspirace. A vrozené obrny zvratného nervu. Sulcus chordae vocalis je tvořen brázdou souběžnou s okrajem hlasivek. Způsobuje nedomykavost hlasivek a zastřený hlas.

## 8.2 Záněty hrtanu

Při vzniku laryngitid se uplatňují mikrobiální infekce, nepřiměřené fyzikální podněty (chlad, prach, horko), chemické vlivy (dráždivé plyny a výpary, GER) a hlasové přepětí. Ke vzniku mohou přispívat vlivy nervové, hormonální a imunitní.

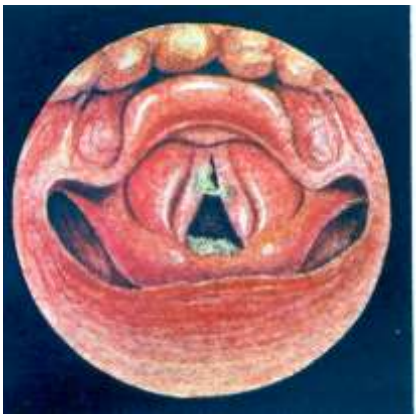
Podle délky trvání rozlišujeme záněty akutní a chronické. Obojí vznikají zřídka izolovaně, zpravidla jsou součástí sestupných nebo vzestupných zánětů, při souběžném postižení horních dýchacích cest, včetně vedlejších nosních dutin, nebo tracheobronchiálního stromu. Podle hloubky průniku a odezvy rozdělujeme akutní záněty na katarální a stenozující. Tomuto dělení odpovídá rozdílná symptomatologie, nebezpečnost stavu, průběh a léčba.

### 8.2.1 Laryngitis catarrhalis acuta

Nejčastější **příčinou** prudkého zánětu hrtanu je pestrá škála virových infekcí, které zpravidla současně způsobují akutní rýmu a faryngitidu. Bakteriální infekce je obvykle druhotná a v ní vystupuje především Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Staphylococcus pyogenes a Streptococcus pyogenes. K rozvoji nemoci přispívají sezonní a jiné vlivy životního a pracovního prostředí, jakož i životní styl.

**Příznaky** jsou charakterizovány palčivým suchem v krku a při souběžné tracheitidě též za prsní kostí. Je nucení ke kašli, zpočátku suchému, později s expektorací hlenohnisu, dráždivý kašel často přetrvává do stadia reparace. Nemocný chraptí (raucedo). Teplota je závislá na věku, druhu infekce a šíři postižení též dalších orgánů.

**Klinický obraz** charakterizuje difúzní zarudnutí sliznice celého nitra hrtanu. To vystupuje do popředí zejména na hlasivkách, které jsou normálně bílé a lesklé. Záhy se objevují vlákna hlenohnisu, která se rozepínají mezi hlasivkami, později vločky a chuchvalce stagnujícího sekretu, především subgloticky. Při nedostatečné expektoraci, nízké vlhkosti prostředí a hlubokém rozrušení epiteliálního krytu může docházet k zasychání sekretu v krajině hlasivek i níže.



***Laryngitis catarrhalis v purulentní fázi.*** *(J. Hybášek)*

Tak tomu může být zejména po infekcích virem influenzy a zánět může přejít v obvykle stafylokokovou laryngotracheitis crustosa. Pak je dušnost a bezhlasí, které se po odkašlání krust zlepšují. Katarální zánět trvá obvykle týden, ale hojení může být oddalováno souběžnou tracheobronchitidou a sinusitidou.

**Léčba** je celková a místní, symptomatická a kauzální. Podle stavu nemocného přichází v úvahu i klid na lůžku s potními kúrami, obklady na krk, hojným pitím teplých nápojů a zvlhčováním vzduchu v okolí. Je nezbytné šetření hlasu a zákaz kouření. Z léků podáváme preparáty kyseliny acetylsalicylové, vitamin C, léky podporující expektoraci a tlumící suchý kašel. Pro to je prospěšné pití minerálky Vincentky, kterou lze podávat i ve formě vlažné inhalace nebo jemné spreje. Povrchový zánět umožňuje aplikaci místních antibiotik ve vodném roztoku (např. framykoin, fusafungin) samostatně nebo ve spojení s vazokonstrikčními léky (Sanorin 0,05 %). Směs se podává inhalací, sprejí, nebo laryngeální stříkačkou. Antibiotika podáváme celkově u oslabených jedinců, při hrozbě komplikací a častěji u hlasových profesionálů.

Obraz akutní katarální laryngitidy může být vyvolán **fyzikálním a chemickým přetížením**, např. alkoholovým, kuřáckým a zpěváckým abúzem. S tímto stavem se můžeme setkat i u sportovních fanoušků a zpěváků pop music. Přitom vznikají na hlasivkách drobné i větší krevní výrony, jejichž pomalá resorpce oddaluje zhojení, naopak mohou být podkladem hlasivkových polypů.

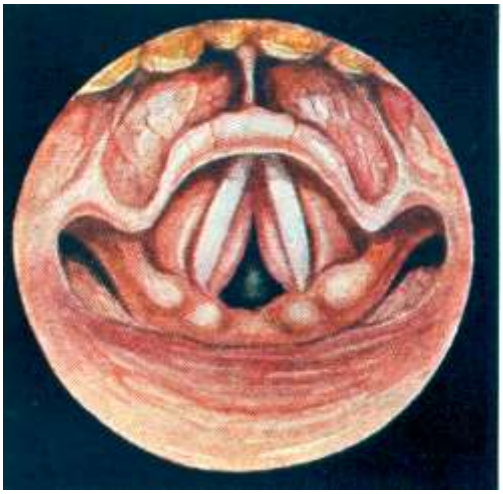
**Angina epiglottica** (nezaměnit s epiglottitis acuta!) je působena nejčastěji Streptococcus pyogenes a obvykle souběžně postihuje i ostatní hrtanové tonzily. Probíhá pod obrazem katarální angíny s bolestivostí, kašlem a hlenohnisavou sekrecí, u dětí s horečkou. Diagnostika pro horší dostupnost pohledu běžně uniká.

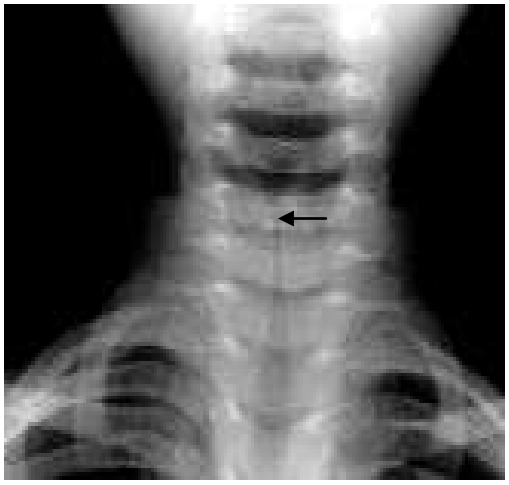
## 8.2.2 Stenozující (sufokující) laryngitidy (též prezentace 15.7)

Stenozující záněty hrtanu jsou akutní až perakutní a vyžadují **neodkladnou lékařskou péči.** Patří sem laryngitis subglottica, laryngitis supraglottica a laryngotracheobronchitis pseudomembranacea, které se vyskytují s převahou v dětském věku a laryngitis oedematosa a laryngitis phlegmonosa, přicházející u dospělých. Historicky sem patří též difterický croup laryngis, záškrt, vyvolaný Corynebacterium diphtheriae, charakterizovaný tvorbou pablán.

### 8.2.2.1 Laryngitis subglottica – pseudocroup (viral croup)

**Příčiny**. Jde o onemocnění téměř výlučně dětského věku, které je časté zejména u batolat. Působí je viry především ze skupiny virů parainfluenzy adenovirů, myxovirů, influenzy, a spalniček. Vznik onemocnění a jeho opakování je podmíněno též konstitucí a nepříznivými klimatickými podmínkami. Manifestace v dětském věku se přisuzuje menšímu průsvitu hrtanu a zvýšené reaktibilitě lymfatické tkáně v podsliznič infraglottis, kde je hojnost řídkého pojiva. Do něj rychle vstupují reaktivní buňky zánětu a intercelulární tekutina. Vzniklý zánětlivý infiltrát konturuje v podobě slizničních valů zespodu obě hlasivky (obr. 153). Naprosto **obdobný nález, v němž edémová složka převyšuje zánětlivý infiltrát, přichází na podkladě alergie**, onemocnění však probíhá bez teplot, rychle odeznívá, ale často recidivuje. V USA literatuře je užíván zmatečně termín croup - laryngotracheobronchitis ac.





***Obr. 153. Laryngitis subglottica****.(J.Hybášek)* ***Na rtg zúžení subglottis a přilehlé části trachey.***

**Příznaky.** Onemocnění se projevuje téměř výlučně v noci. Dítě uléhá zpravidla zdravé, nebo s počínajícími známkami kataru cest dýchacích. Obvykle kolem půlnoci se dítě náhle budí, **štěkavě kašle**, je neklidné, vyděšeně pláče, dusí se. **Dušnost** je inspirační s výrazným **stridorem**, **vpadávají** (zatahují se) poddajné části hrudníku a je cyanóza. Výdech je volnější. Záchvatovitou povahu vystupňované dušnosti podmiňuje **laryngospazmus,** který nastupuje jako vagovagální reflex za součinnosti zvýšené noční aktivity parasympatiku. Povolením spazmu se dušnost i stridor mírní, vyčerpané dítě usíná. Záchvat se může téže noci opakovat a vést i k udušení. Infekčně podmíněná subglotická laryngitis je provázena horečkou. **Polykání nevázne.** Kašel a hlas bývá zpočátku zvučný, s dobrou rezonancí (opačně je tomu u epiglottitis ac.).

**Klinický nález** v hrtanu se u dětí zpravidla laryngoskopicky neověřuje pro možnost vyvolání laryngospazmu. Viděli bychom pod zpravidla ještě bledými hlasivkami souměrné zarudlé zduření, nejde o otok, ale, jak již řečeno, o zánětlivou infiltraci.

**Diagnóza** je opřena o charakteristickou anamnézu, zjištění inspiračního stridoru a zatahování. V diferenciální diagnóze zvažujeme aspiraci cizího tělesa, která však přichází ve dne, a stenozující supraglotickou laryngitidu (epiglotitidu), u níž jsou zřejmé i polykací obtíže. Ojediněle může noční záchvat kašle vyvolat aspirace šťáv při gastroezofageálním refluxu (supraezofageálním, viz 7.2.2.1. a **7.7.7.)**

**Léčba** tohoto dříve obávaného onemocnění, kdy bylo nutné asi 10 % dětí tracheotomovat, je v současné době suverénní. Bez odkladů se podává **hydrokortizon** v dávce až 10 mg/kg i.m. nebo i.v. V 90 % dochází do 1 hodiny k vymizení stridoru a jen výjimečně je nutné aplikaci opakovat. Ke snížení pohotovosti k laryngospazmu a k omezení působení uvolněných vazoaktivních látek a též k uklidnění dítěte se podává **dithiaden** 0,5 až 1 mg i.m. Kortokoidy a epinefrin (adrenalin) lze podat v nebulizované formě. Zánět je dále rozvíjen bakteriální superinfekcí, nejčastěji hemofilovou (očkování incidenci snížilo) nebo stafylokokovou a takto je zaměřeno podávání **antibiotik.** Nemocné zpravidla hospitalizujeme a vytváříme jim **mikroklima nasycené vodními parami.**

Tracheotomie nebo intubace je zcela výjimečná (méně jak 1%). Kritické období trvá jen několik hodin, nerozvine-li se bronchopneumonie, je onemocnění do týdne zhojeno.

### 8.2.2.2 Laryngitis supraglottica – epiglottitis acuta. Laryngitis phlegmonosa

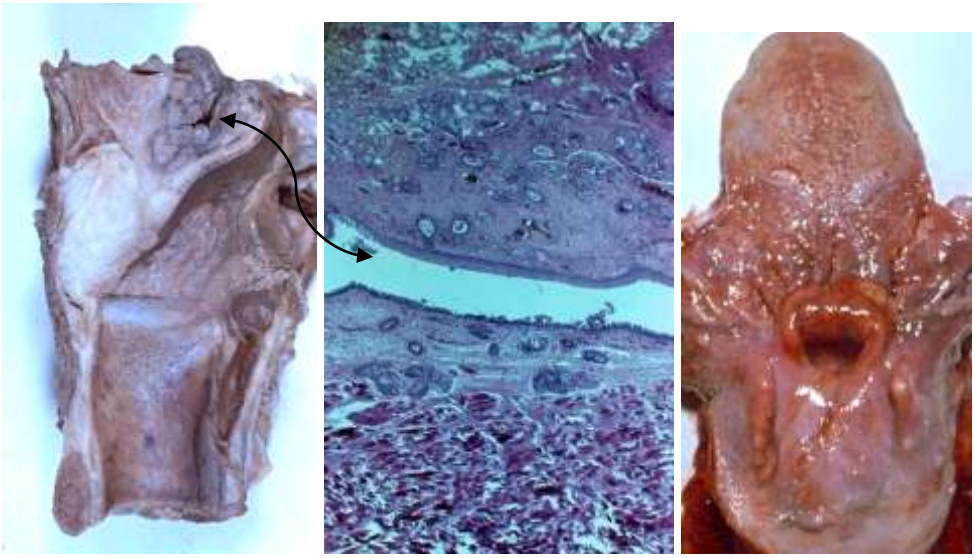
**Příčiny:** Jde o vzácnější zánět hrtanu než výše uvedený. Primárně bakteriální flegmónu, přecházející v dětství běžně v sepsi, vyvolává Haemophilus influenzae typ b (až v 60 % je pozitivní i hemokultura). V dospělosti je původcem nejčastěji Streptococcus pyogenes, někdy ve spojení s anaeroby. Častější výskyt je v předškolním věku. Není vztah k denní době, i když poloha vleže dušnost zhoršuje. Zánět se rozvíjí v řídkém pojivu hrtanového vchodu (obvod epiglottis, aryepiglotické řasy, arytenoidní hrboly) a vchod se postupně uzavírá.

**Příznaky. Laryngeální dušnost** zpravidla nemá záchvatovitý začátek, zápas o dech a stridor nemusí být dlouho dominantní. Stav rychle progreduje a může vyústit i v laryngospazmus. **Odynofagie** je prvním příznakem a projevuje se u dětí kanutím slin a odmítáním pití přes horečkou podmíněnou žízeň. Dospělí si stěžují na vystřelující bolesti do uší. Na rozdíl od abscesů kořene jazyka nevázne výrazněji plazení jazyka. Větší děti zaujímají polohu vsedě, opírají se o ruce, ústa mají otevřená a čelist vysunutou vpřed. Kojenci v poloze vleže mají zvrácenou hlavu, čímž se otevírá lumen hrtanu. Oproti subglotické laryngitidě je dítě někdy až nápadně klidné, což je vynucené bolestí při artikulaci, deglutinaci, fonaci i pohybu hlavou a vyčerpávajícím stresem, apatie a obluzenost jsou důsledkem hypoxie. Kašel je bolestivý a mění se jen v pokašlání, které směřuje k odstranění stagnujícího sekretu ve vchodu hrtanu. Ten může vyvolávat srkavý stridor v obou fázích dechu. Hlas bývá dutý, tichý, monotonní**. U dětí jsou běžně příznaky sepse.**

***Obr. 155. Laryngitis phlegmonosa et abscedens.*** *(J.Hybášek)*

**Klinický nález** jen s opatrností ověřujeme nepřímou laryngoskopií, abychom dávivým reflexem nevyvolali laryngospazmus. U dětí zpravidla vystačíme pohledem do hltanu, kdy při stlačení jazyka vystupuje nad jeho kořen malinově rudá epiglottis (obr. 154). K abscedování nedochází. U dospělých zjišťujeme často stranovou převahu zánětlivé

infiltrace a její sbíhání na arytenoidní hrboly, místo vytvářejícího se abscesu žlutavě prosvítá (obr. 155).



***Sekční nálezy: Absces epiglottis a valekul u dospělého, na histologii vedle akutního zánětlivého infiltrátu jsou nekrózy. Vpravo klasická epiglottitis acuta u dítěte.***

**Diagnóza** vyplývá z anamnézy a souzvuku **dušnosti s odynofagií**. V diferenciální diagnóze zvažujeme zaklíněná cizí tělesa v hypofaryngu a krčním jícnu, pseudocroup, retrofaryngeální absces, absces kořene jazyka a flegmónu uvuly - staphyllitis. Nezřídka je stav v počátcích mylně vyhodnocen jako angína palatina.

**Léčba.** Aplikace hydrokortizonu pro povahu zánětu je zpravidla málo účinná, ale nepovažuje se za kontraindikovanou. Aplikují se vysoké dávky širokospektrých antibiotik (cefalosporiny III. generace), nejlépe i.v., **poloha vsedě** v mírném předklonu zvětšuje lumen vchodu do hrtanu (i při přepravě, malé dítě nejlépe na klíně matky) a obklady na krk. **Hospitalizace je neodkladná,** protože si stav nepředvídatelně může vynutit zcela neodkladnou **intubaci** a při neúspěchu, častěji u dětí, **koniotomii** a nebo **tracheotomii.** **Průvodní sepse** si může vyžádat i protišokovou terapii. (Dramatická dušnost u subglotické laryngitidy nastupuje na začátku nemoci, dítě je dobře kompenzované, u epiglottidy až v pokročilé fázi s rozvinutou metabolickou acidózou a často sepsí!)

**Lékařský doprovod při převozu nemocného je nezbytný.** Podle potřeby je podávána symptomatická terapie, deglutinační obtíže nutno někdy překlenout infúzemi. V rozvoji onemocnění je kritických prvních 24 hodin, v té době dochází u dospělých k abscedování, které je ošetřeno incizí. **Extubace** se provádí podle ústupu nálezu za 24 až 48 hodin, reintubace a delší intubace vzhledem k zanícenému terénu zanechávají u více jak poloviny dětí trvalé následky v hrtanu. Protrahovaná intubace by měla být proto nahrazena tracheotomií. Nález bývá zhojen většinou do týdne. K prevenci dětské akutní epiglotitidy (a dalších onemocnění) bylo zavedeno povinné očkování proti Haemophillus influenzae, díky kterému došlo k podstatnému úbytku onemocnění. (Četnost hemofilových zánětů středního ucha a vedlejších nosních dutin se rovněž významně snížila, ale o to častější je superinfekce jinými bakteriemi.)

**Komplikace.** Bronchopneumonie, stejně jako recidivy, jsou vzácné, u dospělých výjimečně může jako komplikace vzniknout perichondritis hrtanových chrupavek (dnes častěji vzniká postiradiačně) a phlegmona colli.

## 8.2.2.3 Oedema laryngis. Laryngitis oedematosa. Quinckeho edém

Ve stejné lokalizaci jako supraglotické stenozující záněty a s obdobnými projevy dušnosti se může rozvíjet **angioedém** ze zmnožení intercelulární tekutiny z venostázy či lymfostázy a porušené těsnosti cévních stěn.

►**Akutní angioedémy mohou mít pestrý původ:**

- Alergický, zprostředkovaný IgE, nebo po bodnutí hmyzem vzniklý angioedém souvisí s uvolněním vazoaktivních látek
- Polékový angioedém, vyvolaný nejčastěji nesteroidními antirevmatiky, acetylosalicylovou kyselinou, hypotenzívy s ACE inhibitory (degradují rovněž bradykinin), narkotiky a hormonálními kontraceptivy.
- Fyzikálně podmíněný angioedém, především chladově indukovaný, častější u autoimunitních tyreopatií.
- Angioedém sdružený s cytokiny (vzácný Gleichův sy)
- Získaný angioedém s vazbou na lymfoproliferativní malignomy nebo lupus erythematodes (ovlivnění C1 inhibitoru, bez projevů kopřivky).
- Hereditární angioedém, který je autozomálně dominantně dědičným onemocněním. Je o něco častější u žen a nejčastěji jsou postiženy končetiny, dutina břišní, obličej a pohlavní orgány, nejnebezpečnější je v oblasti hltanu a hrtanu (podrobnosti viz. **8.6.6**).

►**Vleklý otok** vzniká u oběhových a ledvinových poruch. Časté jsou příčiny druhotné, jako např. kolaterální otok u nádorů hrtanu a po ozařování.

**V diagnostice** je laboratorně spolehlivé vyšetření serové hladiny C4 složky komplementu. **Klinické třídění** vychází ze zjištěných koncentrací C1 a dalších C inhibitorů.

***Laryngitis oedematosa.*** *(J.Hybášek)*

**Klinický obraz:** Spouštěčem je nejčastěji místní mechanické nebo termické působení, též např. lékařské vyšetření, stomatologické, ORL apod., uvádí se i infekce, nasazená kontraceptiva, zahájená léčba ACE inhibitory.

**Příznaky** jsou jednou naléhavé, jindy postupně narůstající, dušnost odpovídá hrtanové obstrukci, odynofagie bývá mírnější, než u flegmóny. Při laryngoskopii je patrný sklovitý či růžový otok hrtanového vchodu. Otoky se udržují obvykle déle než 12 hodin a nejdéle po 3 dnech mizí. V té době nevzniká nikdy nová ataka otoků. Otok je bledě bělavý, vyvolává pocit pnutí, někdy až bolesti, někdy předchází mapovité skvrny. Postihne-li trávicí ústrojí, je doprovázen bolestmi břicha se zvracením a průjmy, oproti akutnímu břichu však není leukocytóza a CRP je v normě.

**Léčba závisí na příčinách edému.** Běžný akutní otok hrtanu vyžaduje neodkladnou aplikaci **hydrokortizonu** v dávce až 30 mg/kg, dávku je někdy nutné opakovat. Provádíme antialergickou léčbu i.v. podáním antihistaminik a přípravků z vápníku. **Stav vyžaduje neodkladně hospitalizaci, převoz jen v doprovodu lékaře.** **►Zásadně od ostatních je odlišná léčba hereditárního angioedému u kterého kortikoidy a antihistaminika neúčinkují. Léčba** spočívá v aplikaci látky, nahrazující bradykinin (Icatiband), po níž nastává úleva do 4 hodin. Nověji je aplikován rekombinační C1 inhibitor z mléka geneticky manipulovaných králíků, nebo C1-INH derivát z lidské plasmy. Existují i další léčebné postupy, jako např. podání Ecallantide, čerstvě mražené plasmy a postupy cílené na některý z faktorů, stojících mezi C1 inhibitorem a bradykininem. **Ze skupiny steroidů jsou účinné ty, které obsahují anabolika a nebo slabý androgenní účinek** (nelze podávat dětem a mladistvým). Podpůrná léčba spočívá v podávání analgetik, tekutin a kyslíku, v nouzi při hrtanové dušnosti nutno in tubovat.

►**Profylaktická léčba** se užívá u závažně probíhajících a často recidivujících stavů. Spočívá především v sanaci vleklých infekcí, výluce léků, které jsou známými spouštěči vzniku angioedémů a v podávání léků, zvyšujících syntézu C1 inhibitorů v játrech a nebo podávání koncentrátu C1 inhibitoru. Profylaxe se užívá také v situacích, při nichž se předpokládá možné spuštění vzniku hereditárního angioedému, např. při vzniku infekcí, před výkony v oblasti dutiny ústní a ORL, před porodem apod.

►Nemocný je vyškolen k tomu, aby si potřebné léky dovedl aplikovat ihned při prvních projevech nástupu angioedému.

## 8.2.2.4 Laryngotracheobronchitis pseudomembranacea et crustosa

**Příčiny.** Základem tohoto onemocnění jsou katarální záněty, které buď pro oslabení organismu, nebo častěji virulencí mikrobů (viry influenzy) destruují epitel dolních cest dýchacích. Z obnažené lamina propria se roní fibrin a vytváří pablány, které ulpívají a nabývají na tloušťce. Postupně zužují průsvit dýchacích cest a mohou se tvořit až odlitky bronchů. Současně s tím bakteriální infekce, zpravidla žlutým stafylokokem, změní zánět ve fibrinózně hnisavý. Sekret proudem vzduchu zasychá v pevné krusty. Ve formě difúzní se vyskytuje spíše v dětském věku, ve formě ohraničené na hrtan v dospělosti (podobný nález může vzniknout z otlaků při nesprávné tracheální intubaci).

**Příznaky.** Anamnéza je delší než u ostatních stenozujících laryngitid, obvykle předchází těžce probíhající prudký katar cest dýchacích. Palčivost v krku a za prsní kostí je provázena horečkou, dráždivým, kokrhavým a bolestivým kašlem, sputum může být sangvinolentní. Počáteční narůstající inspirační dušnost je doplněna fenomény v exspiriu. V záchvatech kašle mohou vykašlané části pablány stav zlepšit, naopak uvolnění a zapadnutí větších odlitků může vést k udušení.

**Klinický nález.** Při laryngoskopii vidíme zasychající krusty na hlasivkách a v infraglottis. Rentgen plic může zjistit nejen bronchopneumonii, ale také emfyzém nebo atelektázu, podle toho, zda je uzávěr průdušek ventilový nebo úplný. Stav

lumina trachey a hlavních bronchů můžeme orientačně zjistit na prostém snímku plic, lépe na CT.

**Diagnóza** vychází z anamnézy, příznaků a klinického nálezu. V diferenciální diagnóze přicházejí v úvahu těžké formy bronchopneumonie a cizí tělesa, u nichž však je vedoucí exspirační dušnost.

**Léčba. Hospitalizace v doprovodu lékaře je nezbytná.** Ve vlažných inhalacích se podávají místní antibiotika, popřípadě s anemizujícími látkami (framykoin gtt se Sanorinem, fusafungin ve spreji), celkově i místně mukolytika, expektorancia a další symptomatické léky. **Antibiotika** se širokým spektrem podáváme na horní hranici dávky, zpravidla i.v. Pro možnost nenadálé dušnosti musí být připravena tracheobronchoskopie, která umožní cílenou aspiraci a extrakci krust a odlitků. V krajních případech se provádí tracheotomie, která může usnadnit v neodkladných situacích rychlý přístup do dolních cest dýchacích. Hojení rozrušeného epitelu trvá řadu dnů, komplexnost léčby zlepšila podstatně prognózu.

Do této skupiny patří u nás historický **záškrt, laryngitis diphtherica čili croup laryngis** *(obr. J.Hybášek).*

## 8.2.3 Laryngitis chronica

**Příčiny.** Onemocnění často vystupuje jako **součást vleklých zánětů dýchacích ces**t, i když v popředí stesků nemocného může být hrtanová symptomatologie. Ze sestupných zánětů jsou to především sinusitidy a faryngitidy, méně se uplatňují vleklé záněty mandlí. Ze vzestupných zánětů jsou to vleklé bronchitidy a bronchiektázie. V hrtanové úžině se sčítá drobná traumatizace vleklým kašlem s retencí patologického sekretu. K chronickým změnám má náklonnost i dětský hrtan v součinnosti s hlasovým přetížením a v průběhu mutace. U žen jsou známé vlivy hormonální. Vlivy endogenní (též GER) jsou doplňovány nebo rozvíjeny vlivy **exogenními**: suchý, přehřátý nebo mrazivý a prašný vzduch, alkohol, kouření. S tím souvisí též dýchání ústy, vyloučení klimatizace zajišťované v nose a hlasová přetěžování.

**Příznaky.** V popředí stojí **dysfonie** v různé podobě: chrapot, fonastenie, diplofonie. Pestré jsou **hrtanové parestézie,** jako pocit sucha, škrábání v krku, které ústí v kašel, jednou suchý, jindy při současné bronchitidě s bohatou expektorací.

Patologicko anatomicky a klinicky lze rozlišit dvě formy: se slizniční atrofií nebo hypertrofií. Hypoplázie, hyperplázie a dysplázie jsou vždy doprovázeny histologicky průkaznými zánětlivými změnami, které jednou nález vyvolávají a jindy jsou jeho důsledkem a soubor onemocnění by bylo možné šířeji označit jako chronické laryngopatie.

**Sulcus vocalis,** slizniční řasa či žlábek podél ligamentózní části okraje hlasivky na její horní ploše může být kongenitální nebo druhotný po hlasovém přetížení, zánětu, krvácení do hlasivek, chirurgickém stripu aj. Často pro jemnost změn je v běžné zvětšovací laryngoskopii přehlédnut a vynikne při videolaryngostroboskopii poruchou vibrace. Příčinou je pevný srůst jinak volně posunlivé sliznice s ligamentem.

## 8.2.3.1 Laryngitis chronica atrophica

Je obvykle součástí vleklých atrofických zánětů hltanu. Základem je dysfunkce cévního zásobení sliznice s úbytkem sekrečních žlázek, pohárkových buněk, podslizniční lymfatické tkáně, a základní hmoty lamina propria.

**Klinický nález** charakterizují při laryngoskopii oschlé sliznice s tvorbou nejdříve jemných, zasychajících povláčků, později se mohou tvořit příškvary. Jejich ulpívání na sliznici hlasivek není tak pevné, jako u akutní krustózní laryngotracheititidy, protože epitel není rozrušen, spíše má projevy hypoplazie. Hlasivky jsou bledé, často bývá myopatická obrna vnitřních napínačů, takže při fonaci zeje vřetenovitá štěrbina. V závislosti na měnlivém nálezu, který se zhoršuje v noci a v sezóně katarů dýchacích cest, se mění i stupeň chrapotu. Zřídka se objevuje inspirační dušnost. Takovéto nálezy bývaly součástí skleromu a ozény, v současnosti jsou běžnější po aktinoterapii této krajiny pro nádor.

## 8.2.3.2 Laryngitis chronica hypertrophica. Hyperplasia et dysplasia laryngis

**Hypertrofie** se projevuje někdy ohraničeně, jindy difúzně, nejčastěji postihuje hlasivky, jejich ligamentózní část, méně vestibulární řasy, zadní komisuru a vzácně subglottis. Lamina propria zbytňuje, zmnožují se sekreční žlázky a lymfatická tkáň, která je nakupena především v hrtanových ventrikulech. Zbytnění může být asymetrické s převahou v jedné polovině hrtanu, na povrchu sliznice mohou být známky hyperkeratózy. U neohraničených zánětů často dochází k souměrnému zbytnění vestibulárních řas, které překrývají přední polovinu hlasivek a zapojují se do fonace, na zadní komisuře se řasí slizniční hřebínek. Hlasivky bývají jednou válcovité, jindy vřetenovité, s cévní injekcí a zhrubělým okrajem (obr. 157).

***Projevy chronické laryngitidy, synechie na přední komisuře a ulcerující granulom v oblasti processus vocalis levé hlasivky jsou důsledkem dlouhodobé intubace.***

***Obr. 159. Vlevo hlasivkový polyp podobný hemangiomu, uprostřed edematózní polyp.***

***Obr. 158 . Zpěvácké uzlíky.***

***Cysta hlasivky vpravo.***

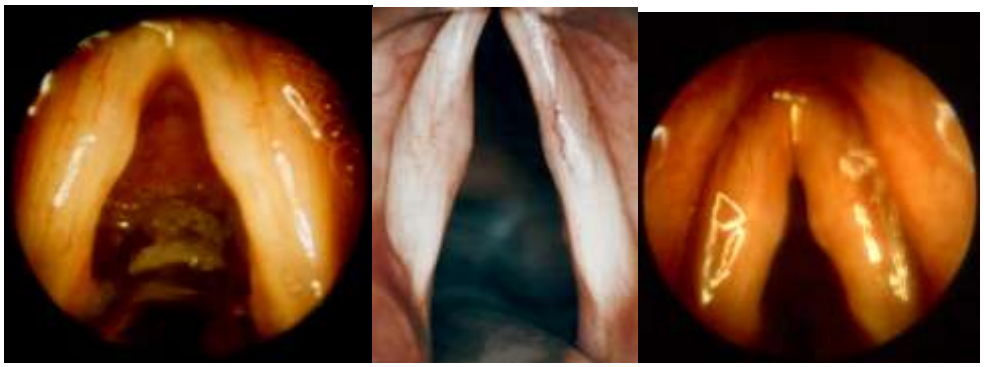
***Obr. 157. Laryngitis chron. hypertrophica. (Craig)***

***(Obr. zde Lehmann et. al.)***

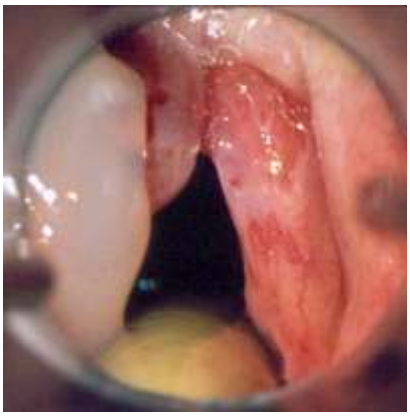
**Klinicky** se rozlišuje několik jednotek. Nejčastější **noduli cantorum** - zpěvácké uzlíky představují ohraničené reaktivní mozoly v místě maxima kmitu hlasivky, tj. na hranici přední a střední třetiny jejich délky (obr. 158). Jejich hlavní příčinou je hlasové přetížení při nesprávném způsobu tvorby hlasu. Podobně vznikají **kontaktní vředy** v místech styku (otloukání) hlasivkových výběžků arytenoidních chrupavek, tedy na hranici střední a zadní třetiny hlasivky.

***Reinkeho edém*** *(Craig)*

**Prolapsus ventriculi laryngis a Reinkeho edém** představují výhřez slizniční duplikatury z ventrikulu a nebo horní plochy hlasivek s různým stupněm zánětlivé infiltrace. Sliznice překrývá přední polovinu hlasivek. Vleklý zánět hrtanu nezřídka vyúsťuje v **polyp hlasivky**, který se upíná různě širokou stopkou, nejčastěji v přední polovině hlasivky (obr. 159)**.** Část polypů vzniká též na podkladě organizace krvácení do hlasivky, má hemangiomatózní podobu a pochází z náhlého přepětí (překřiknutí).



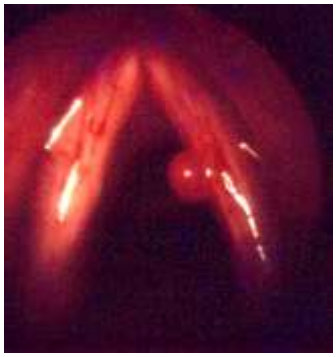
***Malá galerie hrtanových nálezů: Zpěvácké uzlíky***



***Prolaps ventrikulu.***

***Laryngitis chron. hyperplastica***

***Leukoplakie***

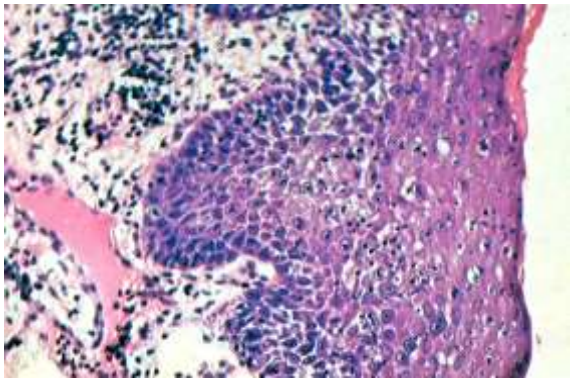


***Hlasivkové polypy***

**Léčba hypertrofií je většinou chirurgická,** u nodulů a polypů se užívá též lokální injekční aplikace steroidů, nezbytný je následně hlasový klid a foniatrická rehabilitace.

## Hyperplázie a dysplázie (prekancerózy) hrtanu.

**Pachydermia laryngis a leukoplakia laryngis** (obr. 160) jsou histologicky děleny podle stupně změn na hyperplázie a dysplázie, které mohou, ale nemusí být na povrchu kryté hyperkeratózou. Není-li hyperkeratóza, pak se jeví často afekce vlivem zánětlivé infiltrace červeně a nese označení **erythroplasia.** Zbytnění vrstevnatého dlaždicového epitelu, **hyperplázie**, představuje **prekancerózu v širším slova smyslu**. **Dysplázie** charakterizuje navíc buněčná a jaderná atypie a neklid a jde o **prekancerózu v užším slova smyslu**. Podle toho, zda je takto postižen epitel v horní třetině, ve dvou třetinách nebo v celém rozsahu, je klasifikována dysplázie stupněm I - III. Nástupem mitóz vzniká carcinoma in situ ($T_{is}$), který se řadí již mezi maligní nádory (**viz též 5.7 a obr. 129**).



***Obr. 160. Laryngitis chron. hyperthrophica, histologicky dysplásie II.*** *(Lehmann et.al.)*

**Klinicky** bývá častěji ohraničený nález na část hlasivek než difúzní transglotické postižení. Jsou zjišťovány převážně u kuřáků a alkoholiků. Dysplázie jsou zjišťovány zcela běžně v okolí glotické rakoviny, méně běžně v okolí supraglotické rakoviny a proto je zcela zásadní pro správnost diagnózy reprezentativní odběr biopsie.

**Diagnóza** hrtanových hypertrofií, hyperplázií a dysplázií vychází z anamnézy, klinického vyšetření celého respiračního ústrojí, zvážení metabolických a hormonálních poruch, místního nálezu, mikrobiologického vyšetření, biopsie a někdy sérologie. V diferenciální diagnóze přichází v úvahu tuberkulóza, mykózy, sklerom, sarkoidóza a syfilis.

**Léčba** záleží v sanaci dýchacích cest, úpravě prostředí a životního stylu, tj. výluce kouření, alkoholu a hlasové námahy. **Místně** se provádí sprejování a inhalování léčivých vod (Vincentka) a roztoků. Podávají se místní a výjimečně celková antibiotika, expektorancia a mukolytika. U nodulů a polypů se injekčně aplikují steroidy Léčba je dlouhodobá, léčba v lázních nebo v přímoří je vhodná zejména u atrofických forem. **Chirurgicky** se léčí zpěvácké uzlíky, prolaps ventrikulu, pachydermie, leukoplakie a polypy hlasivek. Příčinou nebo následkem vleklé laryngitidy může být nesprávná tvorba hlasu, a proto je nutná souběžná hlasová

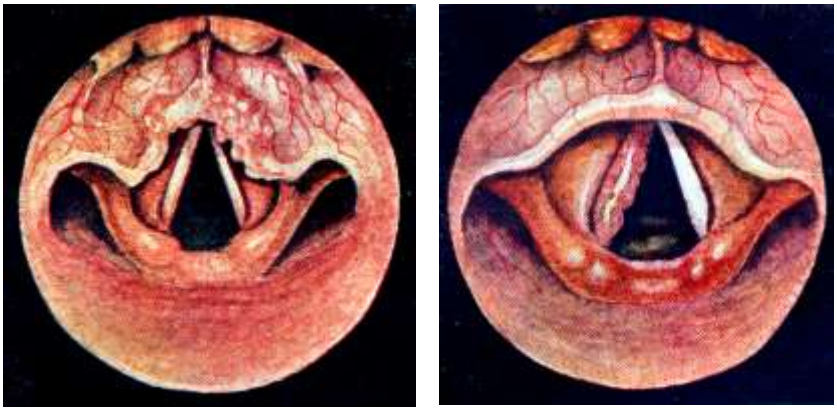
rehabilitace. Hyperplázie a dysplázie s ohledem na možné zvrhnutí zůstávají ve sledování (dispenzarizaci) do zhojení a podle okolností trvale.

## 8.2.4 Specifické záněty hrtanu

Představují u nás historickou skupinu onemocnění, se kterou se lékař častěji setká v rozvojových zemích. Zásluhu na jejich potlačení mají sociální a zdravotní opatření (očkování) a objev antituberkulotik. Současná všeobecná promiskuita, vzrůst sociální deprivace, demoralizace a narkomanie, zanedbávání zdravotní prevence a zvyšující se rezistence mikrobů na antibiotika vedou k opětnému nárůstu těchto onemocnění. Na možnost specifického zánětu je nutné vždy myslet v diferenciální diagnostice dysplázií a rakoviny hrtanu.

### 8.2.4.1 Tuberkulóza

Tuberkulóza hrtanu zpravidla vznikala jako druhotné onemocnění asi u třetiny nemocných s plicní tuberkulózou. Infekce je zanášena do hrtanu sputem, proto nejčastěji trpí hlasivky a zadní komisura, kde sekret stagnuje. **Klinicky** se rozlišuji:



***Obr. 161. Lupus laryngis a tbc ulcerózní monochorditis.*** *(J. Hybášek)*

**Chronická infiltrativně ulcerózní forma,** často jako monochorditida nebo jako ulcerující infiltráty na zadní komisuře.

**Lupus laryngis** se lokalizuje na příklopce a postupně ji deformuje infiltrací, ulcerací a jizvením (obr. 161).

**Akutní miliární infiltrativně ulcerózní forma** vzniká krevním rozsevem, postižení je difúzní, souběžně též v hltanu a je provázeno akutní zánětlivou symptomatologií (tbc sepse). Miliární uzlíky ve flegmonózně změněné sliznici rychle vředovatí. Jde zpravidla o terminální stadium nemoci.

**Příznaky,** zejména odynofagie, dyspnoe a dysfonie, jsou úměrné akutnosti průběhu a rozsahu infiltrace a rozpadu.

**Léčba** je ústavní antituberkulotiky, laryngologická léčba je zaměřena symptomaticky.

(V diagnostice se vedle tradiční histologie a kultivace nově používají IGRA testy tj. Interferon Gamma Release Assay a to QuantiFERON.TB a T-SPOT.TB test.)

### 8.2.4.2 Sklerom

Jde o infekční onemocnění způsobené Klebsiella rhinoscleromatis, které se nejčastěji manifestuje v oblasti nosních vchodů a v choaně, méně často v hrtanu a vzácně v tracheobronchiálním stromu. Klinicky probíhá ve třech stadiích. **Katarální stadium** je charakterizováno slizniční atrofií s tvorbou krust, které mohou zužovat dýchací cesty. Ve **stadiu infiltrace** dochází k tvorbě tuhých růžových infiltrátů nebo granulací bez ulcerací a rozpadu, vyhlížejících jako nádor. Ve **stadiu jizvení** vznikají stenózy nosních vchodů a choan, retrakce měkkého patra a striktury hrtanu (obr.).

**Diagnóza** se opírá o klinický nález a průběh, histologické zjištění Mikuliczových buněk a Russelových tělísek a sérologické vyšetření.

**Léčba** je místní, symptomatická a obdobná léčbě vleklých katarů dýchacích cest, celkově se podává streptomycin.

### 8.2.4.3 Lues

Onemocnění se manifestuje v oblasti hrtanu vzácně. **Syfilitický** enantém se projevuje v hltanu katarální angínou, v oblasti hrtanu na arytenoidních hrbolech a na hlasivkách mokvavými plaky šedobělavé barvy. Ve třetím stadiu vznikají **gummózní infiltráty** na epiglottis a subgloticky, které později vředovatí.

**Diagnóza** vyplývá z klinického nálezu, průběhu nemoci a sérologického vyšetření. Místní léčba je symptomatická, celkově se podává penicilin.

## 8.3 Nádory hrtanu

V hrtanu jsou benigní a maligní nádory častější než v ostatních orgánech hlavy a krku, pomineme-li kůži. Odráží se zde působení škodlivin zevního prostředí, kouření a pití alkoholu, ale také časté vleklé záněty dýchacích cest. Nejexponovanější krajinou je glottis, která, na rozdíl od ostatních částí hrtanu, je kryta výlučně dlaždicovým epitelem bez rohovění a sliznice zde nemá vlastní sekreční žlázky.

### 8.3.1 Benigní nádory hrtanu

Početná skupina **nepravých nádorů**, jakými jsou hlasivkové polypy, má základ v zánětech anebo funkčním přetížení. Histologicky mohou připomínat v raném stadiu kapilární hemangiom a po vyzrání fibrom. Do téže skupiny patří hrtanové cysty a kély. **Pravé benigní nádory** představuje častý papilom, a vzácný hemangiom, adenom, chondrom, dystopická štítná žláza, fibrolipom **(též 6.6.7)** aj.

***Cysta epiglottis (J.Hybášek)***

Vyskytuje se v hrtanu v každém věku. V patogenezi se uplatňuje **virus lidské papilomatózy** (HPV 6 a 11), což se projevuje recidivujícím průběhem a u dospělých

občas a u dětí vždy mnohočetností výskytu. Virus je analogický s virem kondylomat a předpokládá se, že u dětí je infekce získána v průběhu vaginálního porodu. Podobně, jako analogický virus juvenilních bradavic, je nádor pod hormonálním vlivem, s pubertou se omezuje rychlost růstu, frekvence recidiv a běžně i mizí.

***Obr. 162 a 163. Papilom u dospělého a papilomatóza u dítěte*** *(J.Hybášek)*

## Lidské papilomaviry (viz též 8.6.1)

Mají velikost asi 55 nm, známo je asi 300 genotypů. Osídlují bazální keratocyty, ale replikují se a vyzrávají teprve s postupným vyzráváním napadené buňky a její migraci k povrchu. Zde již rozmnožený virus se dostává do olupující se vrstvy.

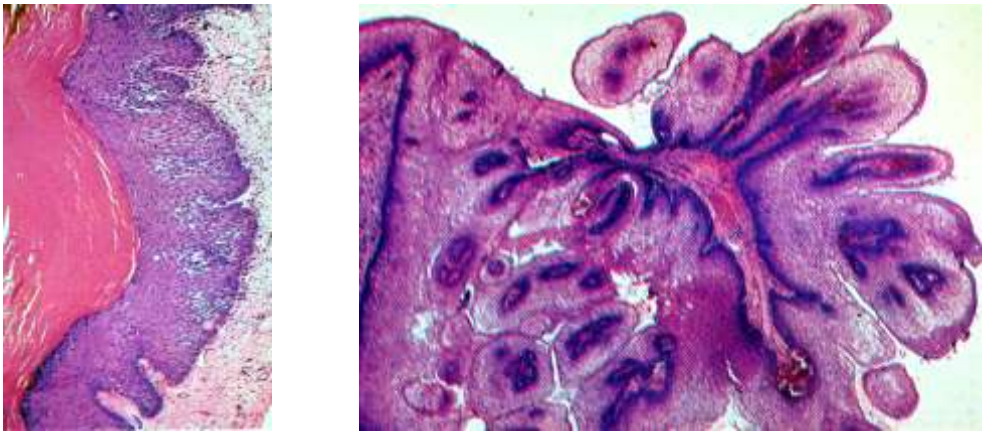
Viry jsou odpovědné za vznik řady klinických jednotek:

- všechny typy benigních bradavic (verruca vulgaris, plana, palmo-plantaris, orální a genitální typ bradavic, condyloma acuminatum i planum, slizniční, např. hrtanové papilomy, které se zvrhávají v papilokarcinom asi v 10 %),
- ale také malignomů, jako je cervikální rakovina a verukózní rakovina, např. hrtanu a již výše zmíněný papilokarcinom.

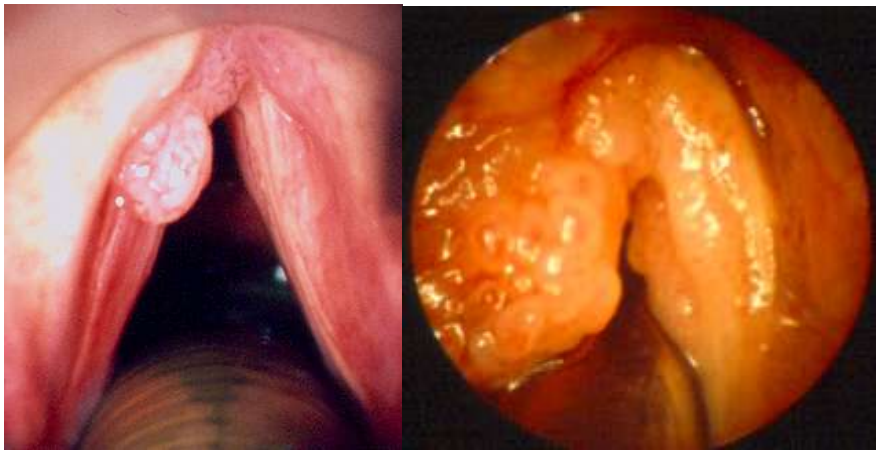
**Různé typy virů mají určitou predilekci** v tom, že infikují jen určité epidermální a anatomické krajiny, jakož i určitý typ epitelu. Mají schopnost se integrovat do DNA hostitele s následnou ztrátou regulačních funkcí buňky. Četné genotypy virů mají potenciál přeměnit buňku hostitele natolik, že se integrují do genomu hostitelské buňky a jeho mutací dávají základ pro malignomy.

**Papilomy v respiračním ústrojí** jsou představovány, jak uvedeno, HPV 6 a 11. Onemocnění se z 95 % manifestuje v hrtanu, HPV 6 způsobuje mírnější průběhy a při dětské papilomatóze vyžadují tracheotomii méně často než HPV 11 s průběhem agresívnějším. Oba viry patří do široké skupiny tzv. genitálních HPV. K přenosu mezi dospělými dochází nejčastěji pohlavním stykem. Preventivní očkování je jen na některé typy HPV. Terapeutická vakcinace není zatím dokonalá. **Léčba** je koagulačními metodami (laser aj.), virostatika se naosvědčila. Účinný je indol-3-carbinol per os, který je obsažen také v zelenině, zejména brokolici, květáku a hlávkovém salátě. Nově se užívá fotodynamické léčby.

***Doplněk 2013. V rámci prevence vzniku infekce papilomaviry a event. následných malignomů lze provádět očkování proti 4 hlavním typům HPV a to jak u dívek (od r. 2006), tak u chlapců (od r. 2012), nejlépe ve věku 11-12 r., přičemž se netestuje možná předcházející infekce. V USA se očkuje dokonce až do 26 roků. Jeden druh rakoviny hltanu je přičítán těmže HPV, což zdůvodňuje očkování chlapců.***



(Lehmann et al.)



***Solitární papilom u dospělého a panglotická papilomatóza u dítěte a nahoře příslušný histologický obraz..***

**Klinicky** se **papilomatóza u dětí** jeví jako květákovité až hroznovité, růžové až červené útvary, vyrůstající nejdříve z krajiny hlasivek, později i z obou sousedících oblastí (obr. 162). Růst je rychlý až bezuzdný. **V dospělosti** roste papilom častěji

solitárně a pomalu, rohovatí a je bělavé barvy, po léčbě i po letech recidivuje, asi v 10 % malignizuje (obr. 163).

**Příznaky** benigních nádorů závisí na umístění, velikosti a druhu. Malé procesy na hlasivce způsobují chrapot, u papilomatóz pro rozsah postižení je častá afonie a dyspnoe. Dyspnoí se hlásí i dystopická štítná žláza, hemangiom a adenom (častější v průdušnici), který navíc bývá provázen hemoptoí. **Klinický nález** je ověřován endoskopicky a histologicky. V diferenciální diagnóze přichází v úvahu rakovina hrtanu a specifické záněty.

**Léčba** je mikrochirurgická, zpravidla transorální cestou. Jsou používány různé koagulační metody a evaporizace laserem, ultrazvukem a vysokofrekvenčním skalpelem (zevně na kůži „bradavice“ kryochirurgicky). U papilomů dospělých jsou letité remise, přesto musí být nemocný pro možné zvrhnutí sledován. V konzervativní léčbě se ojediněle používají výtažky z vlaštovičníku, místní cytostatika, vakcinace, antivirotika, interferon aj, výsledky jsou neuspokojivé. Nejúčinnější je indol-3-carbinol.

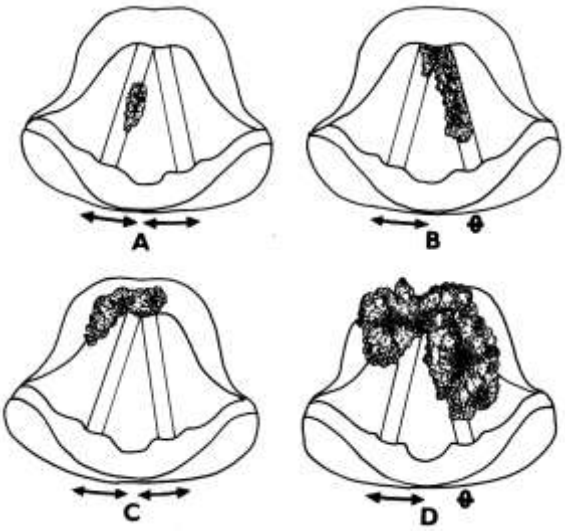
## 8.3.2 Rakovina hrtanu (též 8.6.2-5)

O prekancerózách bylo pojednáno v kapitole 8.2.3.2. Bylo zde zdůrazněno, že dysplázie běžně postihují sliznici okolo rakoviny a nesprávně cílený odběr tkáně na histologii může vést k mylné diagnóze.

**Epidemiologie.** Rakovina hrtanu je nejčastějším zhoubným nádorem v oblasti ORL. V Česku postihuje v 95 % muže s frekvencí 8,4 onemocnění na 100 000 za rok. Vzniká obvykle po 40. roku věku, maximum výskytu je kolem 60 roků. Na rozdíl od Slovenska, řady států Evropy a Ameriky u nás za posledních 20 roků rakoviny hrtanu nepřibývá, ani u žen. Mírně se snižuje průměrný věk nemocných a narůstají počty supraglotických rakovin. Asi 10 % rakovin vzniká na podkladě dříve zjištěné prekancerózy, většina jich vzniká náhlým zvratem s krátkou anamnézou. U mužů tvoří 95 % nemocných kuřáci, zpravidla silní (nad 20 cigaret denně více než 20 roků). Na vzniku supraglotických karcinomů se podílí konzumace tvrdých alkoholů, nemocní jsou často sociálně deprivovaní a své obtíže dlouhodobě přehlížejí (podobně v hltanu a dutině ústní, kde se incidence rakoviny v ČR zvyšuje).

**Histologicky** jde téměř výlučně o různě zralé formy **dlaždicového karcinomu**, vzácnější je **papilokarcinom a karcinom verukózní** (virové etiologie). Biopsie z různých krajin postižení mohou vyznívat od dysplázie přes carcinoma in situ až po infiltrativně rostoucí karcinom, reprezentativnost místa odběru je proto zásadní. Velmi vzácné jsou **neuroendokrinní karcinoidy a malobuněčné, oválkové karcinomy** (viz 8.6.3).

**Klasifikace.** Za rakovinu hrtanu je považován nádor postihující endolarynx ve třech jeho krajinách: **supraglotické, glotické a infraglotické** a přináležejí jim symboly s, g, i. (obr. 20). Mimo carcinoma in situ ($T_{is}$) se rozlišují povrchové nádory jedné krajiny ($T_1$), povrchové nádory dvou nebo tří krajin ($T_2$), infiltrativně rostoucí nádory a nádory znehybňující hlasivky ($T_3$) a nádory přerůstající endolarynx ($T_4$) (obr. 164).

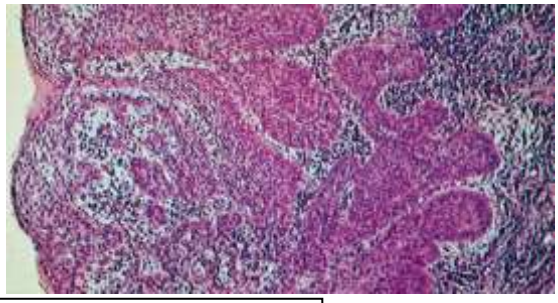



***Obr. 164. Rakovina hrtanu:***
***A – glotická $T_{1a}$,***
***B – glotická $T_3$,***
***C – supraglotická $T_1$,***
***D – supraglotická $T_4$***

**Příznaky** jsou rozdílné podle postižené krajiny a rozsahu nádoru. Hlasivkové nádory i zcela drobné se hlásí **chrapotem**. Proto chrapot u starších lidí, zejména u mužů kuřáků, trvá-li déle než dva týdny, je podezřelý a vyžaduje odborné vyšetření. Nádory hrtanového vchodu vředovatí, infikují se a působí **odynofagie**. Nádory vestibulárních řas způsobují hrtanovou **dyspnoi**, stejně jako vzácné nádory infraglotické. Nemocní s hlasivkovou rakovinou přicházejí spíše v časném stadiu nádoru, naopak nemocní s nádory nadhlasivkovými a podhlasivkovými většinou opožděně.

**Klinický nález** je ověřován endoskopickými a laryngomikroskopickými technikami a odběry na biopsii. Reliéf hrtanu, stejně jako nádorovou infiltraci a průnik za hranice hrtanu, lze studovat pomocí CT a MR, méně se užívá ultrazvuku, který naopak podává kvalitní obraz o stavu regionálních uzlin. Formy růstu mohou být exofytické, infiltrativní a ulcerózní, zpravidla smíšené. **Glotická rakovina** tvoří v Česku asi polovinu hrtanových karcinomů. Nádory této krajiny zpočátku rostou exofyticky a později infiltrativně. Nejčastěji vyrůstají z ligamentózní části hlasivky, šíří se na přední komisuru a ve tvaru podkovy přerůstají na druhou hlasivku. Invazí do hlasivky dochází k jejímu znehybnění. Vzácně rostou směrem k zadní komisuře nebo na arytenoidní hrbol, často do ventrikulu a infragloticky (obr. 165).

***Obr. 165. Rakovina hlasivky a histologie.***



***Exofytická forma rakoviny pravé hlasivky T1b a drobná leukoplakie na levé hlasivce v přímé laryngoskopii.***

***$T_{1b}$ glotický** (Craig).*

***T1b g***

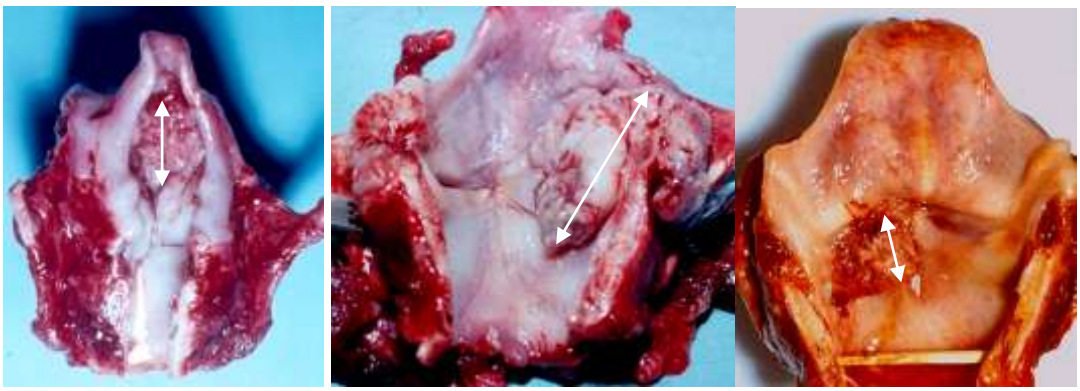
***$T_{1a}$ glotický**. (J. Hybášek)*

***Obr. 166. Panlaryngeální rakovina. (J .Hybášek)***

**Supraglotická rakovina** tvoří druhou polovinu hrtanových rakovin. Naprosto převážně vychází z fyziologických ostrůvků dlaždicového epitelu v epitelu respiračním (nejde o metaplázii).

**Vchodová forma** postihuje volný okraj epiglottis, aryepiglotické řasy a arytenoidní hrboly. Nádor rychle přerůstá okraje hrtanu do valekul, kořene jazyka a do piriformního recesu hypofaryngu. Rakovina **vestibulární řasy** je obvykle charakterizována exofytickým růstem a šířením do těla příklopky, hlasivky a piriformního recesu. Nádory z **těla epiglottis** rychle prorůstají do prelaryngeální krajiny (obr. 166). Diagnosticky obtížné jsou rakoviny vycházející z **ventrikulu hrtanu.** Dlouho se jeví jen jako zaoblené zbytnění vestibulární řasy.

**Nádory infraglotické** tvoří méně než 3 % všech nádorů hrtanu. Mají nejčastěji exofytickou podobu, přerůstají na hlasivku, vzácněji sestupují do průdušnice nebo prorůstají přes ligamentum cricothyroideum navenek. (V USA je poměr glotický: supraglotický: infraglotický udáván 60 % : 35 %: 5 %.)



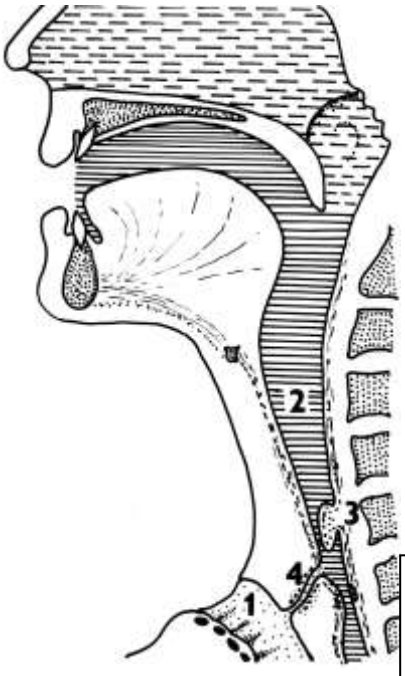
***Supraglotická, panglotická a do subglottis se šířící glotická forma rakoviny hrtanu.***

**Metastazování do spádových uzlin** v době diagnózy zjišťujeme asi u 5 % glotických, zpravidla pokročilých rakovin, často do prelaryngeálních uzlin. Nízká frekvence metastazování je podmíněna včasností diagnózy, chudostí mízního zásobení hlasivkové krajiny a pomalostí růstu těchto nádorů. Supraglotické rakoviny mají v době diagnózy metastázy v 35 % (v USA 50 %), rovněž s převahou v pozdních stadiích nemoci. Zde jsou i časté oboustranné metastázy, vzácné jen kontralaterální. Míza z hrtanu je odváděna do uzlin **trigona karotického,** z infraglottis též do uzlin peritracheálních, což činí nádory této krajiny zvláště nebezpečnými. Stanovení sentinelové uzliny u rakoviny hrtanu je zatím předmětem studia. **Vzdálené metastázy** jsou zjišťovány v době diagnózy rakoviny hrtanu asi u 5 % nemocných. Většina je jich v plicích při současných metastázách regionálních.

Diferenciální diagnostika bere v úvahu benigní nádory, slizniční dysplázie, chronické hypertrofické laryngitidy a specifické záněty.

**Léčba. U glotických rakovin** se používají v časných stadiích (Tis a T1-2) částečné resekce hlasivek: transorálně laryngomikroskopické (endoskopické) sejmutí sliznice u Tis a endoskopická nebo zevní **chordektomie nebo aktinoterapie** u T1-2**.** V pokročilých stádiích nemoci se obvykle provádí **úplná laryngektomie** (LE), doplněná aktinoterapií. Rovněž u **supraglotických rakovin** se provádí v časných stadiích částečné resekce hrtanu, **horizontální parciální laryngektomie,** event. jen endoskopicky epiglotektomie, v pozdních stádiích je nejúspěšnější kombinace úplné laryngektomie s ozářením.

**Parciální resekce** je možno provést mikrolaryngoskopicky nebo pomocí flexibilního endoskopu s použitím $CO_2$ laseru. Jinak se otevírá či resekuje hrtan ze zevního přístupu a odstraňují se měkké a chrupavčité tkáně tak, aby byl výkon kurativní a současně uchoval maximum z funkcí hrtanu, tj. respirace, fonace a deglutinace.




***Obr. 167. Schéma poměrů po úplné laryngektomii: 1 – tracheostoma, 2 – hypofarynx, 3 – náhradní „hlasivka“ z m. cricopharyngeus. 4 – tracheofaryngeální píštěl přivádí proud vzduchu k 3***

**Úplné laryngektomie** neuchovávají tvorbu hlasu, dýchání se děje trvale tracheostomatem, polykání jde fyziologickou cestou (obr. 167). K náhradě hlasu po laryngektomiích se chirurgicky konstruuje nové spojení průdušnice s hltanem nebo jícnem (neoglottis phonatoria sama však není zdrojem fonace, ta je tvořena vibrací slizničního rtu, jehož podkladem je uvolněný m. cricopharyngeus, stejně jako při tvorbě jícnového hlasu). Toto spojení se často zajišťuje umělohmotovým ventilem, který má bránit zatékání potravy do průdušnice. Hlas je tvořen výdechovým vzduchem, což umožňuje souvislou a relativně srozumitelnou mluvu po obturaci tracheostomie.

**Chirurgická léčba spádových uzlin** je prováděna profylakticky u pokročilých nádorů hrtanu, metastázy jsou disekovány funkčně nebo radikálně, tj. s uchováním nebo odstraněním přilehlé krční svaloviny a v. jugularis interna. Rozsah disekce podle onkologicky definovaných kompartmentů odpovídá klasifikaci primárního i sekundárního nádoru. Tato léčba je obvykle doplněna ozařováním. Samotná aktinoterapie metastáz je obvykle jen paliativní (viz též 11.1.2.3). Jednostranná thyroidektomie je nutná jen výjimečně.

Při **léčbě zářením** se používá megavoltážních zdrojů, především z urychlovačů, v dávce nejméně 60 Gy frakcionovaně 1,5 – 2 Gy denně. Pro motilitu krčních orgánů v závislosti na postavení hlavy je významné centrování paprsků do přesně vymezených polí, vypočtené obvykle podle HRCT nálezu (podrobněji **8.3.4**). **Chemoterapie** zatím (na rozdíl od USA **viz 8.3.5**) v žádné své podobě a kombinaci nedokázala zvýšit míru přežití. **Výsledky** relativního pětiletého přežití **po první léčbě** bez známek nádoru lze ilustrovat podle lokalizací a pokročilosti rakoviny takto:

**Glotická rakovina** $T_1$ - operace 95 %, ozáření 85 %, $T_2$ - operace 80 %, ozáření 60 %, $T_3$ - kombinovaná léčba 70 %, $T_4$ - kombinovaná léčba 50 %. (V USA (2014) v průměru 85 %, pro T4 až 55 %, oproti 35 % po radiochemoterapii.)

**Supraglotická rakovina** $\mathbf{T_1}$ - operace 75 %, ozáření 50 %, $T_2$ - kombinovaná léčba 60 %, $T_{3-4}$ - kombinovaná léčba 40 %. Postižení krčních uzlin samo snižuje míru přežití asi na 50 %.

Část nemocných po neúspěšné parciální resekci hrtanu nebo ozáření lze zachránit úplnou laryngektomií, celkové přežití nemocných činí v průměru asi 65 % bez ohledu na stadium nemoci. (**Biologická léčba** (2011) je v počátcích, **viz 6.6.3**, její kombinace s radioterapií prodlužuje život úspěšněji, než s chemoterapií, viz **8.3.4.)**

**Výsledky zhoršuje** špatná spolupráce části nemocných. Ze zemřelých do 5 roků od léčby asi třetina umírá na jiná onemocnění, jak je podmiňuje mj. častá kuřácko-alkoholická anamnéza. Dvě třetiny umírají v souvislosti s rakovinou, většinou na nezvládnutelné regionální a vzdálené metastázy. Téměř polovina metastáz se projeví až s odstupem delším než rok. Po radiaci může být pro otoky, perichondritidu a infiltrativní růst nádoru diagnóza recidivy obtížná a hojení po nové léčbě operací je často komplikované. Proto je chirurgické léčbě dávána přednost tam, kde je nezbytný výkon na mízních uzlinách, u mladších nemocných, u nichž radiace může být zdrojem druhotných malignomů, a v pokročilejších stadiích nemoci. Aktinoterapie se uplatňuje u hlasových profesionálů, v prvém stadiu nemoci a při kontraindikacích chirurgické léčby. Onkologický tým postupuje podle podrobně propracovaných koncepcí diagnosticky a léčby a také vysloveného požadavku informovaného nemocného.

V **rehabilitaci** je zaměřena pozornost na tvorbu hlasu, dýchání a polykání. Po LE se mimo chirurgicky utvářené "fonační píštěle" pro tvorbu hlasu užívá jícnový hlas, založený na říhnutí, bukální šepot, založený na vyráženém vzduchu z dutiny ústní a elektrolarynx, budící vibrace spodiny úst s monotónním hlasem. Tracheální kanyla bývá zdrojem tvorby granulační tkáně a zúžení průdušnice a je výhodné, když se

tvoří tracheostoma, které kanylu nevyžaduje. Ta je ale součástí fonačních ventilových protéz. K polykacím obtížím dochází u supraglotických resekcí hrtanu, rehabilitace polykání bez epiglottis trvá obvykle 3 týdny. Pokusy o transplantaci hrtanu nejsou zatím příliš nadějné.

**Pracovní neschopnost.** Nemocní bez známek nádoru, s výjimkou hlasových profesionálů a fyzicky těžce pracujících, jsou po částečných resekcích a ozařování zpravidla schopni práce v původním povolání. U laryngektomovaných se přiznává plná invalidita, ale nemalá část takto léčených, do určité míry v závislosti na kvalitě mluvní komunikace, je schopna výkonu stejného nebo jiného povolání. Pracovní zařazení je významné z hlediska širšího sociálního uplatnění nemocných a v této věci významně spolurozhoduje podpora rodiny a přátel a vytvoření vhodných podmínek zaměstnavatelem.

**Dispenzarizace** nemocných probíhá tam, kde byl nemocný léčen. V 5 % jsou zjišťovány souběžně a až ve 25 % následně vzniklé duplicitní zhoubné nádory, nejčastěji v tracheobronchiálním stromu a trávicí soustavě.

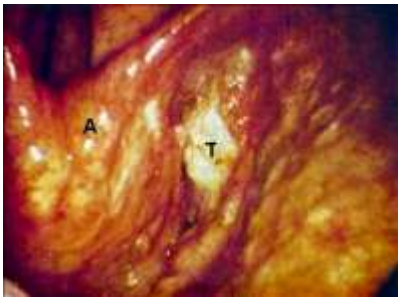
## 8.3.3 Faryngolaryngeální rakovina

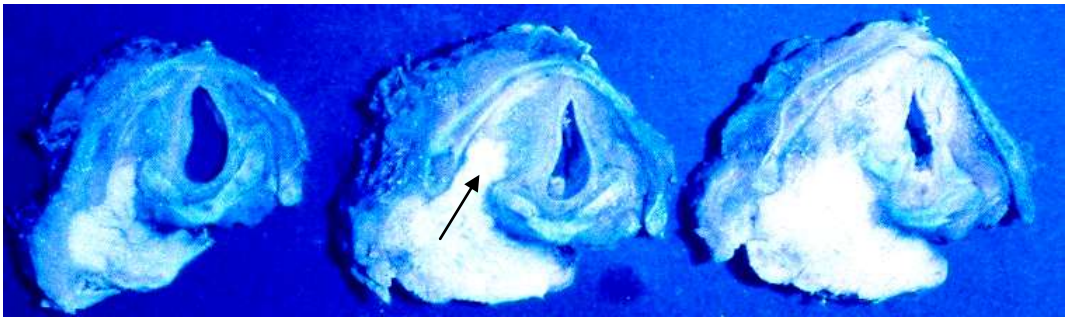
Rakovinové bujení vychází v hypofaryngu převážně z piriformního recesu a snadno přerůstá nebo prorůstá do hrtanového nitra. Tato zpravidla dlaždicová rakovina postihuje muže 7krát častěji než ženy, je ale asi 8krát vzácnější, než rakovina hrtanu. V etiopatogenezi jsou vyzvedávány vlivy alkoholu a kouření u mužů a anemie u žen. Nejčastěji vyrůstá z piriformních recesů (muži) a postkrikoidní krajiny (ženy), vzácněji z boční a zadní stěny (obr. 168). Sestupuje do krčního jícnu a zasahuje někdy celý jeho obvod.

**Příznaky.** V popředí jsou **dysfagické obtíže** od parestézií až po kruté odynofagie. Současně se zužuje průsvit polykacích cest, sousta váznou a dochází k aspiracím. Přidružený zánět obtíže stupňuje, přidává se kolaterální otok a vzniká **inspirační dušnost**. Rozpad nádoru způsobuje **foetor.** Četnost metastáz je vyšší než u nádorů hrtanu a prognóza je méně příznivá. Čím je nádor uložen níže, tím menší je pravděpodobnost jeho vyléčení. Pět roků po léčbě přežívá 30 až 40 % nemocných.

***Rakovina piriformního recesu a postkrikoidní krajiny (Craig.)***

***Rakovina piriformního recesu vpravo. A – arytenoidní hrbol, T – tumor.***





***Obr. 168. Rakovina piriformního recesu, šířící se do hrtanu (horizontální řezy).***

**Léčba** je zpravidla **kombinovaná**. Částečné resekce hrtanu a hypofaryngu nebo úplné resekce obou orgánů s náhradou polykacích cest revaskularizovaným štěpem z jejuna jsou doplněny plnou dávkou ozáření. V pokročilých stádiích je obsáhlá disekce uzlin a resekce štítné žlázy obvykle nezbytná.

Rakovina může přestupovat na hrtan též z mezofaryngu, z valekul a kořene jazyka. Dochází k destrukci epiglottis a nemocný má výrazné odynofagie, aspiruje potravu a podle rozsahu nádorové proliferace se dostavuje též dušnost. I zde je frekvence metastáz vysoká a prognóza nepříznivá. Léčba je kombinovaná a spočívá v laryngektomii, parciální glosektomii a faryngektomii s následným ozářením. Ani zde chemoterapie nepřinesla trvalejší léčebné výsledky.

# Doplňky

## 8.3.4 Principy radioterapie nádorů oblasti hlavy a krku

Terapie kobaltem je takřka minulostí, mj. pro obtížnou verifikaci ozařovaného prostoru. V současnosti se užívá nejčastěji **radioterapie s modulovanou intenzitou.** Při ní je individuálně naplánováno přesné kolísání intenzity jednotlivých svazků tak, aby byl optimálně zasažen nádor (T i N), včetně okrajové zóny a ušetřeny maximálně zdravé tkáně. Ozařuje **se lineárními urychlovači s vícelamelovým kolimátorem**. Individuální program vychází z CT řezů do 5 mm, z fixace nemocného v reprodukovatelném postavení a z ověřování dávek v ozařovaném prostoru. Zakreslení vylučuje z ozařovaní míchu, mozkový kmen, oči a optický nerv.

Způsob aplikace jde cestou **hyperfrakcionování dávky a z hlediska času pak bez akcelerace nebo s akcelerací**. První spočívá v aplikaci více denních dávek menších než 1,5 Gy, např. 2 x denně 1,1 Gy 5 x za týden po dobu 7 týdnů (= 70 frakcí a 77 Gy). Po dosažení 45, 60 a 70 Gy se zmenšuje ozařované pole. Druhý způsob bere do úvahy zrychlování tvorby nových populací nádorových buněk, která nastává mezi 21. a 28. dnem radioterapie. Ozařuje se rovněž hyperfrakcionovaně, ale 7 dnů v týdnu a jen 5 týdnů (= 66 frakcí po 1,1 Gy x 33 dnů = 72,6 Gy.) Používají se pochopitelně variace mezi oběma uvedenými s širší škálou celkové dávky. Pochopitelně i tento způsob ozařování přináší nemocnému byť v menší míře a individuálně vyjádřené problémy, např. epitelitidu, které dále postup modifikují.

## Bioradioterapie

Nově vstupuje do léčby (2006), jejíž výsledky jsou udávány jako lepší, než chemoradioterapie. Konkrétně kombinace týdně aplikovaného cetuximabu (7x) s primární radioterapií u místně pokročilých nádorů zvyšuje dobu přežití. Pozoruhodné je, že přežití se zvyšuje s objevením se a stupňováním kožního rashe. Při postižení regionálních uzlin se ukázala výhodnost čtyřkombinace s konkomitantní chemoradioterapií a nebo chirurgií. (Viz. též kapitola 14. Radiační mucositis 5.10.7)

## Elektrochemoterapie (2015).

Vedle klasické chemoterapie vstupuje do léčby pokročilých stádií nádorů hlavy a krku nová technologie: při klasickém použití např. cisplatiny nebo bleomycinu jsou nádorové buňky dokonaleji zpřístupněny tzv. elektropolací. Jde o vysokovoltážní elektrické pole, ve kterém dochází k destabilizaci buněčných membrán, což zvyšuje průnik chemoterapeutika do nádoru.

## Biologická léčba (2016).

V r. 2006 byly hodnoceny výsledky léčby Cetuximabem, jak výše uvedeno, osvědčila se v kombinaci s radioterapií. V r. 2015 bylo referováno o léčbě pembrolzumabem u nemocných s pokročilým stadiem rakoviny hlavy a krku. Ukázal se lepším než metotrexát, docetaxel a cetuximab. V r. 2016 byly předloženy poznatky s léčbou **nivolumabem** u nemocných s pokročilou rakovinou hlavy a krku s metastázami, po recidivě nebo již jiné léčbě vzdorujících nádorů. Léčba nivolumabem byla již dříve příznivě hodnocenaužít u melanomu, rakoviny plic a ledvin a u Hodgkinova lymfomu**.** Léčba je sice označována jako přívětivá, nicméně je spojena s nežádoucími projevy. Jmenovitě jsou uváděny imunitně zprostředkované nepříznivé reakce, jako jsou kolitidy, pneumonie, endokrinopatie, nefritidy a hepatitidy. Preparát je vhodný pro monoterapii. Nivolumab významně prodlužuje život, zlepšuje orgánové funkce a mírní obtíže nemocného, především při srovnání s chemoterapií.

## Vitamin D (VD) ve vztahu k rakovině hlavy a krku (2014)

**V posledních letech je věnována stále větší pozornost funkci vitaminu D v prevenci vzniku, rozvoje a v léčbě maligních nádorů.** Působnost VD je nejlépe prozkoumána v oblasti metabolizmu vápníku, ale jsou již kvalifikované poznatky, jak se jeho nedostatek uplatňuje v etiopatogenezi např. nemocí kardiovaskulárních, endokrinních, metabolických, infekčních, autoimunních aj. V oblasti karcinomů dutiny ústní, orofaryngu, hypofaryngu a hrtanu se jako rizikové faktory uvádí především kouření, alkohol a infekce papilomaviry. A byly již objeveny těmito karcinogeny navozené mutace genů, stojící na počátku dalšího řetězení biologických změn, končících rakovinou. **K této skupině karcinogenů lze přiřadit nově i nedostatečné hladiny a nebo nemožnost tkáňového uplatnění VD.**

**<u>Velice zjednodušeně</u>: VD, resp. jeho funkční podoba kalcitriol** jako sekosteroid působí intracelulárně prostřednictvím jaderného receptoru v cílových tkáních. Receptor je kodován speciálním genem, jehož promotorová část podporuje tvorbu

četných, tkáňově specifických transkriptérů. Cílovým působištěm po přetvoření v heterodimér je jádro buňky, kde se váže ke specifické sekvenci promotorové DNA cílených genů a řídí jejich transkripci. Konečným výsledkem je regulace vápníkové homeostázy a dalších funkcí, z nichž důležité jsou především **účinky na buněčné úrovni a to antiproliferační a prodiferenciační.** Hypovitaminóza D a nebo rozpad výše uvedeného řetězce biologického působení je cestou ke vzniku nežádoucí buněčné aktivity, která může vyústit v malignom. Tyto účinky byly již prokázány na kulturách nádorových buněk a v pokuse na zvířatech.

**Hlavní působení kalcitriolu je definováno, mimo již uvedné antiproliferační a prodiferenciační, jako antiangiogenetické, antiinflamační, imunostimulační, proapoptotické a pozoruhodnou se jeví i schopnost aktivovat mechanismy opravy DNA .**

Z toho bylo pak dovozeno, že **suplementace VD** by mohla sehrávat i významnou roli v prevenci (chemopreventivní působek) a terapii malignomů. Vzhledem k možnému negativnímu souběhu účinku nadbytku VD v kalciovém hospodářství se zaměřuje pozornost na nalezení analoga specifičtějšího působku, cíleného jen na protinádorové působení.

**Uvedený kusý popis působení VD v onkogenezi a onkoterapii představuje jen nejzákladnější, neúplný a (ve snaze o srozumitelnost) i zjednodušený výklad soudobých znalostí, které v kvalifikovanější podobě čtenář nalezne v odborné literatuře. Navíc nové objevy farmakologie a ověřování výsledků jdou takovým tempem, že jejich správné ohodnocení může být i prchavé.**

**Vitamin C v léčbě zhoubných nádorů (2013).** Megadávky vitaminu C v průběhu radiochemoterapie zhoubných nádorů mají mít určitý protinádorový efekt, dále údajně vytváří ochranu před nežádoucími účinky chemoterapie a zlepšují léčebné výsledky i kvalitu života nemocného. Dávkování musí vytvořit koncentraci v krvi asi 10 až 15x vyšší proti normální a předpokladem léčby jsou zdravé ledviny nemocného.

## 8.3.5. Srovnání různých kombinací konzervativní léčby místně pokročilé rakoviny hrtanu (T3-4)

Léčba rakoviny hrtanu je regionálně velmi rozdílná, např. obecně v jižní polovině Evropy je upřednostňována léčba chirurgická, zejména parciální resekce hrtanu s uchováním funkcí, byť ne v ideální podobě: např. po resekcích hlasivek nelze očekávat zpěvný hlas a po resekcích epiglottis bezproblémové polykání. Tyto metody mají výhodu v tom, že ve vysoké míře rychle a jednou provždy vyřeší onemocnění. Tyto metody se hodí především u časných stádií rakoviny hrtanu a naprosto ojediněle u rakoviny, přesahující hranice hrtanu (T4). U těchto nemocných je volena zpravidla úplná laryngektomie (LE) s následnou radio(chemo)terapií. Naopak v severní polovině Evropy orientačně lze říci, že převažují metody konzervativní léčby, tedy především radiochemoterapie a při jejím selhání pak úplná laryngektomie. Nutno přiznat, že pokroky v radioterapii, chemoterapii a bioterapii zvyšují šance na uchování hrtanu i u

pokročilých stadií. Předkládám stručný souhrn studií **USA 2012**, které srovnávají tří **konzervativní metody léčby pokročilých stadií rakoviny hrtanu** a jejichž cílem je prokázat možnosti zvýšení šancí nemocných na uchování hrtanu.(USA 2014: chirurgie + radio(chemo)terapie zůstává ale u T3-4 nejúčinnější). Nemocní byli léčeni buď:

- indukční terapie cisplatinou/fluorouracilem s následnou radioterapií **(ICF/R)**, (aplikovány 3 cykly cisplatiny 100 mg/m$^2$1. den a fluorouracil 1000 mg/m$^2$ denně po 5 dnů. Nemocní, u nichž měla tato léčba odezvu následně dostali 70 Gy radioterapie v 35 sezeních po 2 Gy ve frakci). Nebo
- konkomitantně cisplatinou a radioterapie **(KCR)** (cisplatina 100 mg/m2 v den 1., 22. a 43. v souběhu s radioterapií celkem 70 Gy), nebo
- radioterapií samostatně **(R)** (obden 2Gy, za 35 sezení celkem 70 Gy).
- Hodnocen soubor 520 nemocných s mediánem doby sledování 10,8 r.

**Závěry:**

- Nebyl rozdíl mezi léčebnými modalitami pokud jde o přežití: 5 roků od léčby bylo rozmezí v přežití 54-58 % a 10 roků od léčby 28-39 % .
- Úmrtnost nesouvisející s rakovinou hrtanu byla nejvyšší u KCR (31 %), u ICF/R 21 % a u R jen 17 %.
- Kontrola regionálních uzlin – N – byla signifikantně lepší při užití KCR než ICF/R a nebo R.
- KCR si pro recidivu vynutila následně LE signifikantně méně často (15 %) než při ICF/R a než R (30 %).
- Studie vychází z více jak desetiletých zkušeností, které byly v průběhu této doby podle oponentů překonány novějí chemoterapeutickou trojkombinací s následnou radioterapií – ale na odpovídající hodnocení bude nutné několik roků vyčkat.

**Konec doplňků a další od 8.6.**

# 8.4 Poruchy hrtanové inervace a kinetiky

Hrtan je senzitivně a motoricky inervován z n. X. cestou n. laryngeus superior a recurrens. Poruchy vagového jádra, kmene a uvedených větví se projeví obrnami, křečemi, neuralgií a dysestézií. Poruchy mohou vystupovat samostatně nebo sdruženě s poruchami dalších hlavových nervů, zejména postranního smíšeného systému.

## 8.4.1 Obrny fonačního svalstva

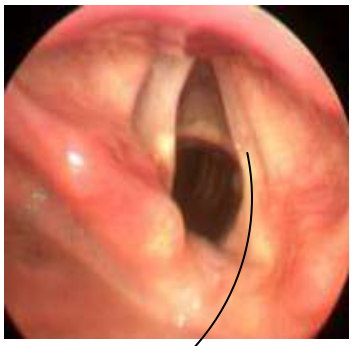
Porucha se dotýká jednostranně nebo oboustranně fonační svaloviny, činné jako rozvěrače, svěrače a napínače hlasivek (obr. 21). Obrny rozlišujeme centrální a periferní, myopatické a neuropatické. **Myopatické parézy** vznikají poškozením svalstva nádorem, v průběhu zánětu hrtanu, vzácně po úrazech a operacích. **Neuropatické obrny** jsou buď organické, nebo funkční. Funkční porucha postihuje výhradně svěrače, což znemožňuje uzavření glotidy. Organická porucha postihuje zpravidla nejdříve rozvěrače, takže je nemožné otevření glotidy.

**Centrální organické poruchy** jsou vzácné, často progredují a jsou sdružené s obrnami n. IX., XI. a XII. Nemocní trpí proto nejen fonastenií nebo dyspnoí, ale také dysfagií, aspiracemi a poruchami mluvního projevu.

**Periferní obrny** jsou mnohem častější, jsou jednostranné, nebo vzácněji oboustranné. Zpravidla jde o postižení zvratného nervu, třikrát častěji na straně levé, kde nerv probíhá hlouběji v mezihrudí a tak se dostává do styku s uzlinovou a aortální patologií. Mnoho obrn vzniká iatrogenně při strumektomiích, vzácněji při neuritidách, např. chřipkových. Podle rozsahu postižení rozlišujeme **obrnu "internu",** tj. m. vocalis, který je napínačem hlasivky**, obrnu "postiku",** tj. m. cricoarytenoideus posterior, který je rozvěračem hlasové štěrbiny a **obrnu "rekurentu",** tj. všech vnitřních hrtanových svalů (obr. 21).

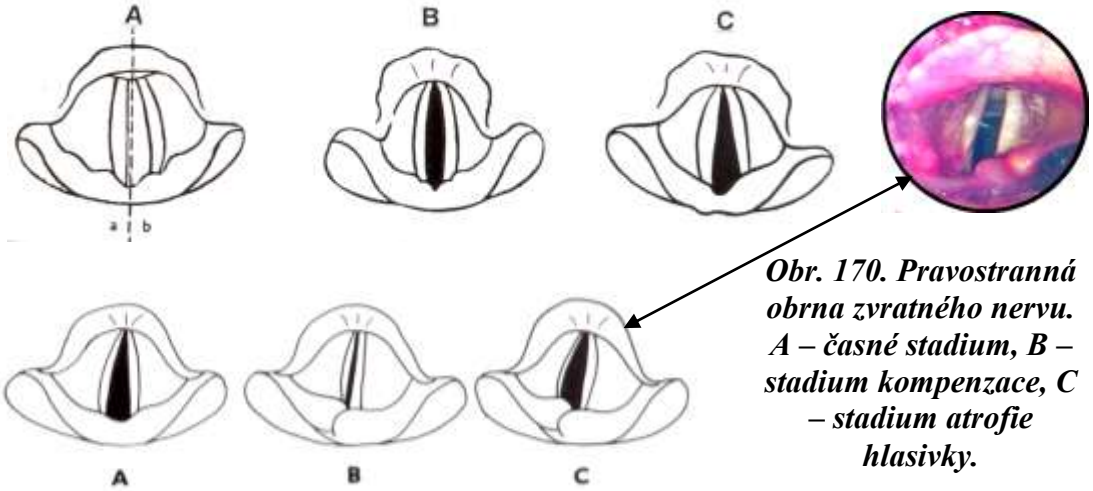
**Příznaky.** Mohou se uplatnit dysfonie a hrtanová dyspnoe. **Dysfonie** vystupuje v pestré škále od chrapotu přes diplofonii a fonastenii až po afonii. Nedomykavost hlasové štěrbiny nutí nemocné při řeči k častému nadechování, trpí odkašlávání a dochází k aspiracím potravy. Při obrně rozvěračů netrpí hlas, ale při oboustranném postižení je **inspirační dušnost**, která omezuje i mluvní projev.

**Klinický nález. U obrny internu** na jedné straně vzniká při fonaci srpkovitá štěrbina, u oboustranných obrn vřetenovitá (obr. 169 A, B). U jednostranné **obrny postiku**, pro postavení hlasivky ve střední čáře, nemusí být funkční projevy, pokud se obrna dále nerozšíří (obr. 169 C). U oboustranné je postavení hlasivek ve střední čáře spojeno s dušností. Úplná **obrna rekurentu** má postavení hlasivky intermediální, trpí hlas a vykašlávání, též v závislosti na stadiu obrny, projevy se stupňují při oboustranném postižení (obr. 170).



***Paréza rekurentu vlevo s atrofií m. vocalis a s paramediálním postavením hlasivky.***

***Obr. 169. Postavení hlasivek při hrtanových obrnách:A: a - paramediální, b – intermediální, B – oboustranná obrna m. vocalis, C – pravostranná obrna rozvěrače hlasivky (postiku).***




***Obr. 170. Pravostranná obrna zvratného nervu. A – časné stadium, B – stadium kompenzace, C – stadium atrofie hlasivky.***

***Paréza obou rekurentů po strumektomii a nález po laterofixaci levé hlasivky: zlepší se dýchání, zhorší se ale hlas.***

**Diagnóza** je založena na anamnéze, nepřímé laryngoskopii, stroboskopii a popřípadě elektromyografii. Hlas se analyzuje sonagraficky. U **myopatické léze** je nutné pátrat především po příčině zánětů, u **neuropatických obrn** vylučujeme nádory mediastina, plicního hilu, choroby aorty a malignomy štítné žlázy**. U centrálních poškození** je nutné myslet na sclerosis multiplex, syringomyelii aj. V diferenciální diagnostice přicházejí v úvahu všechny stavy, které vedou k chrapotu a dušnosti.

**Léčba.** U postneuritických obrn se zpočátku používá léčba **kortikosteroidy a vitaminy B.** Protože je obvykle uchována aktivita části hrtanových svalů, dochází jen pozvolna k trofickým změnám. Přesto se záhy přistupuje k **hlasové rehabilitaci**. Ta spočívá v nácviku dechové úspory, udržení správné polohy hlasu, náhradních mechanismech zužujících hrtanový průsvit (fonace vestibulárními řasami), ve vibračních masážích a galvanickém dráždění. Léčba je dlouhodobá a s dalším rozvojem obrny a atrofií musí být upravována. Paréza hlasivky podle místa poškození zvratného nervu (ne přerušení) se upravuje od 6 do 15 měsíců a po tuto dobu je nutné udržovat v kondici svalovinu, aby regenerující nerv se mohl uplatnit.

**Chirurgická rekonstrukce** přerušeného nervu nedosahuje potřebných úspěchů, protože nelze zajistit topickou reinervaci funkčně odlišných svalů hrtanu, dosahuje se jen jejich tonizace. Selhaly i cesty reinervace prostřednictvím napojení na jiné hlavové nebo krční motorické nervy. K rozšíření hlasové štěrbiny při dušnosti se používají různé způsoby **laterofixace,** tj. oddálení jedné nebo obou hlasivek od

střední čáry. Dýchání je zlepšeno, ale hlas se zhorší. Naopak u zejících hlasových štěrbin se chirurgicky provádí různé doplnění tkání laterálně od hlasivky, tj. **mediofixace, mediotranspozice, augmentace** hlasivky (trvalé např. chrupavkou, tukem, hydroxylapatitem, dočasné injekcí kyseliny hyaluronové, kolagenu aj). Nejnověji se užívá u oboustranných obrn s dušností elektrostimulace m. cricoarytenoideus post. pomocí tzv. hrtanového pacemakeru. (Mimo téma je vhodné uvést, že změny hlasu mužského v ženský po operacích transsexuálnů se dociluje zkrácením hlasivek jejich sešitím při přední komisuře.)

## 8.4.2 Křeče fonačního svalstva. Dyskineze hlasivek

**Laryngospasmus je** patologicky vystupňovaný ochranný reflex uzávěru glotidy. **Příčiny** jsou v poruše centrální nebo periferní inervace, mohou být i psychogenní. Nejčastěji vzniká podrážděním hrtanové sliznice cizím tělesem nebo hlubším zánětem u stenozujících laryngitid. Může být vyvolán i silnými a nelibými podněty nn. olfactorii a n. trigeminus i celotělovým podnětem chladu při skoku do vody. Z centrálních příčin vzniká především u hysterie, méně často u epilepsie, tetanu a neuritid. Laryngospasmus může provázet léčbu cytostatiky: pak je důsledkem toxického poškození inervace a nebo minerálního rozvratu, v souvislosti se zvracením a průjmy. Dříve ve vztahu k rachitidě a hypokalcemii byl u malých dětí znám laryngismus stridulus. Iatrogenně se vyvolává laryngospazmus při manipulacích v hypofaryngu a laryngu, např. intubací bez dostatečné myorelaxace anebo anestézie.

**Klinický obraz** je charakterizován **záchvatovostí.** Vedoucím příznakem je **vystupňovaná dušnost** se svištivým nádechovým stridorem a vpadávání poddajných stěn hrudníku, zatahováním. Záchvat může trvat sekundy až desítky minut, nemocného vyčerpává, náhle polevuje, zřídka až po upadnutí nemocného do bezvědomí. Stav může skončit udušením anebo oběhovým selháním.

**Diagnóza** obvykle nečiní obtíží, v diferenciální diagnostice zvažujeme cizí tělesa, stenozující laryngitidy a jiné záchvatovité respirační dušnosti.

**Léčba.** Záchvat často pomíjí dříve, než může nastoupit léčba. Jako první pomoc se doporučuje několik doušků studené vody, vyplazení jazyka a jeho chvilkové podržení prsty. Z léků lze použít **slizniční anestézii a myorelaxancia**, v prevenci opakování se osvědčil prometazin. Při hrozbě udušení je nezbytné **zprůchodnění cest dýchacích koniotomií nebo intubací.** Kauzálně léčíme základní onemocnění, které vedlo k laryngospazmu.

Zvláštní skupinou dystonií fonačního svalstva jsou **dyskineze** (parakineze) **hlasivek (**viz též 2.17 a 10.1.1)**.** Nejčastější, z těchto jinak vzácnějších diagnóz, je **inspirační křeč hlasivek**, se kterou se setkávají pneumologové, protože simuluje nebo doprovází kortikorezistentní astma a je jimi označována jako dysfunkce hlasivek. Projevuje se inspirační dušností se stridorem. Uzávěr glottis je jen v ligamentózní části, chrupavčitá zeje trojhranem. Ojedinělá je exspirační křeč hlasivek s opačnou symptomatologií. **Paradoxní** (perverzní) **pohyby hlasivek** jsou charakterizovány křečí ve fázi respirace a naopak atonií při pokusu o fonaci. Typické je vyhasnutí křečového stavu ve spánku. Podobně **psychogenní** (hysterická) **afonie**, která vzniká

po stresových situacích, zejména u žen. Při pokusu o fonaci zůstávají atonické hlasivky v abdukci. Po vyloučení organického a neurogenního původu se tyto stavy zařazují do širšího souboru psychogenně podmíněných somatoformních symptomů (viz též 2.17). V diagnostice a léčbě je nutné urychleně zapojit psychiatra a foniatra. Léčba spočívá v psychoterapii a rehabilitaci dýchání a fonace, medikamentózní léčba např. sedativy a antidepresivy nebo lokální anestezie jsou jen podpůrné, intubace u křeče glotidy může přicházet do úvahy jen v kritické situaci souhry se záchvatem astma bronchiale.

### 8.4.3 Neuralgie a anestézie n. laryngeus superior

Neuralgie se projevuje záchvaty bodavých a svíravých bolestí v krajině hrtanu, které vystřelují do ucha a lebeční spodiny. Pro část těchto bolestí nenacházíme vysvětlení a jsou podobné idiopatickým neuralgiím trigeminu. Část je symptomatická a má původ v zánětu, nádoru a patologické osifikaci závěsu hrtanu na jazylce. Symptomatické neuralgie se dobře tlumí místní anestézií v oblasti předpokládané iritace a trvale odstraněním podmiňujícího procesu. Idiopatické neuralgie se léčí podobně jako onemocnění trigeminu. (R. internus nervu vzbudil pozornost, když se zjistilo, že jeho jednostranná resekce mírní konzervativní léčbou nezvládnutelné astma bronchiale.)

**Hypestézie a anestézie hrtanu** je vzácná, nejčastěji hysterická nebo traumatická, z poškození n. laryngeus superior nebo recurrens. Stav může obvykle podmiňovat dočasné aspirace potravy.

Pozoruhodná je operativní jednostranná resekce ramus int. n. laryngus superior (2016) u nemocných s chronickým asthma bronchiale: udává se snížení četnosti a zkrácení trvání záchvatu a snížení objemu potřebné medikace. Snížení prahu pro reflexní kašel je prevencí vzniku asfyxie.

**Posudkové hledisko.** Poruchy hrtanové inervace, zejména v podobě obrn, mohou změnit a omezit pracovní schopnost. Poruchy fonace znemožňují činnost nejen hlasových profesionálů, ale běžně i v řadě dalších zaměstnání, v nichž mluvní komunikace je součástí práce, jako např. v obchodě a službách, ve zdravotnictví a také tam, kde současný hluk zvyšuje nároky na intenzitu hlasu, jako v dopravě a v některých odvětvích průmyslu. Oboustranné obrny rozvěračů hrtanu svojí dušností omezují fyzickou námahu a mnohdy i základní pohyb nemocného a do doby úpravy stavu mohou vést k invalidizaci.

## 8.5 Poznámky k patologii a klinice průdušnice

**Vývojové anomálie** jsou velice vzácné, např. tracheomalácie chrupavek, častěji trpí průdušnice útlakem z anomálií velkých cév, štítné žlázy, thymu aj. Tracheoezofageální píštěle viz O7 Jícen .

**Záněty** dolních cest dýchacích jsou běžně součástí prudkých katarů cest dýchacích, jsou vyvolány stejnými činiteli a jsou i stejně léčeny.

**Nádory** v průdušnici jsou vzácné, v dětském věku sem přerůstají papilomy. V dospělosti se můžeme setkat ojediněle s adenomy, které se často manifestují dušností a opakovanou hemoptýzou. Karcinomy, na rozdíl od bronchů, jsou zde vzácnější, mohou se zde nacházet i prorůstající nádory z jícnu a štítnice a metastázy z peritracheálních uzlin. Častý je útlak strumou, která může způsobovat malácii chrupavek.

**Úrazy** zvnějška jsou vzácné a také cizí tělesa, podobně jako v hrtanu. Porušení stěny průdušnice vede k rychlému rozvoji emfyzému v mediastinu, který stoupá na krk, obličej a hrudník a je příčinou dušnosti i oběhového selhání. Intubace a tracheální kanyla může způsobit dekubity s následným jizvením.

**Neprůchodnost průdušnice může být zhoršena: - stenózami (strikturami)**

**- obstrukcí lumina**

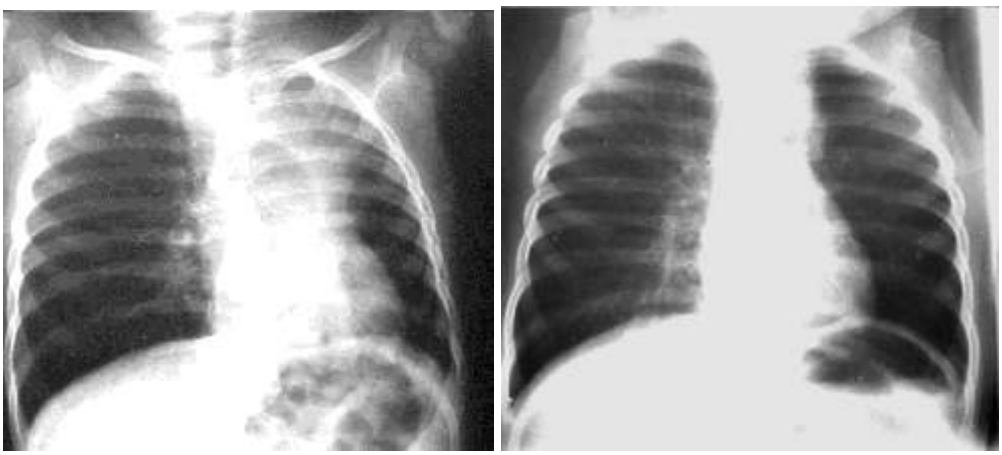
**- kolapsem stěn**

**Stenózy** průdušnice mají původ ve výše uvedených příčinách. Dušnost, pokud nejsou ještě jiné její příčiny, je přímo úměrná velikosti, rychlosti vzniku a tvaru stenózy. Naroste-li stenóza rychle a svým tvarem vyvolává turbulenci proudícího vzduchu, dušnost se projeví dříve. Dušnost z obstrukce v krční části průdušnice má charakter **inspirační**, dušnost z dalších částí průdušnice pak **inspiračně exspirační.**

***Stenóza průdušnice strikturou po dlouhodobé intubaci, pod stenózou je patrná karina hlavních bronchů.***

**V urgentních situacích** lze stenózu překonat přetlakovým řízeným dýcháním, pokud nejde o cizí těleso intubací anesteziologickou rourkou a nejlépe tracheobronchoskopickým tubusem, který umožní i případnou kauzální léčbu.

Daleko častější je problematika **obstrukce bronchů**: zánětlivá, cizími tělesy nebo nádory. Cizím tělesům, jejichž extrakce se provádí obvykle rigidními tubusy a odsávání bronchů se věnuje obor otorinolaryngologie (viz též 12.2.3.3).



***Kojenec s hlenovou zátkou levého bronchu s atelektázou horního a částečně dolního laloku a přesunem mediastina: rtg před odsátím a stav po ošetření.***

Zúžení průdušnice, respektive **kolaps stěn** (a event. i průdušek) může mít svůj původ jednak v:

- **tracheomalácii**, která vzniká zvýšenou elasticitou chrupavčitých prsténců v důsledku jejich dystrofie vlivem chronického zánětu, dlouhodobého tlaku intubační rourky, vlivem aneurysma aorty aj. Nebo v
- **tracheobronchiální dyskinezi**, při které kolaps stěn při výdechu přesahuje vlivem vysokého přetlaku v nitrohrudní fyziologickou hranici.

Obojí se občas manifestuje ve spojení s astmatem.

## 8.5.1 Aspirační syndromy

Pod tento široký pojem lze zahrnout všechny stavy, v jejichž důsledku dochází k aspiracím do plic. Nejčastěji jde o aspiraci obsahu z úst nebo žaludku, popřípadě jícnových divertiklů, poruchu polykacího aktu, zejména neurogenního původu, nebo souvisí se strukturálními změnami a anatomickými anomáliemi.

U gastroezofageálního refluxu (GER) může být souběh s astma bronchiale. Podobně se manifestují i eozinofilní ezofagitidy a gastroenteritidy, které ale odolávají léčbě používané u GER a naopak reaguji na podávání antialergik.

- **Poruchy polykání jako příčina aspirací**

Polykání je zajišťováno souladem orofaryngeální a faryngoezofageální fáze polykání:
**1.** zpracování sousta a nebo doušku v dutině ústní, následuje výdech a
**2.** volní posun sousta do hltanu a vyvolání polykacího reflexu,
**3.** hltanová fáze je zahájena elevací hrtanu, jeho uzávěrem sklopením epiglottis, aryepiglotických a ventrikulárních řas a hlasivek,
**4.** jícnová fáze začíná uvolněním krikofaryngeálního uzávěru a nastává posun sousta peristaltickou vlnou do jícnu, nebo u tekutin jejich vstřiknutí do dolní poloviny jícnu.
**5.** U většiny lidí dochází poté k dovydechnutí, které proudem vzduchu očišťuje hrtanový vchod.

To vše je výsledkem koordinace mj. 5 hlavových nervů a 26 svalů. Porucha kdekoliv a jakákoliv může vést k aspiracím.

K aspiracím, zejména u kojenců, v opilosti nebo při poruchách peristaltiky faryngu a jícnu může docházet též při zvracení a i jen ruminaci.

- **Krikofaryngeální dysfunkce** přichází spíše v dospělosti a stáří a může být i jen přechodná, charakterizuje ji spasmus nebo achalazie m. cricopharyngeus a spíše dolní etáže m. constrictor pharyngis. Občas je provokována studenými perlivými tekutinami.
- **Krikofaryngeální dyskoordinace** přichází naopak častěji u novorozenců a kojenců i s normálním sacím reflexem. Jde o poruchu koordinace fází polykacího aktu, nejčastěji jako následek opožděného vývoje, nezralosti reflexů a nebo ji nacházíme ve spojení s mozkovou obrnou.
- **Anatomické postižení.** S poruchami polykání se setkáváme běžně u rozštěpů patra, atrézií jícnu, tracheoezofageálních píštělí a též při poruchách průchodnosti duodena apod. Izolované rozštěpy patra přichází jednou na 2

tisíce porodů. Aspirace přichází u nádorů faryngolaryngeální krajiny, při akutních epiglotitidách, při defektech příklopky (nádor, lupus, epiglotektomie), strikturách (po poleptání).

- **GER.** Asi 7 % dětí má natolik významný GER, že musí být v péči lékařů, 40-50 % nemocných s GER má též symptomatologii z dýchacích cest. Asi 40 % dětí s astmatem trpí GER, ale asi třetina z nich nemá přitom jícnové symptomy.

- **Eozinofilní ezofagitidy a gastroenteritidy.** Jde o projevy klasické alergie potravinového původu, problematika narůstá. S ezofagitidou je spojena dysfagie a jsou možné aspirace.

**Incidence aspirací** při jídle není známá, asi 70 % nemocných s faryngální dysfagií a aspiracemi má jen subklinickou symptomatologii. Ve vyšším věku jsou aspirace běžné v souvislosti s bulbárním a pseudobulbární symptomatologií, při postižení postranního nervového systému apod. **Mortalita** při těžkých aspiracích je až 25 %.

**Astma,** které má převahu příznaků v noci při neprůkazné alergii a které vede k opakovaným pneumoniím, nenavazujícím na prudké katary cest dýchacích, je podezřelé z GER.

**Recidivující pneumonie** jsou také často u dětí s neurologickými problémy, které mj. postihují i polykací akt. Aspiracemi trpívají též nemocní se sleep apnoe syndromem periferního nebo centrálního či smíšeného typu. Obstrukční typ sleep apnoe je též někdy spojen s laryngospasmem.

**Poruchy v synchronizaci faryngální fáze polykání s uzávěrem hrtanu** je nejčastěji podmíněna neurogenní poruchou, u nemocných s nádory hltanu a supraglottis a po jejich operacích, také však po ozařování, u chronických otoků hypofaryngu a laryngu. S přibývajícím věkem klesá elasticita epiglottis a zhoršuje se uzávěr hrtanu.

**Diferenciální diagnóza.**
Aspirační syndrom mohou napodobovat: respiratory dystress syndrom, infekce dolních cest dýchacích, syndrom středního laloku, syndrom náhlého úmrtí kojenců, zdvojený aortální oblouk, status astmaticus, šok, GER aj.

## Vyšetření

### Zobrazovací diagnostika

Rtg plic, polykací akt, pasáž jícnem a gastrointestinálního traktu k vyloučení anomálií, stanovení míry aspirací, zjištění hiátová hernie, malformace, pylorické stenózy. Gastrointestinální scintigrafie pro GER

### Laboratorně

KO a diferenciál, chloridy v potu, plicní funkční test, imunologické vyšetření, prick testy atd., pokud je podezření na eozinofilní ezofagitidu (jako projev potravinové alergie).

**Další vyšetření**
Pulsní oxymetrie, fibrolaryngobronchoskopie popřípadě s odběry laváží, 24hodinové pH monitorování jícnu (je senzitivní u GER). Ezofagogastroduodenoskopie s biopsií a studiem eozinofilní infiltrace, erytému a ulcerací, zjištění koncentrických jícnových kruhů (též u Plummer-Vinsonova a Sjögrenova syndromu) měření nitrojícnového tlaku.

**Histologické vyšetření**.
Sleduje deskvamaci sliznice, zánětlivou infiltraci, tvorbu granulací. Lipidy naplněné mikrofágy, eozinofilie (15-20 eozinofilů ve značně zvětšeném zorném poli svědčí pro alergii, tj. – eozinofilní ezofagitidu).

**Mikrobiologie:** odběry, též se zaměřením na plísně.

**Léčba podle diagnózy**. Po ztrátě epiglottis lze nacvičit velice kvalitní polykání. Naopak velmi svízelná je léčba a rehabilitace polykání u ireparabilních neurologických postižení polykacího aktu a může si vynutit výživu gastrostomií nebo nasoezofageální sondou.

## 8.5.2 Tracheobronchiální dyskineze a tracheobronchomalacie Stenózy průdušnice

Při vdechu a výdechu se mění fyziologicky průsvit průdušnice a průdušek vlivem výkyvů negativního nitrohrudního tlaku. Tyto rozdíly narůstají se stoupajícím dechovým úsilím, tedy při vzrůstu fyzické zátěže, ale také za patologických stavů, když dojde k zúžení dýchacích cest, např. cizím tělesem, nebo při spasmu svalových struktur, např. v záchvatu astma bronchiale. Nádech je tedy relativně volný, výdech je ztížen: to je hlavní důvod, proč za cizím tělesem vzniká ventilový uzávěr a nebo proč v záchvatu astmatu nemocný relativně snadněji nadechuje, než vydechuje. Fyziologický stav výdechového zúžení trachey a bronchů je také označován za fyziologický kolaps. Za určitých okolností však může tento kolaps být nepřiměřený, pokud není patologickoanatomický podklad, hovoří se o **nadměrném dynamickém kolapsu nebo tracheobronchiální dyskinezi.**
**Tracheobronchomalácií** pak rozumíme stav, kdy dochází k nádechovému kolapsu průdušnice a průdušek v důsledku slabosti stěn při ztrátě pevnosti a přiměřené elasticity chrupavky a změně tonu myoelastických struktur.
**Příčiny:** Uvádí se úraz, opakované a dlouhodobé intubace (pak je jev lokalizován do míst balonku intubační rourky), tracheostomie, dlouhodobá aplikace kortikoidů, zevní útlak trachey aneurysma aortae, retrosternální strumou, nádorem, vlivem dlouhodobé obstrukční choroby plicní aj.

**Nález:** Jak je zřejmé, jsou jednou projevy spíše místní, jindy difúznější. Jako kriterium je uváděn 50 % a větší rozdíl mezi dimenzí průsvitu průdušnice či bronchů v nádechu a výdechu. U lokalizovaných zúžení v oblasti krční průdušnice by měla převládat ale inspirační dušnost a kolaps v inspiriu, ve střední části průdušnice by se mohly projevovat jevy kolapsu jak v inspiriu, tak v exspiriu. Extrémní rozdíl v průsvitu průdušnice lze v těchto lokalizacích zahlédnout při kašli v nepřímé laryngoskopii. Jinak je diagnostika založena na tracheobronchoskopii a na CT ve fázi nádechu a výdechu. Hlavním příznakem je dušnost, která má podle lokalizace ráz inspirační, inspiračně – exspirační a exspirační. Podle toho je slyšitelný i stridor, hvízdoty a vrzoty na plicích a je vidět vpadávání nebo naopak nafukování v oblasti měkkých tkání hrudníku (především jugulum, nadklíčkové jamky, mezižeberní prostory event. nadbřišek).

**Terapie:** u lokalizovaných příčin v průdušnici lze krátké úseky malácie resekovat a konce trachey sešít, u šíře poškozených úseků lze použít ke zpevnění stěny autotransplantáty chrupavky z žebra, nosní přepážky, event. boltce. Používají se i kostní štěpy, přičemž pozornost je věnována nejen malatické chrupavce, ale také paries membranacea. Nověji se dává přednost silikonovým stentům. Obtížnější a méně úspěšná je chirurgická léčba v bronchiálních úsecích, zejména periferních. Tam zlepšení přináší jen zvládnutí základního onemocnění, které k malácii vedlo.

(Poznámka: V ORL se setkáváme s dyskinezemi hlasivek a podobné stavy můžeme pozorovat při paradoxních (perverzních) pohybech hlasivek. O laryngomalácii se hovoří ve vztahu k projevům kongenitálního stridoru, který podmiňuje nezralá elastická chrupavka epiglottis u novorozenců a stav je přechodný: dochází k nasávání volného konce příklopky při nádechu do lumina hrtanu. Malácie chrupavek hrtanu byly dříve nalézány především u nemocných s extrémními strumami.)

# 8.6 Doplňky

## 8.6.1 Lidské papillomaviry **(Human PV)** (též 8.3.1)

Dosud je známo kolem 300 papilomavirů Jsou to malé DNA viry kolem 30 nm a jsou druhově specifické. Člověka může infikovat asi 120 druhů a podle tkáňové specifity se rozlišují **kožní a slizniční**. **Vysoký onkogenní potenciál má 15 typů, nejčastěji jde o typy 16 a 18.**

Infekce HPV je místní, vznikající kontaktem, nejčastěji sexuálním. Nedochází však k viremii. Přesto virus velice krátce, asi do půl hodiny proniká trhlinkami na přechodu epitelu dlaždicového a cylindrického do bazálních vrstev epitelu. Zpočátku se virus takřka nereplikuje, ale s diferenciací buněk směrem k povrchu sliznice vznikají infekční viriony, které se uvolňují ze sliznice. Infikovanou buňku neničí a replikace viru nedoprovází zánět, neuvolňují se cytokiny a neaktivují se APC. Viry nedokáže likvidovat nespecifická imunita a i adaptivní imunita nastupuje s velkým zpožděním. U většiny infikovaných dochází do dvou roků k tzv. spontánnímu clearence viru, tedy vyloučení infekce. Infikování ve vyšším věku naopak častěji vede k permanentní

infekci s vyšším rizikem benigního a maligního bujení. Udává se, že 10-15 % rakoviny dutiny ústní, hltanu a hrtanu vyvolávají HPV.

**Nízkorizikové HPV** jsou odpovědné za vznik plochých klasických bradavic různých typů, condylomata acuminata, hrtanové papilomatózy a působí zde především **typy 6 a 11**. (U nás užívaná očkovací látka pokrývá výše uvedené 4 typy. Viz 8.3.1)

**2016**: V oblasti tumorigeneze se uplatňují také **mikroRNA nekodující molekuly**, které se účastní regulace genové exprese a mohly by sloužit též u nádorů hlavy a krku jako biomarkery a léčebné cíle,.

**2020** USA: Spinocelulární karcinom hlavy a krku, vyvolaný infekcí lidským papilomavirem, je na vzestupu. Současně je ale zjišťována nízká imunita u mladší populace, takže je očekáván další růst výskytu rakoviny po dobu dalších 30 roků, zejména orofaryngeální formy. USA odhad pro rok 2030 je 30 tisíc onemocnění za rok a z toho 25 tisíc postihne muže (v r. 2016 byl v USA výskyt u mužů 20 124). V USA je nedostatečné očkování proti HPV v populaci chlapců. Ale i očkování je schopné prokázat svoji účinnost, pokud jde o výskyt rakoviny způsobené lidským papilomavirem, až za desítky roků.

Tento typ rakoviny postihuje mladší věk, rozvíjí se asi o desetiletí dříve než jiné typy rakoviny v této oblasti. Kuřáctví a pijáctví alkoholu nesehrává zde žádnou přídavnou roli, řada nádorů se dlouho vyvíjí nenápadně, bez bolestí či polykacích obtíží apod. Nádory jsou lokalizované nejen v orofaryngu, ale i v samotné dutině ústní, epi i hypofaryngu a dutině nosní a hrtanu. Poslední výzkumy konstatují, že incidence HPV vyvolané rakoviny orofaryngu předčí výskyt analogické rakoviny u HPV negativních nemocných. V USA překvapilo i zjištění, že výskyt rakoviny orofaryngu, vyvolaný HPV virem, předstihl výskyt rakoviny děložního čípků. Výskyt významně zvyšuje orální sex a v této souvislosti studie dávají do rovnosti výskyt analogicky lokalizované rakoviny s mnohaletým denním užíváním marihuany. Léčba v USA v časných stadiích nemocí je chirurgická s klrční disekcí uzlin spádové oblasti nebo radioterapie. V pozdním stadiu je multimodální: chemoterapie s radioterapií a resekce nádoru s podáním cisplatiny. Léčba dosahuje postupně se zvyšující míru přežití.

## 8.6.2 Studium preparátů hrtanů po laryngektomiich

Cílem tohoto studia je

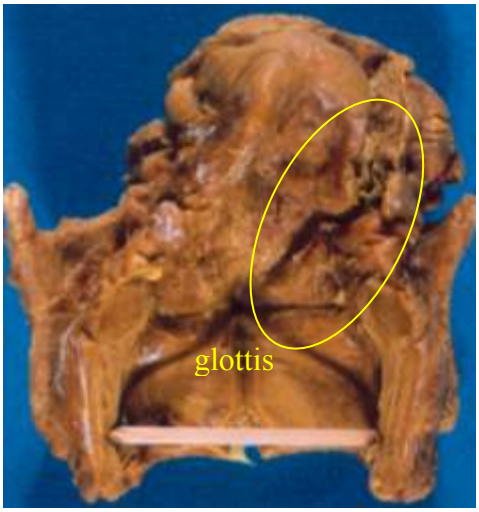
- poučení z porovnání klinické klasifikace a klasifikace patologicko anatomické
- makroskopické ověření bezezbytkové resekce nádoru
- z řezů lze lépe indikovat úseky hrtanu k mikroskopickému prokrájení preparátu – tzv. peroperačně odebrané okrajové vzorky nereprezentují celou operační plochu, zejména např. u preepigloticky penetrujících nádorů.

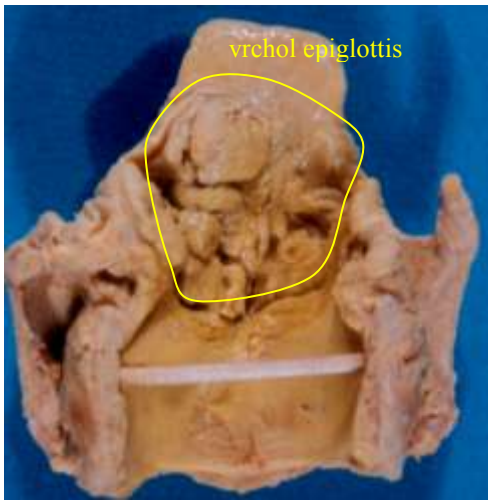
Makrořezy hrtanem lze dělat v axiální rovině, která umožňuje event. srovnání s analogickými řezy HRCT. Vertikální řezy se dělají od středu vyjmutého hrtanu na obě strany.

Nevýhodou tohoto postupu je

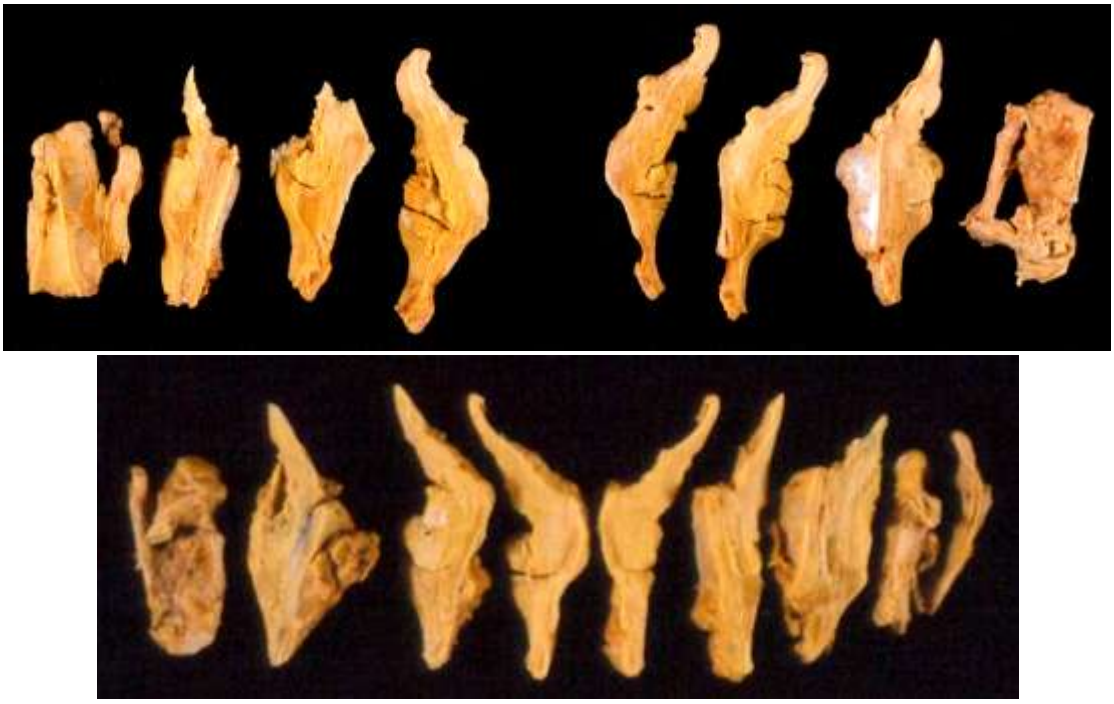
- nutnost odvápnění skeletu hrtanu a tedy výsledky nejsou k dispozici bezprostředně. Ale některé patohistologické laboratoře nerady dělají tzv. rychlou diagnostiku pro možnost omylu a časový výsledek je pak obdobný.
- Celý preparát je takto ztracen pro možné následné studium, např. při zjištění residuálního¨nádoru.
- Další nevýhodou jsou změny, také zbarvení a rozměry měkkých tkání preparátu vlivem fixace

***Faryngolaryngeální karcinom vychází z aryepiglotické řasy vpravo (nativní preparáty)***



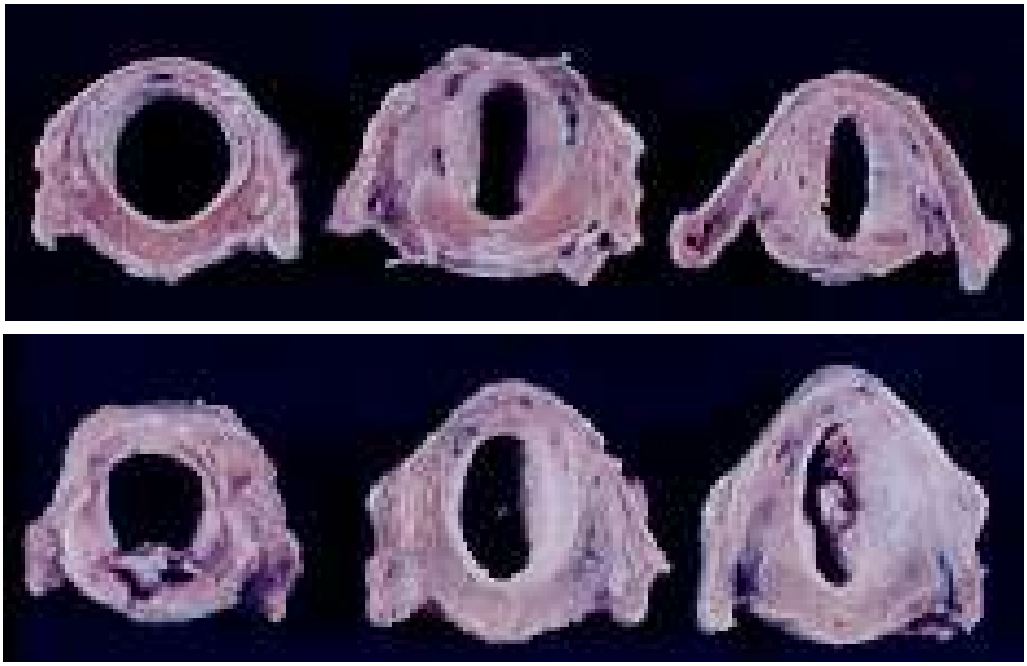



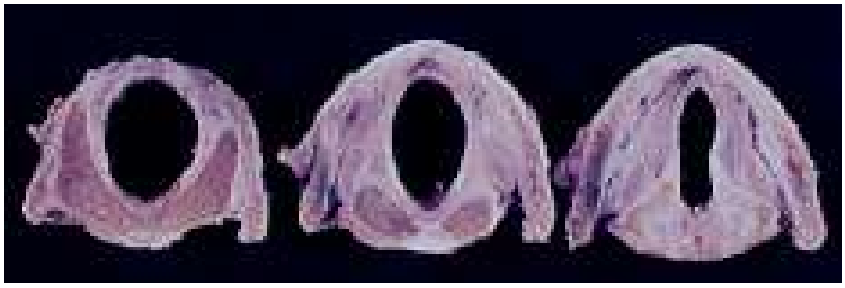

***Supraglotický karcinom T3***

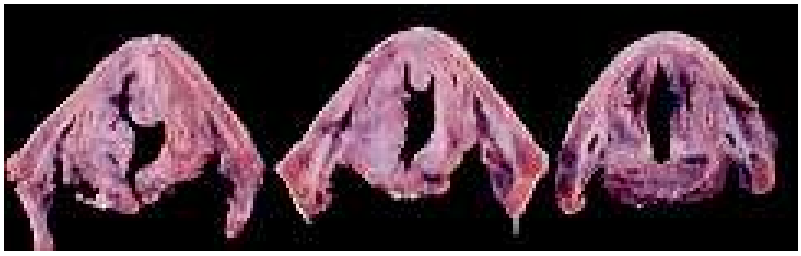


***Supraglotické karcinomy T3 (fixované a odvápněné sagitální řezy preparátu)***

***Glotický karcinom T3 (fixovaný a odvápněný preparát, horizontální řezy)***







***Glotické, supraglotický a panglotický karcinom (horizontální řezy).***

***(Makropreparáty pro lepší přehlednost lze lehce přibarvit, např. toluidinem nebo hematoxylinem.)***

**V každém případě chirurgicky odstraněného nádoru in toto z kterékoliv krajiny (nejen hrtanu) musí být provedeno zhodnocení preparátu z hlediska patologicko anatomické klasifikace (pT). Studium je vždy poučením pro indikace rozsahu výkonu.**

## 8.6.3 Vzácnější druhy zhoubných nádorů hrtanu

***(Z autorova archivu, všechny kasuistiky jsou z let 1961-1989. Mimo uvedené z dalších vyjímám: melanom, amyloidóza , onkocytární papilární cystadenom.)***

### Kasuistika 1. Neuroendokrinní nádor hrtanu (viz též 8.3.2)

Tento typ nádoru hrtanu je velmi vzácný a přesto druhý nejčastější po dlaždicobuněčných karcinomech. Vyskytují se již ve středním věku, pití alkoholu nebo kouření nehraje roli, stejně jako není převaha u některého pohlaví.

**Obecně:** Jsou to nádory produkující peptidy, které mohou mít či nemít hormonální účinky. Dále mohou vytvářet pestré syndromy podle své geneze, obvykle ale až ve fázi vytvořených metastáz, nejdříve v regionálních uzlinách, později vzdálených, nejčastěji v játrech a v konečném stadiu pak v kostech. Proto jinak jediná kauzální léčba – chirurgická – také selhává. Pak je cílem léčby docílení remise nebo

zpomalení růstu. Užívají se analoga somatostatinů (Octeotrid), Sunitinib aj. Určité výsledky se dosahuje též radioterapií po senzibilizaci Ytrium – Dotatoc.

**Rozlišují se 4 typy neuroendokrinních tumorů** (WHO 2005))

- typický karcinoidní nádor
- atypický karcinoidní nádor
- malobuněčný neuroendokrinní karcinom
- a paragangliom (chemodektom, chromafinní a achromafinní).

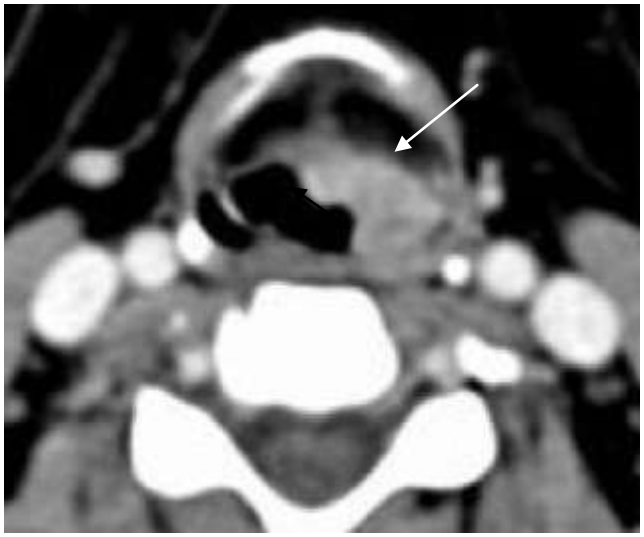
Karcinoidy a malobuněčné neuroendokrinní karcinomy vycházejí z epitelu, zatím co paragangliom z neurální tkáně.

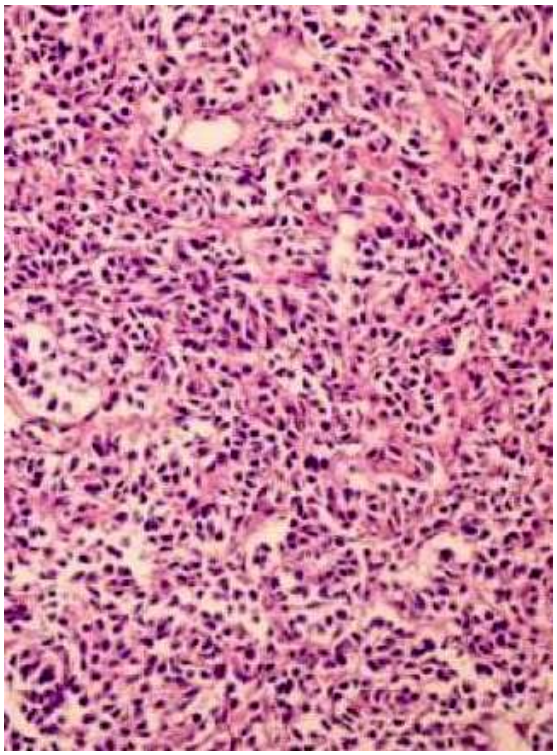
Typický karcinoid je mezi ostatními neuroendokrinními nádory nejvzácnější. Karcinoid je nádor vycházející z chromafinních buněk APUD (Amin Precursors Uptake Dacarboxylation) systému. Může být identifikován ve všech orgánech, vycházejících z entodermu, nejčastěji v GIT a plicích. Roste pomalu, ojediněle metastazuje, pětileté přežití se udává více jak v 80 %.

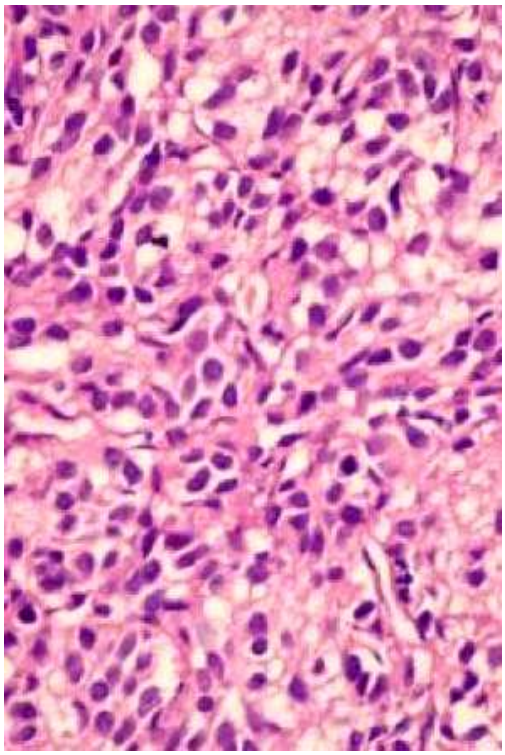
Léčba je chirurgická, radioterapie a chemoterapie jsou aplikovány ve stadiu vzdálených metastáz s cílem zpomalit progresi nádoru.

**Kazuistika** (z období před r. 1985)**:** 32letá žena operována pro dlaždicobuněčný cirkumferenciální karcinom krikofaryngeálního svěrače a krční části jícnu, po ezofagektomii a laryngektomii provedena náhrada tubulovanou velkou kurvaturou žaludku, která protažena mediastinem a sešita s hypofaryngem. Souběžný nález v oblasti vestibulární řasy posuzován původně jako součást popsaného karcinomu, ale histologie nález uzavřela jako druhý nádor: malobuněčný (ovískový) karcinom. Později po seznámení se s patohistologií neuroendokrinních karcinomů byla histologie revidována ve prospěch této diagnózy.

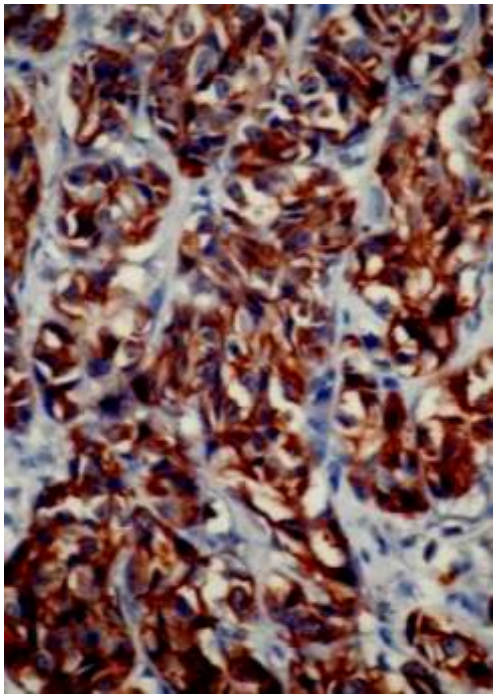
***Obr. 1. Transverzální CT zachycuje masu tumoru v supraglottis.***







***Obr. 2. a 3. Jemné trabekuly tvoří síť pro malé kulaté buňky. (HE, 100x).***
***Totéž ve zvětšení 400x: uniformita buněk s chromatinem bez nukleolů, mitóz nebo pleomorfie. HE.***



***Obr. 4. Nádorové buňky jsou chromafinní a proto imunopozitivní na chromogranin, zvětšení 400 x)*** .

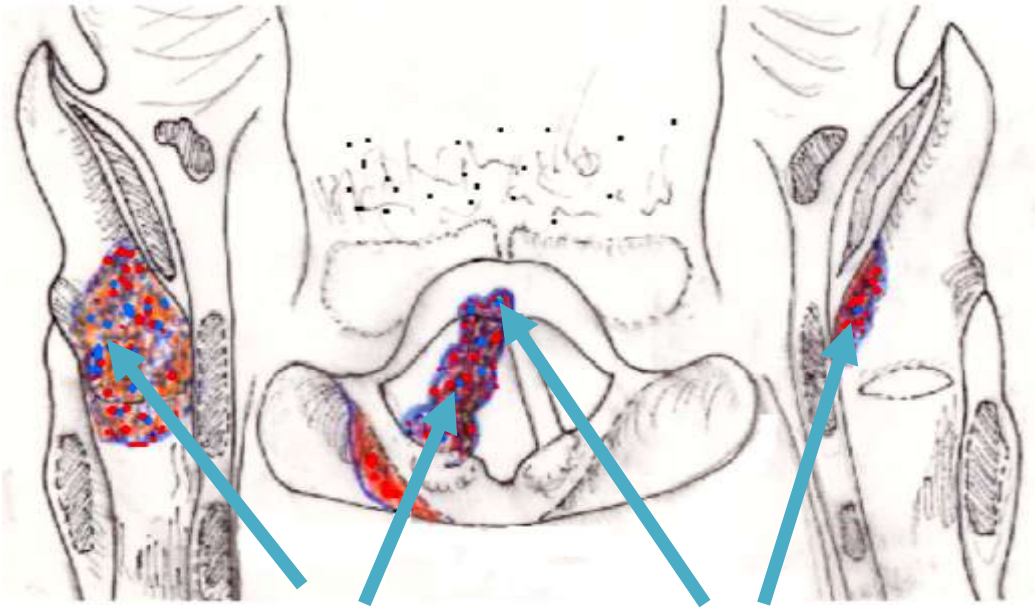
**Autor se setkal s těmito dalšími ORL lokalizacemi neuroendokrinních nádorů:**

- olfakční neuroblastom
- středoušní adenom se smíšenou exokrinní a endokrinní diferenciací.

# Kasuistika 2. Malobuněčný karcinom.

**Žena ve věku 34 roků** byla přijata s tumorem hrtanu ve stadiu T4N3MO. Nemá dechové obtíže, asi půl roku chraptí a má zvětšené uzliny vpravo na krku. Při přímé laryngomikroskopii tumor zaujímá levou hlasivku, šíří se i subgloticky, má vzhled caro luxurians, šíří se do ventrikulu, čímž nazvedá a medializuje vestibulární řasu, dále se šíří pod sliznicí aryepiglotické řasy do piriformního recesu. V oblasti infrahyoidní části epiglottis je, podobně jako na hlasivce, typu caro luxurians. Viz nákresy. Na krku vlevo jsou čtyři ovoidní tuhé uzliny fixované vs. ke střední třetině v. jugularis int.

**Histologie** z masivu střední části hlasivky vestibulární řasy a subglottis vyznívá jako **malobuněčný karcinom (ovískový, event. anaplastický)**. Histologie ze středu epiglottis jako **adenom-karcinom.**
Histologie byla po 10 letech revidována s týmiž závěry.
***Schematicky rozsah a histologický typ nádoru. (Převzato z dokumentace nem.)***



***malobuněčný karcinom*** ***adenokarcinom***

Přes krajně nepříznivé stadium nemoci a nepříznivou histologii, byla pro nízký věk nemocné a pro absenci průkazu vzdálených metastáz (UZ břicha a rtg plic) provedena LE a bloková disekce s následnýmozářením $CO^{60}$ v dávce 60 Gy
Za 9 měsíců po této operaci provedena radikální direkce krčních uzlin též pro zjištěné 2 drobné metastázy v oblasti karotického trigona. Scintigrafie skeletu, rtg plic a UZ břicha, až na pendulující myom dělohy, metastázy neprokázaly! Při operaci „myomu“ byl na gynekologii zjištěn malobuněčný karcinom ovaria. Následně prokázány metastázy v játrech a nemocná za rok a 4 měsíce od diagnózy umírá.
**Pitevní nález** potvrzuje klinický nález a revize histologií uzavírá, že primární malobuněčný karcinom vycházel z hrtanu a nález v ovariu nebyl s velkou pravděpodobností druhým primárním nádorem, ale metastázou z hrtanu. Metastázy

byly dále ve slinivce břišní, levé nadledvince a v mesenteriu. Zajímavé však bylo, že mimo lokální metastázy na krku, všechny ostatní byly v dutině břišní a nikoliv v plicích nebo v kostech.
Revize původní histologie z hrtanu také současně trvá na tom, že nádor na petiolu hrtanu byl druhým primárním nádorem, že šlo o „adenokarcinom kribriformního vzhledu"– tedy zcela odlišný typ od malobuněčného (anaplastického) karcinomu.
**Nádor byl unikátní věkem a pohlavím pacienta, histologicky, metastazováním a duplicitou v témže orgánu.**

## Kasuistika 3. Osteosarkom hrtanu.

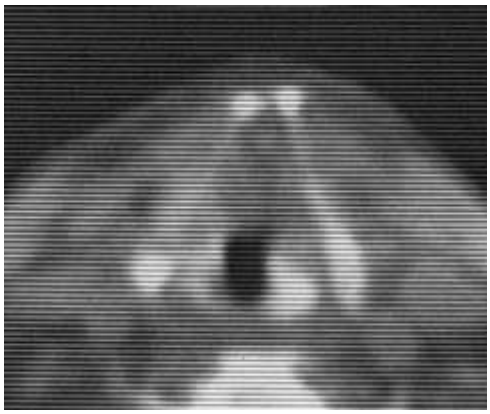
Nemocný 68letý se léčí mj. prednisonem pro blíže nediferencovatelnou systémovou vaskulitidu. Tři týdny chraptí, dva dny narůstající dušnost, která vyvrcholila v noci před přijetím. S dg. inspirační dušnost nemocný převezen rychlou záchrannou službou na kliniku. Při laryngoskopii zjištěn supragloticky kulovitý, šedorůžový, na povrchu spíše hladký tumor, pevně fixovaný ke skeletu hrtanu, pod nádor není vidět. Provedena tracheotomie a v přímé laryngoskopii probatorní excize.

**Histologie** byla překvapující: V žádném ze vzorků nebyl zastižen epitel, povrch je ulcerovaný, nádor je složen z protáhlých vřetenitých až hvězdicovitých buněk, které vytvářejí nepravidelně silné a vzájemně se proplétající snopce, jádra těchto buněk jsou protažená až oválná, se zřetelnými jadérky a s atypickými mitózami. Místy je přítomen eozinofilně se barvící osteoid, místy jsou zastiženy nepravidelné lamely kostní tkáně, kolem kterých jsou přítomné mnohojaderné buňky charakteru osteoklastů. **Závěr: Obraz odpovídá osteosarkomu**, vycházejícího z měkkých tkání.

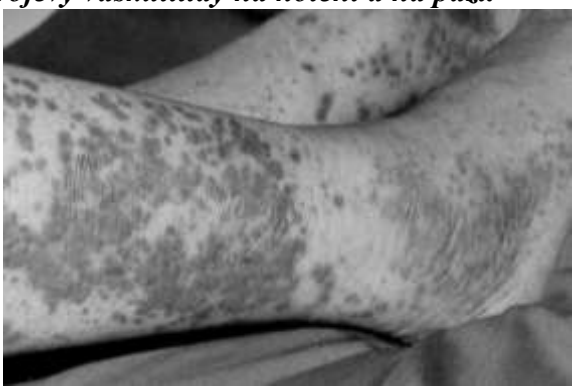
U nemocného s ohledem na celkový zdravotní stav, podmíněný vaskulitidou, bylo provedeno jen podstatné zmenšení nádoru v přímé laryngoskopii. Stejným způsobem, po zlepšení zdravotního stavu, bylo provedeno o 2 měsíce později u nemocného endoskopické doošetření nádoru. Výsledek histologie z povrchových odběrů byl shodný s výše uvedeným, snad jen osteoblasty jsou více izomorfní, ale v dalších vzorcích nález hodnocen jako osifikující buněčný fibrom nebo pomaleji rostoucí porce osteosarkomu. Nemocný v průběhu hospitalizace **ozářen $CO^{60}$** v celkové dávce 50 Gy. Všechny zobrazovací vyšetření, pátrající po metastázách, ať místních či vzdálených, byla negativní. Nemocný za 6 měsíců poté umírá na komplikace vzniklé v souvislosti se systémovou vaskulitidou. (Obr. z dokumentace)

***Schematický nákres před laryngoskopií a po chirurgickém zmenšení nádoru.***

***CT hrtanu po první exstirpaci tumoru (CT v Česku bylo poprvé instalováno v r. 1977 a tento snímek hrtanu je jedním z prvních u nás provedených. Řezy byly 14 mm silné a po posunu „gentry" se dalo docílit 7 mm.)***

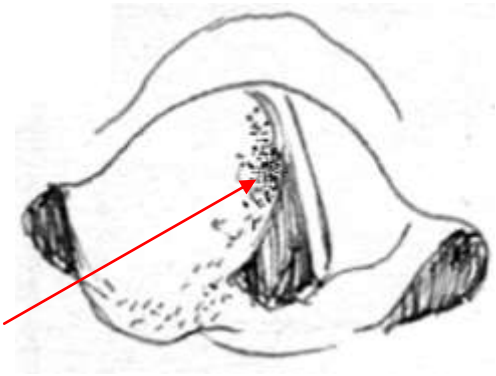


***Projevy vaskulitidy na holeni a na paži.***



## Kasuistika 4. Hemoblastóza typu retotelsarkomu.

Nemocná ve věku 51 roků trpí šest týdnů přistřeným hlasem. Neměla ani dráždivý kašel, nikdy nekouřila. Léčena inhalacemi a pro neúspěch léčby poslána k nám. V hrtanu zjištěna polokulovitě se vyklenující vestibulární řasa, zakrývající zcela levou hlasivku, dosahující na přední komisuru a v zadu dosahující pod sliznicí na arytenoidní hrbol a pod aryepiglotickou řasou se šířící do piriformního recesu. Povrch se zdá poměrně hladký, neulcerující. V nepřímé laryngoskopii (1961) provedena probatorní excize: tkáň je velice křehká. **Histologické vyšetření** je poměrně jednoznačné: **jde o hemoblastózu z řady retikulární** (retotelsarkom). Uzliny palpačně a rtg plic byly negativní. Nemocná ozářena $CO^{60}$– 15 ozáření po 2,5 Gy, celkem 45 Gy, již po desátém ozáření tumor prakticky vymizel, jsou vidět v celé délce obě hlasivky, ale levá vestibulární řasa je ještě mírně zduřelá. Při posledních dávkách se objevuje edém, epitelitida a polykací obtíže. Nemocná kontrolována do r. 1979, zemřela za 24 roků po léčbě u nás na rakovinu choledochu s rozsáhlými metastázami. .



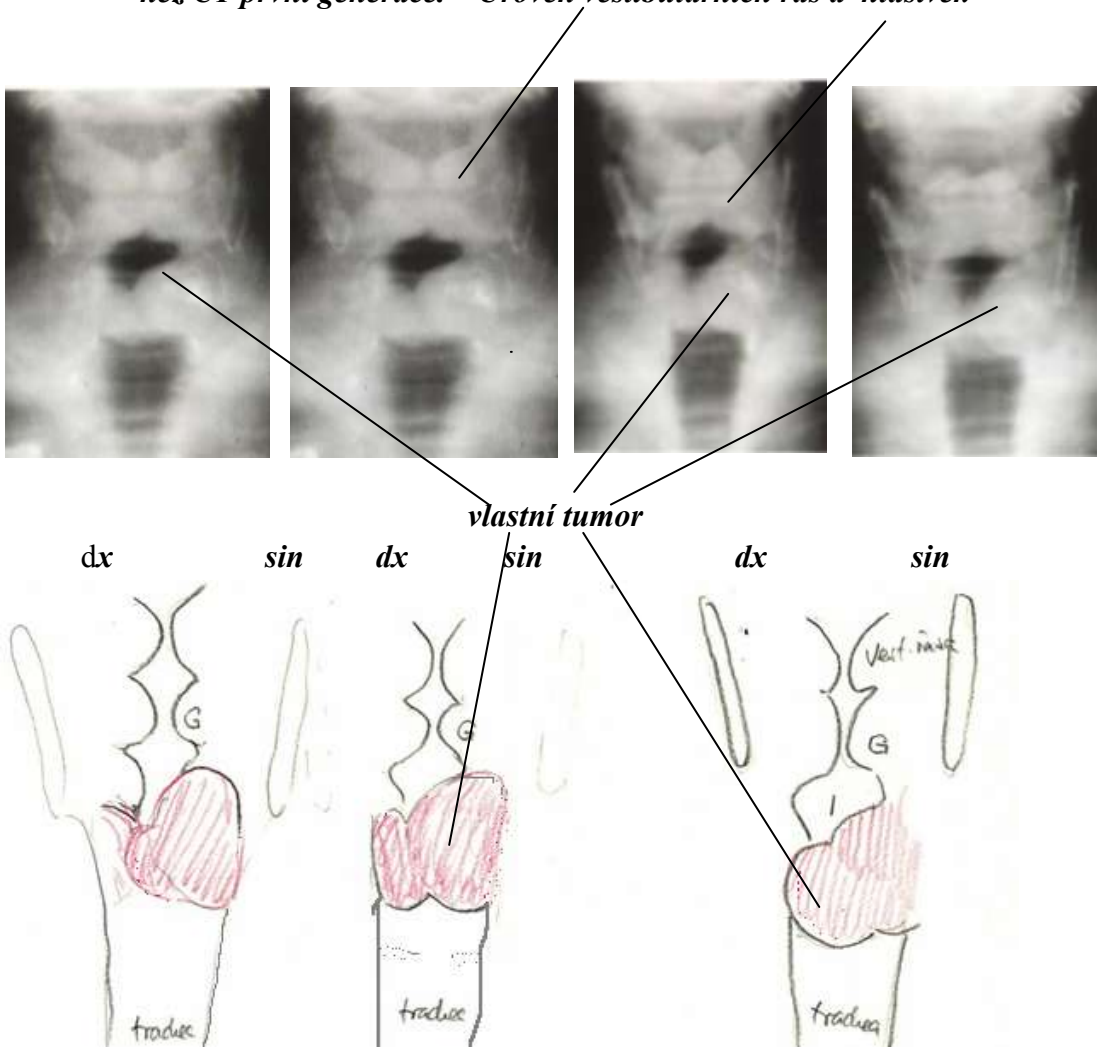
***Místo excize***

Revize histologie po 25 letech uzavírá diagnózu stejně, s důrazem, že nález v žádném případě nelze hodnotit jako karcinom.
**(Přibližně v téže době byl diagnostikován, ale námi neléčen maligní lymfom s plasmocelulární infiltrací u 67letého nemocného.)**

## Kasuistika 5. Chondrosarkom hrtanu

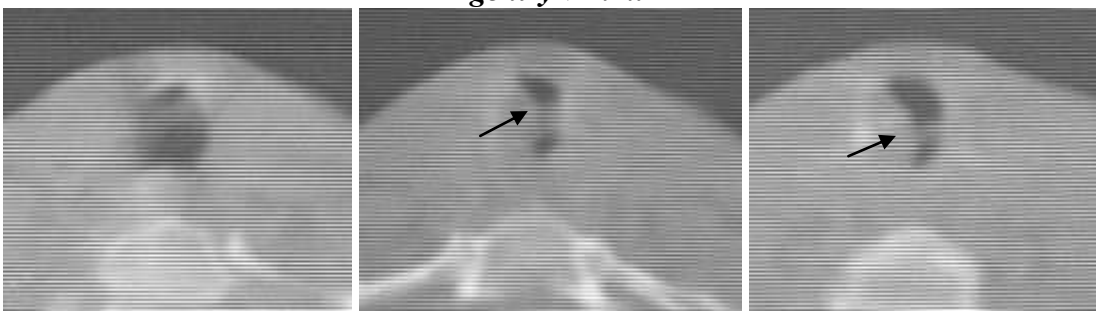
Šedesátiletý nemocný trpěl asi 4 týdny progredující dušností, která při námaze byla doprovázena inspiračním šelestem. Uzliny na krku nebyly hmatné. Laryngoskopicky pod normálními hlasivkami je patrný zarudlejší trojlaločný útvar, která zaujímá celý průsvit hrtanu. (Ve skutečnosti uložení jednotlivých polokulovitých útvarů vytvářelo sifon, umožňující dýchání). (Podobný obraz může skýtat i fibrosarkom.)

***Rozsah nádoru ukazuje klasický tomogram ve frontální rovině a to dokonce lépe než CT první generace. Úroveň vestibulárních řas a hlasivek***




***Dobový schematicky nákres z tomografie vrstva 14, 14,5 a 15.***
***I – infraglottis, G – úroveň glottis***

***CT v axiální rovině na prvém přístroji v Česku (1977) s řezy 14 mm s posunem gentry 7 mm.***



Chirurgicky po protětí chrupavky prsténcové a horních dvou tracheálních prstenců je dobrý pohled na nádor, který se rozprostírá v subglotickém prostoru až do úrovně dolního okraje prvního tracheálního prstence. Tumor je na řezu bělavý, tuhé konsistence, podobný chrupavce. Z rychlé histologie také tato diagnóza byla potvrzena. Proto postupováno konzervativně: tumor vychází s levé přední části prsténcové chrupavky a vytváří jednu větší a dvě menší polokoule hladkého povrchu, bez ulcerací. Resekován tumor s části levého křídla chrupavky prsténcové a polovina první tracheální chrupavky. Oby byla umožněna rekonstrukce prsténcové chrupavky, byla resekována na opačné straně polovina druhé tracheální chrupavky. Zbylá její část po povytažení průdušnice a sešití s membrána cricothyroidea nahradila na straně levé aspoň částečně chybějící krikoidní chrupavku. Z resekátu potvrzena histologická diagnóza chondromu. CT po zhojení ukazuje dobré dimenze subglottis bez velkých deformací, dýchání a dokonce i fonace byly dobré. Nemocný byl poté sledován a při kontrole za 5 měsíců zůstává dýchání volné i při námaze. Při nachlazení ale obtížně vykašlával. Hlas je jasný a zvučný. Hrtan: hlasivky hladké, bledé, snad lehce prosáklé, dobře pohyblivé! Subgloticky pravá stěna uhýbá jako deska zpředu vpravo dozadu doleva a je patrný deformovaný jeden tracheální prsténec, který prominuje do průsvitu průdušnice.

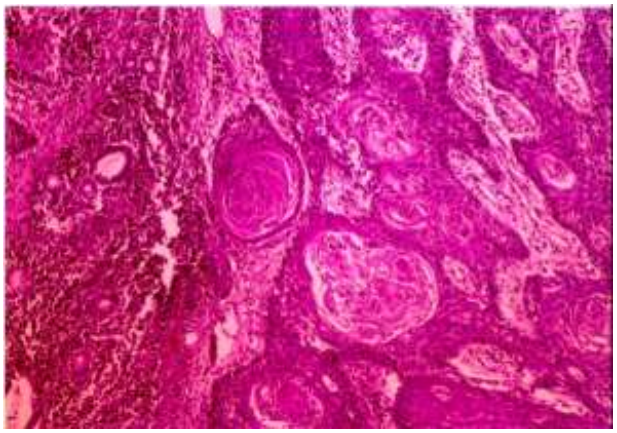
Za rok se objevil kašel a postupně i dušnost při námaze, bez stridoru. Proveden snímek plic na němž byly nalezeny v plicním parenchymu a peritracheálně uzlinové metastázy. Pro narůstající dušnost též z komprese průdušnice, provedena tracheotomie. Revize původní histologie a zejména další prokrájení resekátu ukázalo, že na jiném pólu nádoru je poměrně aktivní forma **chondrosarkomu**. Nemocný zemřel za rok a půl po zahájení léčby.

(S nesprávnými výsledky histologie jsme se setkali u dalších dvou chondrosarkomů, tentokrát v krajině dutiny nosní, kde rovněž byl rozpor v nálezech z různých krajin nádoru, který jednou i vedl k příliš konzervativní léčbě. Je zřejmé, že u tohoto druhu nádoru je velice důležité, ale asi obtížné, vyhledání a vyšetření „reprezentativního vzorku“.)

# 8.6.4 Histopatologie rakoviny hrtanu

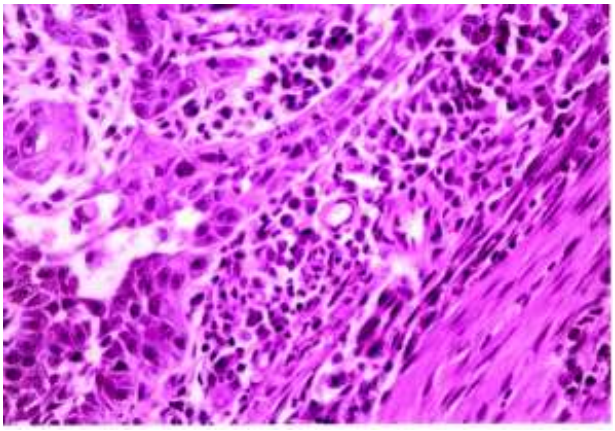
**(Z**e studie L. Jeřábka, J.Horáčka, I. Hybáška)

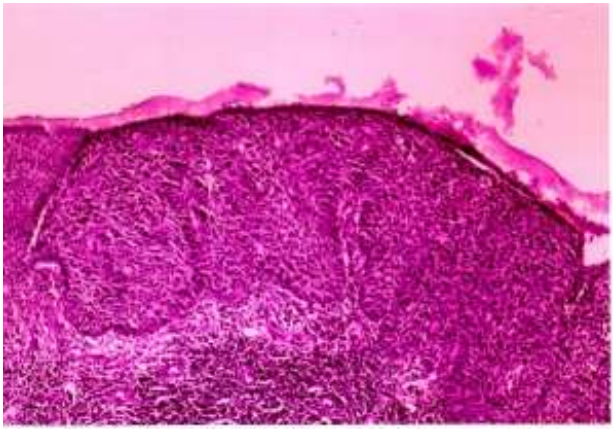
Nejčastější formou rakoviny hrtanu jsou dobře vyzrálé dlaždicobuněčné karcinomy, jehož jakousi extrémní, ale vzácnou variantou je verukózní typ. Druhý nejčastější typ je papilokarcinom, vzniklý malignizaci papilomů hlasivek u dospělých. O vzácných variantách maligních nádorů je pojednáno v předchozí kapitole formou kasuistik (8.6.3).



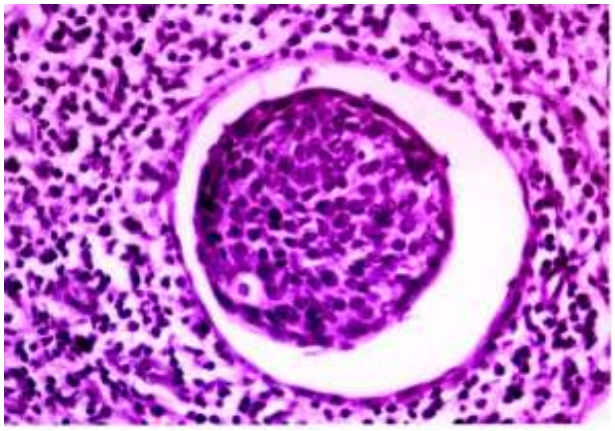
***Dobře diferencovaný dlaždicobuněčný karcinom vycházející z glottis a převážně exofyticky rostoucí se známkami rohovění. Perla keratinu je patrná uprostřed obrázku (barvení HE, zvětšení 100krát).***

***Stejný nemocný jako na předchozím obr. Ve stromatu nádoru jsou výrazné chronické zánětlivé změny s hojnou infiltrací plazmocyty (barvení HE, zvětšení 400krát).***

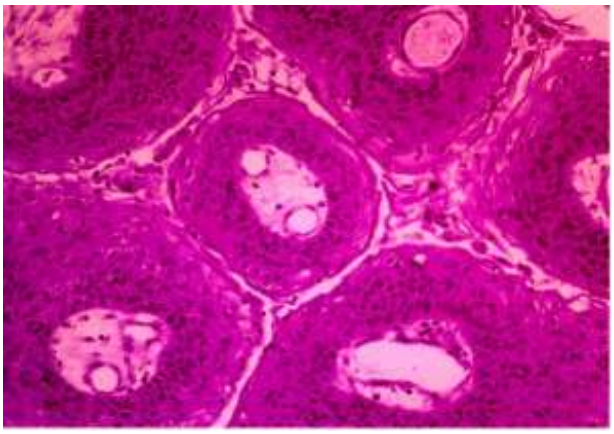




***Kancerizace dlaždicového epitelu hrtanu v okolí invazivního dlaždicobuněčného středně diferencovaného karcinomu. Bazální membrána kancerizovaného epitelu je neporušená (barvení HE, zvětšení 100krát).***

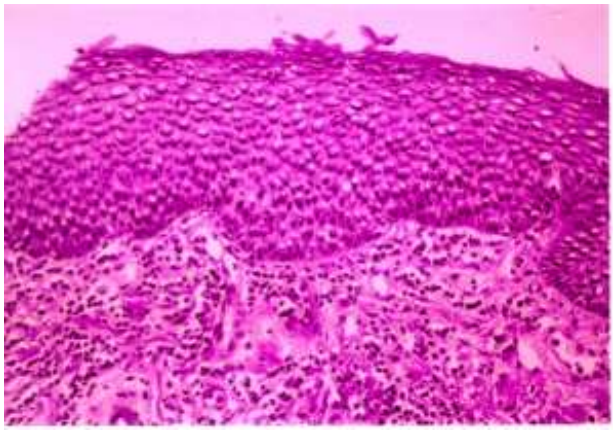


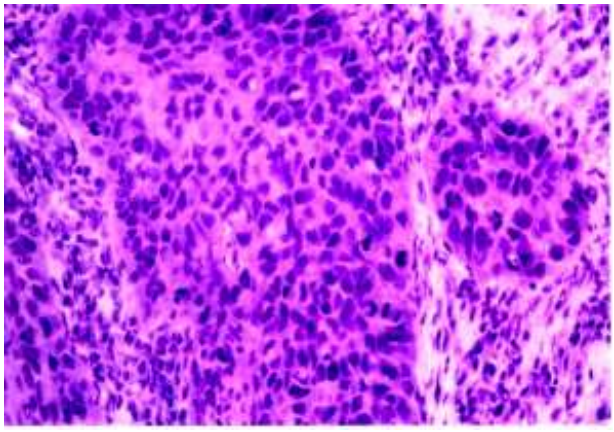
***Stejný nemocný jako na předchozím obr. Angioinvaze středně diferencovaného dlaždicobuněčného karcinomu (barvení HE, zvětšení 400krát).***



***Příklad exofyticky rostoucího papilárně utvářeného rohovějícího dlaždicobuněčného karcinomu (barvení HE, zvětšení 200krát).***

***Stejný nemocný jako na předchozím obr. Krycí dlaždicový epitel hrtanu v okolí nádoru vykazuje lehké dysplastické změny a slizniční stroma je chronicky zánětlivě změněno (barvení HE, zvětšení 200krát).***





***Histologický obraz špatně diferencovaného dlaždicobuněčného karcinomu hrtanu, který vycházel ze supraglotické části a endofyticky penetroval do preepiglotického prostoru. Na obrázku je patrný vysoký počet mitóz (barvení HE, zvětšení 400krát)***

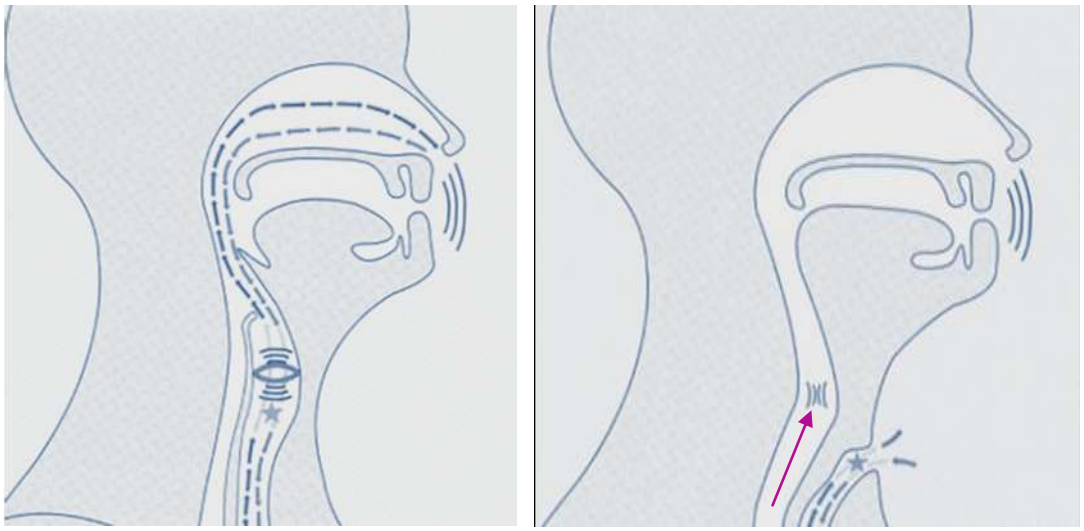
## 8.6.5 Problémy laryngektomovaných, zejména s mluvní komunikací:

- **Prostá laryngektomie nepřináší větší problémy s polykáním.**
- **Problémy s dýcháním pramení z toho, že nemocný dýchá nikoliv nosem, ale tracheostomatem: je omezeno využití funkcí horních cest dýchacích, především klimatizační funkce a částečně též čichu a rezonanční funkce .**
- **Největší narušení představuje ztráta hlasu. Hlas je tvořen a frekvenčně modulován hlasivkami, je zesilován a obohacen o harmonické tóny v nástavných trubicích, významně též v dutině nosní u nosovek, a rezonován též v dutinách paranazálních. Proto se zavedením laryngektomie do léčby rakoviny hrtanu byl již v 19. století hledán způsob jak tento problém rozřešit.**

### Cesty řešení:

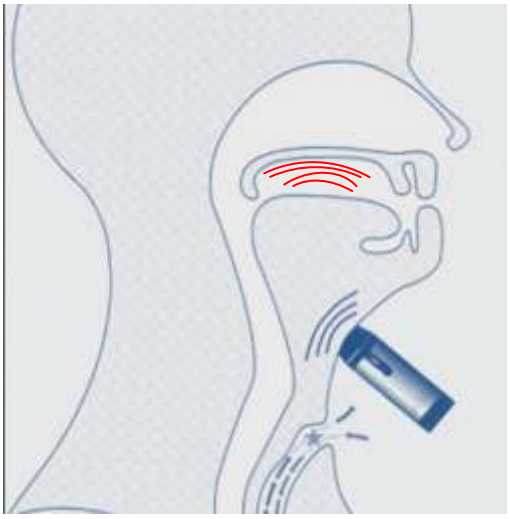
- **Parciální resekce hrtanu (částečné laryngektomie).** Snaha o uchování hlasu je u některých postupů zatížena **aspiracemi při polykání,** např. u supraglotických laryngektomií, tříčtvrtečních a subtotálních. Protože rakovina postihuje ve více jak polovině případů jednu nebo obě hlasivky, je výsledkem resekce glotické části vždy větší či menší **chrapot.** Hlasově nejideálnější výsledky dávají drobné exofytické karcinomy, umožňující endoskopický výkon na úrovni stripu hlasivky.
- **Tvorba náhradního hlasu po totální laryngektomii** (uvedeno v historickém sledu)**:**
  - **Jícnový hlas** je založen na ruktu – říhnutí, které se dá cvičením zdokonalit. Zvětšuje se objem polknutého vzduchu a zlepšuje se hospodaření s tímto vzduchem, cvičí se zjemnění hlasu. Hlas je tvořen při fonaci pars cricopharyngea dolního hltanového svěrače, který byl při laryngektomii uvolněn od svých úponů, ale nebyl denervován. Při fyziologické fonaci i při tvorbě jícnového hlasu dochází k jeho reflexní tonizaci. Takto tvořený hlas je pak pomocí úst modulován na samohlásky. Souhlásky se tvoří jako před operací vzdušným proudem na artikulačních úžinách třecími šelesty.

***Fyziologický stav*** ***stav po LE, fialová šipka = cesta ruktu***



Orientačně lze říci, že zpravidla při výcviku jícnové řeči jsou úspěšní více nemocní do 60 roků než starší. S rozšiřováním operačního výkonu o tkáně hypofaryngu se vlivem jizev podmínky pro tvorbu ruktu zhoršují. Hlas lze velice omezeně frekvenčně a co do intenzity modulovat. Nicméně se s ním lze dohovořit, nemocní ho na veřejnosti neradi užívají, protože budí pozornost. Na jeden ructus lze říci obvykle dvě slova.

- **Bukální nebo retní šepot**: užívá se dnes spíše výjimečně u nemocných, kde se nezdařilo vycvičit jícnový hlas. Při něm se vyráží vzduch nabraný do dutiny ústní. Touto metodou se docílí obvykle omezené srozumitelnosti v rámci rodiny.
- **Technické řešení,** které s částečným uspokojením přijímají nemocní, je tzv. **elektrolarynx:** jde o vibrátor, který vydává monotonní hluboký zvuk. Opřený zvenku o spodinu dutiny ústní pod bradou rozkmitá masu tkání. Tón je pak rezonován dutinou ústní (event. hltanu a dále pak artikulován.) Mluva zní strojově, monotonně, připomíná mluvení jednodušších robotů. Navíc ruší zvuk vlastního vibrátoru.

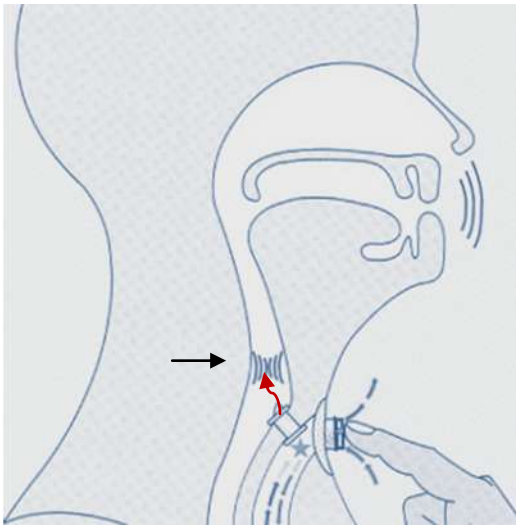


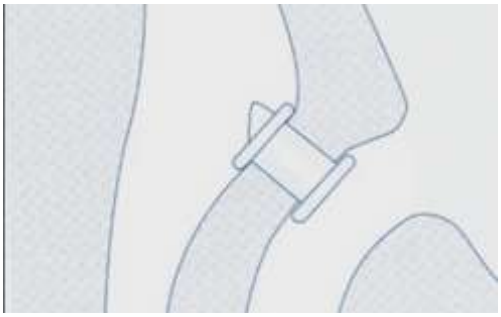
***Nazvučení rezonančních dutin***

- **„Neoglottis phonatoria“.** Pokusy o přivádění vzduchu z tracheostomatu do dutiny ústní různě dlouhými shunty nebo trubičkami selhávaly funkčně, ale daly základ myšlence vést výdechový vzduch biologickým spojením průdušnice s jícnem. „Náhradní hlasivkou“ se stala, stejně jako u jícnového hlasu, vibrací schopná pars cricopharyngea m. constrictoris pharyngis infer. (tvořící základ horního (Killianova) jícnového svěrače). Svalový uzlíček (jednoretní píšťala) se vyklenuje ze zadní stěny hypofaryngu. Jak již výše naznačeno, je inervován a funkčně synchronizován jako pravé hlasivky, tedy z n. laryngeus recurrens (nikoliv z plexus nervosus) a tonizuje se již ve fázi přípravy k fonaci. Dokazují to především rentgenkinematografická vyšetření. Proudem výdechového vzduchu, který prochází tracheoezofageálním shuntem pod tento sval, lze daleko lépe hospodařit, než při ruktu, fonační časy jsou obvykle delší než fyziologické (15-30 s). Současně jsou ale i vyšší výdechové tlaky, které je nutno vyvinout k protlačení vzduchu píštělí**.** (Fonace se tedy neuskutečňuje v píštěli!) Při fonaci či řeči si musí nemocný ucpat tracheostoma prstem a tak vzduch přesměrovat do píštěle. Na nádech lze říci celé věty. Hlas lze modulovat obvykle v rozsahu 4 až 5 půltónů, základní hlasový tón je o něco frekvenčně hlubší než fyziologický (90 Hz : 125 Hz), ale je dále v nástavných trubicích harmonickými tóny doplněn, zjemněn. Řeč je proto přirozenější a i barva hlasu se blíží původní před laryngektomii. Někteří z těchto nemocných se naučí mluvit jícnovým i „neoglotickým“ hlasem.

Nevýhodou tohoto postupu je, podobně jako u jícnového hlasu, že ho zvládnou dobře nemocní do 60 roků. Další významnou nevýhodou je možné protékání tekutin v průběhu polykání. Tekutiny fyziologicky jsou kontrakcí hltanu vstřikovány zpravidla až do středního jícnu a tento přetlak může i zpětně otevřít píštěl. Aspirace si pak asi u 25 % původně úspěšných vynutí suturu píštěle nebo její osazení tzv. hlasovou protézou. **Výhodou této metody je stav nejvíce se blížící biologickému stavu.** Navíc u těchto nemocných je možné tvarovat tracheostoma tak, aby nemuselo být osazeno kanylou.

- **Protetické „hlasové ventily“**. Název je zavádějící, na protéze se žádný hlas netvoří, tvoří se opět na pars cricopharyngea dolního hltanového svěrače. Hlasová protéza stejně jako biologická píštěl pouze k tomuto svalu, nahrazujícímu hlasivky, vzduch přivádí. Nevýhodou je nutnost výměny těchto protéz, které se poměrně rychle osídlují mikroby, zejména plísněmi. Kanál, ve kterém je protéza uložena rovněž často přestane těsnit. Nicméně protékání tekutin vlastní protézou zamezuje uzávěrový ventil. Bylo konstruováno mnoho **druhů těchto protéz v naději,** že se dosáhnou trvalejší a kvalifikovanější výsledky, ale pokrok na tomto poli stagnuje.





***Protetický hlasový ventil***

**Závěrem** nutno říci, že žádná z metod nesplňuje naděje nemocných. Vždy při jejích aspoň částečném naplňování musí napomoci rehabilitace. (Proto jsou vždy dobré výsledky, když je problém řešen jako výzkum a výsledky opadají v okamžiku, kdy je dán do běžné praxe. V rámci výzkumu je snaha docílit optimální souhru všech v týmu, což se v praxi vytrácí.) Původní představa foniatrů a logopedů, že „neoglottis“ a „hlasové protézy“ nebudou potřebovat následná mluvní cvičení, nebyla správná. Naopak, výcvik v tvorbě hlasu, souhry obliterace stomatu s výdechem, správné tlakování výdechu bez napínání zevních krčních svalů a také svěračů hltanu, nácvik artikulace, melodičnosti a barvy hlasu a také nácvik neforsírovaného polykání – to vše mohou nejlépe podpořit právě tito odborníci.

## 8.6.6 Hereditární angioedém

Mimo popsanou laryngitis oedematosa, převážně místně toxického původu po bodnutí hmyzem a Quinckeho edém, se můžeme v oblasti hrtanu, kořene jazyka, měkkého patra a rtů setkat s hereditárním angioedémem. **Jde o autozomální, dominantně dědičné onemocnění,** jehož příčinou je mutace genu, který vyvolává v konečném článku řetězce deficit tvorby bradykininu. Ten pak nedostatek C1 inhibitoru serinových proteáz (typ I.) nebo znehodnocuje jeho kvalitu (typ II.). Bradykinin je dále odpovědný za spontánní aktivaci C1 složky komplementu a konzumpci dalších složek komplementu. Tvorba edému pak probíhá klasicky přes anafylaktické, chemotaktické a vazoaktivní mediátory: zvýší se permeabilita cévních stěn a transudace. Tím je otevřena cesta k typickým klinickým příznakům. Charakteristická je především tvorba lokalizovaných, nebolestivých a nesvědících otoků podkoží (bez kopřivky!) a sliznic s vážnými klinickými důsledky, v oblasti ORL bezprostředně ohrožujícími život. Hereditární angioedém je o něco častější u žen a nejčastěji jsou postiženy končetiny, dutina břišní, obličej a pohlavní orgány, nejnebezpečnější je v oblasti hltanu a dolních cest dýchacích.

**V diferenciální diagnóze** připadají do úvahy:

- Alergický, IgE zprostředkovaný angioedém.
- Polékový angioedém, vyvolaný nejčastěji nesteroidními antirevmatiky, acetylosalicylovou kyselinou, hypotenzívy s ACE inhibitory (degradují rovněž bradykinin), antagonisty receptoru pro angiotensin II, narkotiky a hormonálními kontraceptivy.
- Fyzikálně podmíněný angioedém, především chladově indukovaný, častější u autoimunitních tyreopatií.
- Angioedém sdružený s cytokiny (vzácný Gleichův sy)
- Získaný angioedém s vazbou na lymfoproliferativní malignomy nebo lupus erythematodes (ovlivnění C1 inhibitoru, bez projevů kopřivky).

**V diagnostice** je laboratorně spolehlivé vyšetření serové hladiny C4 složky komplementu.

**Klinické třídění** vychází ze zjištěných koncentrací C1 a dalších C inhibitorů.

**Klinický obraz:** Spouštěčem je nejčastěji místní mechanické nebo termické působení, též např. lékařské vyšetření, stomatologické, ORL apod., uvádí se i infekce, nasazená kontraceptiva, zahájená léčba ACE inhibitory. Otoky se udržují obvykle déle než 12 hodin a nejdéle po 3 dnech mizí. V té době nevzniká nikdy nová ataka otoků. Otok je bledě bělavý, vyvolává pocit pnutí, někdy až bolesti, někdy předchází mapovité skvrny. Postihne-li trávicí ústrojí, je doprovázen bolestmi břicha se zvracením a průjmy, oproti akutnímu břichu však není leukocytóza a CRP je v normě.

**Léčba: V léčbě jsou zcela neúčinná antihistaminika a klasické kortikoidy!**

**Profylaktická léčba** se užívá u závažně probíhajících a často recidivujících stavů. Spočívá především v sanaci vleklých infekcí, výluce léků, které jsou známými spouštěči vzniku angioedémů a v podávání léků, zvyšujících syntézu C1 inhibitorů v játrech a nebo podávání koncentrátu C1 inhibitoru. Profylaxe se užívá také v situacích, při nichž se předpokládá možné spuštění vzniku hereditárního angioedému, např. při vzniku infekcí, před výkony v oblasti dutiny ústní a ORL, před porodem apod.

**Léčba již vzniklého** hereditárního angioedému spočívá v aplikaci látky, nahrazující bradykinin (Icatiband), po níž nastává úleva do 4 hodin. Nověji je aplikován rekombinační C1 inhibitor z mléka geneticky manipulovaných králíků, nebo CI-INH derivát z lidské plasmy. Existují i další léčebné postupy, jako např. podání Ecallantide, čerstvě mražená plasmy a postupy cílené na některý z faktorů, stojících mezi C1 inhibitorem a bradykininem. Ze skupiny steroidů jsou účinné ty, které obsahují anabolika a nebo slabý androgenní účinek (nelze podávat dětem a mladistvým). Podpůrná léčba v podávání analgetik, tekutin a kyslíku.

Je prováděn výcvik nemocného k tomu, aby si potřebné léky dovedl aplikovat ihned při prvních projevech nástupu angioedému. Hospitalizace je nezbytná vždy, když jsou náznaky vzniku otoku ve faryngolaryngeální krajině.

## 8.6.7 Vrozené anomálie hrtanu **(viz též 8.1)**

Do této kapitoly patří i vrozené laryngotracheoezofageální rozštěpy, pojednané v kapitole anomálie jícnu.

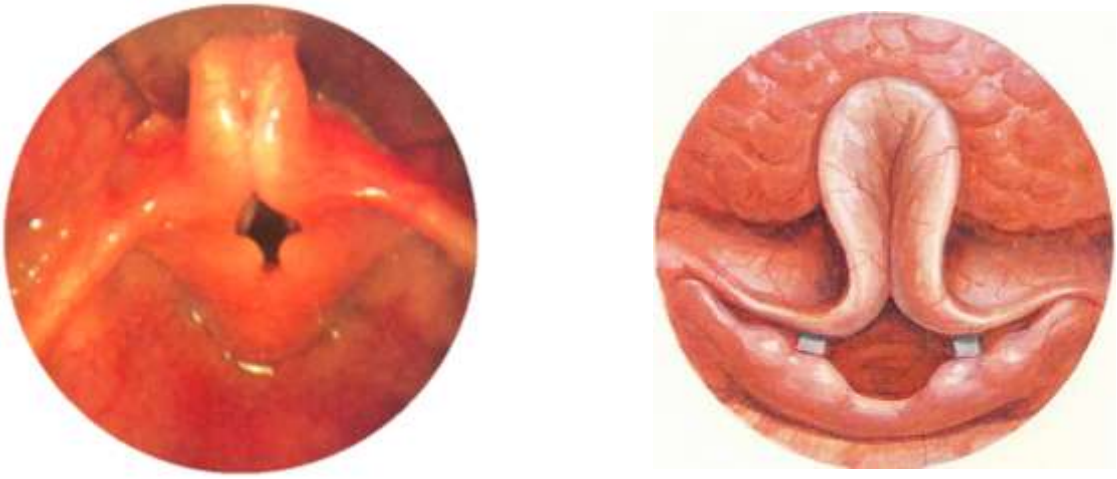
### ►Laryngomalacie, stridor laryngis congenitus.

Této jednotce, která tvoří skoro 2/3 vývojových problémů v oblasti hrtanu, byla věnována již pozornost (viz. 8.1.1). Postihuje dvakrát častěji chlapce než dívky. Etiologie a patogeneze nejsou přesto stále zcela objasněny, obviňuje nezralost chrupavčitých tkání epiglottis, která generuje z elastického typu chrupavky. To ale histologicky nebylo potvrzeno. Nově je obviňován i GER, pro což by mohl svědčit často nástup symptomatologie s i vícetýdenním odstupem od narození. Je také obviňována i nezralost neuromotoriky uzávěru hrtanu při polykání. Je obviňován i tzv. warfarinový syndrom (embryopatie), který charakterizuje řada různých anomálií a mezi nimi i laryngomalacie. Vzniká u žen, které dostávaly během těhotenství warfarin.

**Příznaky a diagnóza**. Symptomatologie: i při klidovém dýchání se objevuje zvuk, připomínající vrkání holuba nebo předení kočky, **inspirační dušnost** a cyanóza se objevují zpravidla při pláči až křiku dítěte. Příznaky nastupují, jak již bylo řečeno, spíše až po pár týdnech po narození a ustupují někdy již před 1. rokem věku, i když při pláči dítěte mohou být znatelné i ve věku batolecím. Anomálie doprovází jen výjimečně aspirace potravy. Stav tedy obvykle neovlivňuje vývoj dítěte.

Přesná diagnóza je potvrzena endoskopii: vidíme tzv. omegovitou epiglottis, takže na hlasivky není obvykle vidět, nelze zcela potvrdit, že i při dýchání vlají aryepiglotické řasy, které jsou pak v usilovném inspiriu nasávány do nitra hrtanu.

(*Obr. F. Netter)*



***Typický obraz omegovitého tvaru příklopky, zužující vestibulum laryngis: čím usilovnější je nádech, tím jsou projevy stridoru zřejmější.***

## ►Vrozené obrny hlasivek

Představují druhou nejčastější anomálii hrtanu (asi 20 %), bez rozdílu incidence podle pohlaví. Bilaterální obrny hlasivek jsou idiopatické, je obviňována nezralost periferní neuromuskulární soustavy i CNS, např. v souvislosti s mozkovou obrnou z porodní hypoxie a krvácení, dále je spojována s porodním traumatem a to s tahem za oblast krku, hydrocefalem, encefalokélou, spina bifla,kde bývají často jen jednostranné obrny.

Vzácněji vznikají v oblasti nitrohrudního průběhu zvratných nervů v souběhu s různými nitrohrudními anomáliemi. (Naopak velmi často vznikají při chirurgických výkonech v nitrohrudní, např. i při operacích některých z výše uvedených anomálií.)

**Příznaky a diagnóza: inspirační stridor** se dramaticky zhoršuje při neklidu dítěte a křiku, hlas je „uškrcený“, což svědčí pro oboustrannou obrnu hlasivek. Šeptavý hlas až bezhlasí při křiku svědčí pro obrnu jednostrannou. Endoskopie flexibilní a v případě potřeby rigidními tubusy je schopna diferencovat od jiných anomálií a indikovat naléhavost výkonu, např. dlouhodobé intubace a nebo následné tracheotomie. Jinak obraz částečných a úplných, jednostranných a oboustranných obrn hlasivek se neliší od obrn jiného původu. U obrn je nutné neurologické vyšetření, které bude pátrat po příčině a místě léze vrozené anomálie. Míra zapojení zobrazovacích metod, CT, MR aj, foniatrických metod (sonografie, elektromyografie) je dána naléhavostí stavu a řešení po narození dítěte.

**►Vrozené subglotické stenózy** V četnosti výskytu hrtanových anomálií jsou na třetím místě s asi 15 %. Ne vždy vyžadují bezprostřední řešení po narození. Příčinou jsou deformity prsténcové chrupavky, submukózní hyperplazie vaziva a sekrečních

žláz, které mohou mít někdy cirkumferenciální podobu. Sem patří také vrozené subglotické hemangiomy, častější u novorozených děvčátek.

**Příznaky a diagnóza**. Jen část těchto anomálií je rozpoznána podle inspirační dušností hned po narození a vede k bezprostřední endoskopii (zpravidla flexibilní technikou nebo přímou mikrolaryngoskopii). Velmi často se manifestují až v souběhu s akutní laryngitidou, zejména její sufokující subglotickou formou, ale správná diagnóza je někdy učiněna až při jejich opakování. Udává se, že donošený novorozenec by měl mít průměr lumina 4 mm, nedonošenec 3 mm, aby bylo zajištěno bezproblémové dýchání. Zobrazovací metody (CT a MR) mohou velikost lumina dobře demonstrovat, včetně umístění a tvarování.

**U hemangiomů** obvykle symptomatologie v době narození je skromná a narůstá po 1 až dvou měsících po narození: vedoucím příznakem je inspirační dušnost. Hemangiom lze identifikovat endoskopicky, nejčastěji se rozprostírá pod zadní komisurou, někdy v oblasti conus elastice, nebývá tedy cirkumferenciální. S růstem dítěte často hemangiom stagnuje a nejčastější nutné opatření, tedy tracheotomie, může být zrušena obvykle do 2 roků věku.

Podobně se lokalizují a projevují v oblasti hrtanu i **lymfangiomy**: ojediněle při narození, většina až kolem jednoho roku věku dítěte.

PHACES syndrom je souběh anomálií v zadní jámě lební, hemangiomů, anomálií srdce s koarktací aorty, anomálií očí a někdy s rozštěpem sterna. Hemangiomy jsou někdy nalézány subgloticky.

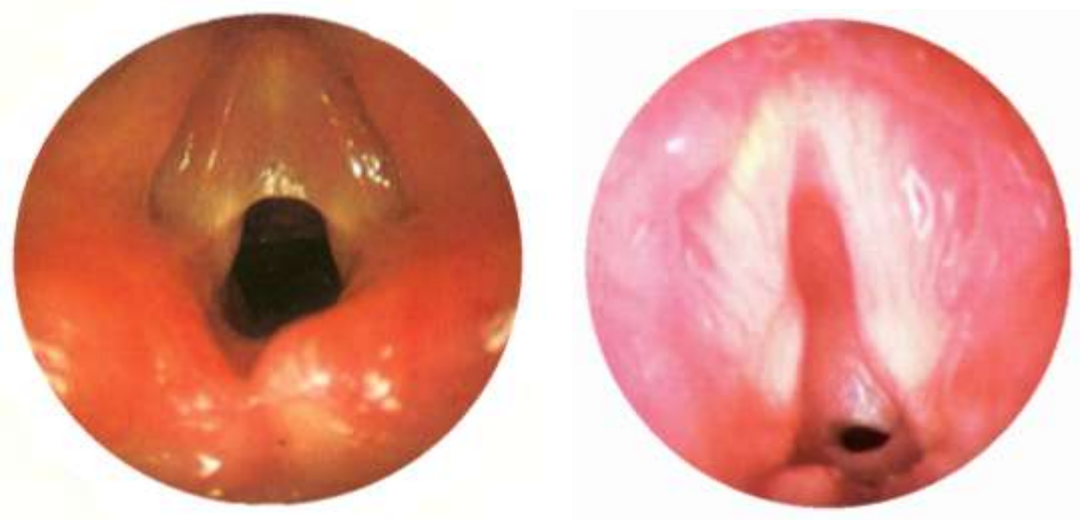
**Léčba:**Podle míry dušnosti je nutné provést tracheotomii, některé léze lze řešit laserovou, UZ, vysokofrekvenční aj ablací či koblací.

## ►Vrozené hrtanové synechie a jizvy – diaphragma laryngis

Patří mezi vzácné anomálie, které jsou projevem neúplné kanalizace v průběhu sestupu výchlipky primitivního střeva, který je zahájena ve 3. měsíci gestace. Obvykle spojuje hlasivky při přední komisuře a v extrémní situací může uzavírat celou glottis, tedy vzniká atrézie. Ta je sice diagnosticky obvykle odhalena rychle po porodu, ale řešení tracheotomií s ohledem na depresi vitálních funkcí přichází často opožděně. Naštěstí takovéto stavy jsou zcela výjimečné.

**Příznaky a diagnóza** vyplývají především z inspirační dušnosti a dysfonie, u atrézií jsou pak snahy o nádech patrné na kontrakcích bránice s propadáním měkkých tkání hrudníku, může být ale i projev úplné apnoe s hrozivě narůstající cyanózou, současně je bezhlasí. Asi u třetiny novorozenců s vrozenou hrtanovou synechií se nacházejí další vrozené anomálie v dýchacích cestách. Je zatím nejasná souvislost mezi uvedenými synechiemi a velokardiofaciálním syndromem (Shprintzen sy), z delece chromozomu 22q11.2. **Prenatálně zjištěný polyhydramnion je upozorněním, že je možné očekávat u novorozence řadu anomálií a mezi nimi také i atrézii hrtanu a tak vést k připravenosti na poporodní komplikace novorozence**. **Zásadní je, pokud jsou projevy dechové insuficience, nepřerušovat přívod krve a tím kyslíku pupeční šňůrou a pokud je nutná tracheotomie, intubace apod., podvaz pupeční šňůry uskutečnit až po jejích dokončení.** Vzácná kombinace atrézie hrtanu

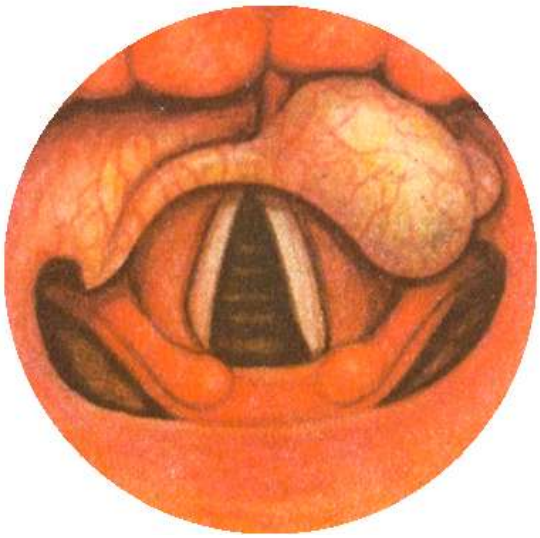
s ezofagotracheální píštělí může situaci aspoň částečně vylepšit rourka do jícnu a prodýchávání kyslíkem, ale současně je nutné sledovat břicho, zda není nafukován žaludek pře zpětné spojení do dolního pahýlu jícnu.
Částečný srůst hlasivek se může projevovat jen dysfonií a dyspnoe nastupuje jen když dítě pláče. (Při výrazném vztekání kojenců dochází k inspiračnímu stridoru i u zcela normálních hrtanů: extrémní prodlužování křiku na jeden výdech je následováno usilovným vdechem a extrémně rychlý proud vzduchu nasává poddajné tkáně hrtanu, vyvolává stridor a dítě může být i cyanotické.)
V diagnostice se uplatňuje rigidní i flexibilní endoskopie
**Léčba:** mikrolaryngoskopicky se provádí prosté protětí jizvy, má však jen krátkodobý výsledek, někdy nový srůst nejen svoji rigiditou skutečné jizvy může dále zhoršit inspirační dušnost. Dilatační techniky jsou stejné, jako u získaných stenóz, které jsou daleko častější, obvykle jako následek dlouhodobé intubace. Používá se pak tracheotomie s T kanylou, tedy vývodem též fyziologickou cestou. Novější postupy s užitím laseru, koblace nebo UZ skalpelu zlepčují výsdedky a zkracují dobu léčení.



***Vlevo vrozená synechie hlasivek takřka v celém rozsahu ligamentózní části a vpravo po dlouhodobé intubaci části chrupavčité.***

## ►Hrtanové cysty a kély

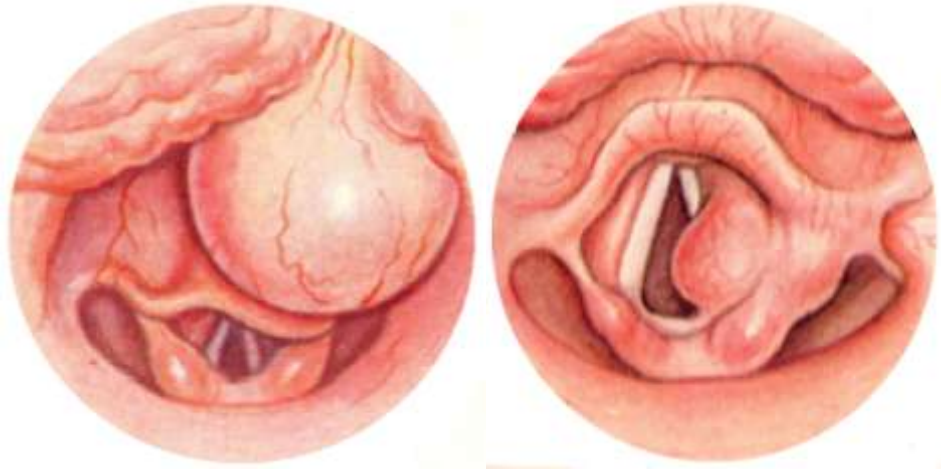
Více jak čtvrtina vrozených cystických útvarů v hrtanu má svůj původ v kraniolaterální výchlipce ventrikulu, v sacculus laryngis (apendix ventriculi laryngis). Jde o hrtanové kély, které se dělí podle rozsahu expanze na vnitřní a zevní a podle obsahu na vzdušné a hlenové **(podrobněji viz 8.1.2).**
Druhou skupinu pak tvoří cysty z uzávěru vývodů sekrečních žláz (tak jak je známe i jinde v rozsahu respirační sliznice, např. v paranazálních dutinách. Ty se jako kongenitální nalézají nejčastěji ve valvulách, na aryepiglotických řasách , ojediněle subgloticky. Tento typ cyst vzniká i druhotně např. po dlouhodobých intubacích a také na hlasivkách, jako cystické inkluze, jejichž obsah tvoří spíše buněčný detritus z dlaždicového epitelu.



**Příznaky a diagnóza.** Inspirační dyspnoe je úměrná velikosti a lokalizaci cysty, deglutinační obtíže doprovázené aspiracemi se pojí k cystám ve valvulách a na aryepiglotických řasách.
Léčba mukokél i cyst, pokud je nutná, je možná po intubaci prostou aspirací jejich obsahu. Cysty lze navíc i protnout a marzupializovat, což u kél, zejména zevních, může být složitější a jen krátce účinné.. Definitivní řešení se odsouvá do pozdějšího věku, kdy je nutné kély exstirpovat.

***Klasická cysta na epiglottis nasátím do vestibula laryngis může vést k inspirační dušnosti (Jan Hybášek)***

***Postupně vyobrazení cyst vycházející z valkul, cysty z kořene jazyka a dole vlevo pak vnitřní laryngokéla (van Treeck)***



## ► Vzácnější hrtanové anomálie

**Cri du chat syndrom** (sy kočičího křiku) je vrozený, geneticky podmíněný soubor anomálií, zapříčiněný delecí chromozomálního raménka 5p. Vyskytuje se asi jednou na 50 tisíc novorozenců. V rámci souboru nemocných s projevy hluboké retardace tvoří jen asi 1 %.

Postižení jedinci mají mikrocefalus, široký kořen nosu s hypertelorismem, hypotonii a kardiovaskulární vady. Název je odvozen od charakteristického hlasu při křiku dítěte: hvízdavý (mňoukavý) výdechový stridor je důsledkem obrny interarytenoidních svalů (m. arytenoideus transversus a obliqus). Současně je štíhlý hrtan s vlající epiglottis. Méně časté je sdružení s rozštěpem rtu a patra, nízko posazenými boltci a předčasným šedivěním vlasů.

**Arthrogryposis multiplex congenita** se projevuje početnými kloubními problémy a anomáliemi CNS. Hlasová manifestace a stridor vyplývají z oboustranné obrny hlasivek, hypertrofie m. cricopharyngeus a omegovitého formování a funkční nezralosti epiglottis, podobné jako u stridor laryngis congenitus (laryngomalácie). Vyžaduje zpravidla tracheotomii, prognóza je nepříznivá.

**Plottův syndrom** je anomálie, vázaná na x chromozom a mj. se projevuje obrnou hlasivkových svěračů.

## ►Kongenitální anomálie prstenců průdušnice

**Vyskytují se v souběhu s několika syndromologickými jednotkami a jsou výrazem vývojové poruchy v oblasti mesenchymu. Mají několik variant:**

- Prsténce jsou nahrazeny slitkem chrupavčité tkáně v podobě objímky, paries membranacea chybí.
- Totéž, ale paries membranacea je v některém úseku zachována
- Kostra trachey je tvořena více kratšími slitky s defekty např. v laterální stěně.

**Průdušnice je zpravidla zkrácená a endoskopicky nejsou patrné prsténce.**

Anomálii nacházíme ve spojení s hypoplázií střední etáže obličeje (syndromy Crouson, Beare-Stevenson), s kraniosynostózou a Pfeifferovým sy aj.

**Stav obvykle pro smíšený typ respirační dušnosti si vyžádá po narození provedení tracheotomie.**

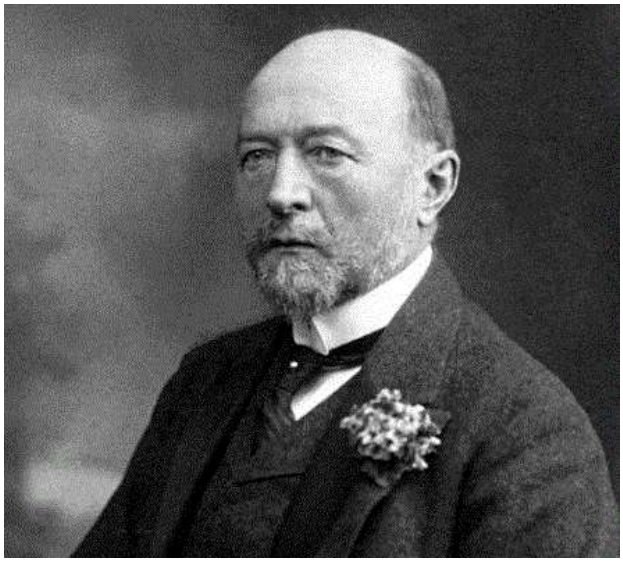
***Náhodné podobnosti?***

***Honoré de Balsac (1799-1850): Úvaha o elegantním životě***

*„Národ boháčů je neuskutečnitelný politický sen. Národ se nutně skládá z lidí, kteří produkují, a z těch, kteří konzumují. Jak to, že právě ten, kdo seje, sází, zalévá a sklízí, jí nejméně? Tento resultát je tajemství, jež je možno snadno odhalit, ale kolik lidí jej s oblibou vydává za zřízení božské prozřetelnosti! … Pokud lidská společnost existuje, byla vláda vždy zajišťována smlouvou, uzavřenou bohatými proti chudým…Ale pracující stav nechce již pracovat výlučně sám a usmyslil si, že bude stejným dílem účasten na práci i zisku nešťastných boháčů, kteří se dovedli jen těšit ze své zahálky… A tak, ačkoliv Francie sankcionovala svým návratem ke konstituční monarchii zdánlivou politickou rovnost, vždycky jen zevšeobecňovala zlo: neboť máme demokracii bohatých.“*

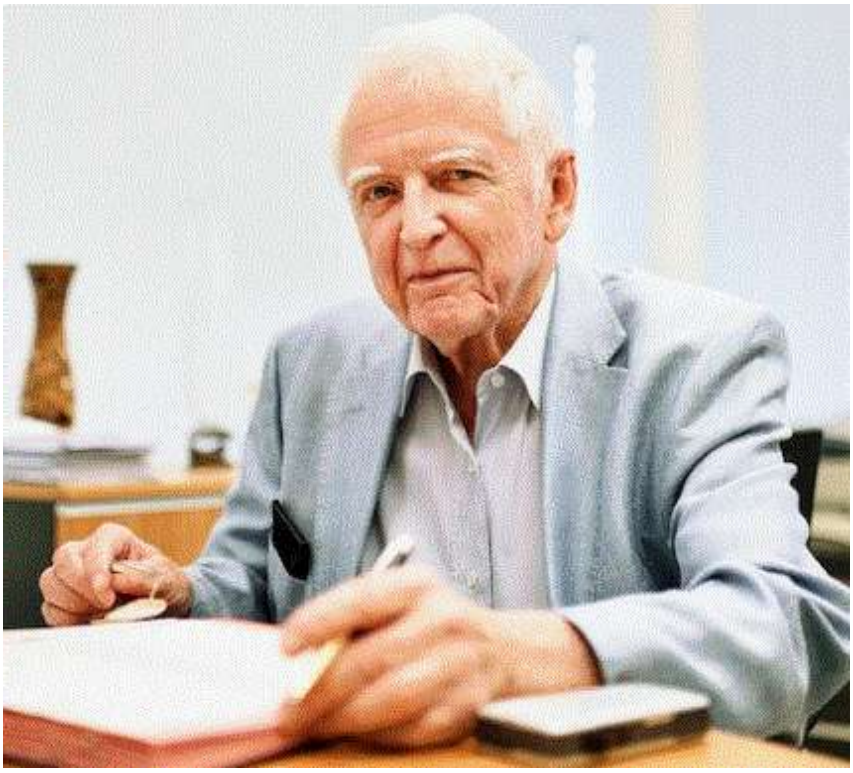
**********

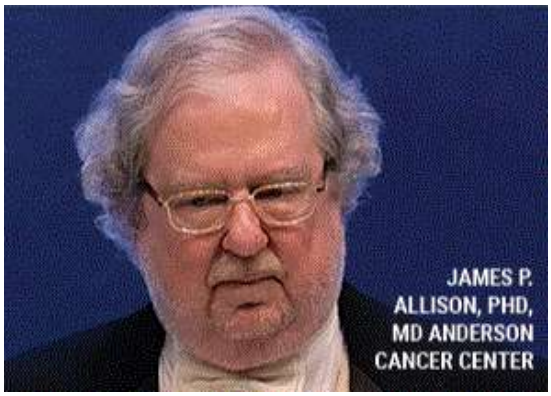
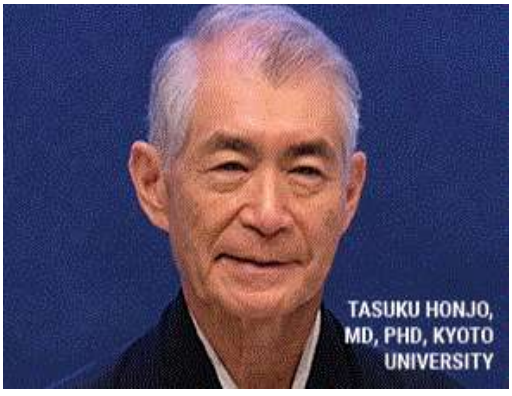
***Emil Adolf von Behring ( 1857-1917) byl poctěn Nobelovou cenou za medicínu v r. 1901 za své objevy v oblasti sérové terapie, zejména v léčbě záškrtu (viz. 8.2.2.4). Bylo otevřeno nové pole v lékařském poznání, které vedlo k významnému snížení úmrtnosti dětí na záškrt. Později vyvinul von Behring též sérum k léčbě tetanu. (V r. 1923 byla uvedena do praxe vakcinace proti záškrtu toxoidem.)***



**********

***Objevitel lidských papilomavirů Harald zu Hausen (*1936) byl poctěn Nobelovou cenou za medicínu v r. 2008 (viz kapitola 8.3.1 a 8.6.1). Objev umožnil výrobu vakcíny proti rakovině děložního čípku.***



**********

***Nobelova cena za medicínu pro r. 2018 byla udělena James P. Allisonovi a Tasuku Honjo za jejich objevy léčby rakoviny cestou inhibice negativní imunoregulace.***