

C.Z.U.: 616.21-006.52-036.5-053.2

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.3-71.36>

## NOȚIUNI GENERALE DE EPIDEMIOLOGIE, ETIOPATOGENIE ȘI TRATAMENT ÎN PAPILOMATOZA LARINGIANĂ RECIDIVANTĂ (REVISTA LITERATURII)

<sup>1</sup>Daniela CERNEV, doctorand, asist. univ.,

<sup>1,2</sup>Vasile CABAC, dr. în șt. med., conf. univ.,

<sup>1</sup>Catedra Otorinolaringologie, Instituția Publică  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

<sup>2</sup>IMSP SCM „Sfânta Treime”

*daniela.cernev@usmf.md*

### Rezumat.

Papilomatoza laringiană recidivantă este o tumoră benignă a tractului respirator cauzată de infecția cu HPV tip 6 sau 1. Este considerată o boală mai degrabă gestionabilă decât vindecabilă datorită ratelor sale ridicate de recurență și a evoluției sale clinice imprevizibile. Caracteristicile moleculare unice ale virusului induce proliferarea celulară provocând obstrucția căilor respiratorii. Principalele simptome sunt raguseala, stridorul inspirator și expirator, disfagia.

Mecanismele responsabile pentru variabilitatea evoluției clinice și persistența infecției latente cu HPV rămân necunoscute. Se consideră că atât răspunsul imun adaptativ, cât și cel înăscut dat de pacienții cu papilomatoză susțin infecția cronică. Pacienții cu papiloame laringiene nu sunt capabili să producă un răspuns eficient al celulelor T specific HPV, așa cum arată un subgrup CD8+ alterat și dezechilibrul citokinelor Th1/Th2 cu suprimarea răspunsului Th1. Există o asociere genetică între anumite gene HLA de tip II cu curs sever al bolii și reglarea în jos a genelor HLA de tip I. Excizia chirurgicală, inclusiv noile metode, cum ar fi microdebrider și chirurgia laser cu CO<sub>2</sub>, urmărește să asigure o cale respiratorie adecvată și să îmbunătățească vocea, dar poate și să provoace complicații grave, cum ar fi stenoza căilor respiratorii. Progresele recente în cercetarea sistemului imunitar pot oferi îmbunătățirea modalităților noastre de tratament și a strategiilor de prevenire în patologia dată.

**Cuvinte-cheie:** papilomatoza laringiană recidivantă, HPV, tratament.

### Summary. General notions of epidemiology, etiopathogenesis and treatment in recurrent laryngeal papillomatosis (literature review).

Recurrent laryngeal papillomatosis is a benign tumor of the respiratory tract caused by HPV type 6 or 1 infection. It is considered a manageable rather than curable disease due to its high recurrence rates and unpredictable clinical course. The unique molecular characteristics of the virus induce cell proliferation causing airway obstruction. The main symptoms are hoarseness, inspiratory and expiratory screaming, dysphagia. The mechanisms responsible for the variability of clinical course and the persistence of latent HPV infection remain unknown. It is believed that both the adaptive and the innate immune response given by patients with papillomatosis support chronic infection. Patients with laryngeal papillomas are not able to produce an effective HPV-specific T cell response, as shown by an altered CD8 + subgroup and Th1 / Th2 cytokine imbalance with suppression of the Th1 response. There is a genetic association between certain severely disease-type HLA genes and down-regulation of type I HLA genes. Surgical excision, including new methods such as microdebrider and CO<sub>2</sub> laser surgery, aims to provide a respiratory tract and improve the voice, but can also cause serious complications such as airway stenosis. Recent advances in immune system research may provide an improvement in our treatment modalities and prevention strategies in this pathology.

**Key words:** recurrent laryngeal papillomatosis, HPV, treatment.

### Резюме. Общие представления об эпидемиологии, этиопатогенезе и лечении рецидивирующего папилломатоза гортани (литературный обзор).

Рецидивирующий папилломатоз гортани - это доброкачественная опухоль дыхательных путей, вызванная инфекцией ВПЧ 6 или 1. Это заболевание считается управляемым, а не неизлечимым заболеванием из-за высокой частоты рецидивов и непредсказуемого клинического течения. Уникальные молекулярные характеристики вируса вызывают пролиферацию клеток, вызывающую обструкцию дыхательных путей. Основные симптомы - хриплость голоса, крик на вдохе и выдохе, дисфагия. Механизмы, ответственные за вариабельность клинического течения и стойкость латентной инфекции ВПЧ, остаются неизвестными. Считается, что как адаптивный, так и врожденный иммунный ответ у пациентов с папилломатозом поддерживает хроническую инфекцию. Пациенты с папилломами гортани не способны вызывать эффективный ВПЧ-специфический Т-клеточный ответ, о чем свидетельствует измененная подгруппа CD8 + и дисбаланс цитокинов Th1 / Th2 с подавлением ответа Th1. Существует генетическая ассоциация между некоторыми генами HLA с тяжелым заболеванием и подавлением генов

HLA типа I. Хирургическое удаление, включая новые методы, такие как микродебрайдер и хирургия с помощью CO<sub>2</sub>-лазера, направлено на восстановление дыхательных путей и улучшение голоса, но также может вызвать серьезные осложнения, такие как стеноз дыхательных путей. Последние достижения в исследованиях иммунной системы могут улучшить наши методы лечения и стратегии профилактики этой патологии.

**Ключевые слова:** рецидивирующий папилломатоз гортани, ВПЧ, лечение.

## Introducere

Papilomatoza laringiană recidivantă (PLR) este o boală cronică rară, de etiologie virală, cauzată de papilomavirus uman (HPV), cel mai frecvent tipurile 6 și 11, care sunt și cauza infecțiilor genitale în 90% din cazuri. În papilomatoza laringiană recidivantă, papilomul este cel mai frecvent localizat în laringe și este cel mai frecvent neoplasm benign al laringelui la copii. Evoluția clinică a bolii este imprevizibilă, mai ales la copii, deoarece este mai agresivă în comparație cu tipul la adult, iar severitatea se corelează cu vârsta copilului la diagnosticare. Recidivele sunt mai frecvente la tipul cu debut juvenil; boala se răspândește mai larg, afectând căile respiratorii distale a laringelui. Boala poate suferi remisie spontană, care "necesită doar tratament chirurgical periodic sau poate fi agresivă cu necesitatea procedurilor chirurgicale la fiecare câteva zile sau săptămâni, terapie adjuvantă și impact emoțional-economic asupra familiei pacientului. Papilomatoza laringiană este o boală a cărei incidență este în creștere și ale cărei mecanisme moleculare de formare nu sunt încă pe deplin explicate [3,4].

## Epidemiologie

Papilomatoza laringiană pare a fi o afecțiune rară în țările dezvoltate, cu o frecvență reală care rămâne greu de precizat. În Statele Unite, incidența PLR este de 4,3/100 000 la copii și 1,8/100 000 la adulți, iar prevalența la copii este de 1,7 până la 2,6/100 000 pe an. Nu există o corelație confirmată între sex, etnie sau condiții socio-economice și apariția papiloamelor sau între prezentarea precoce a papilomatozei respiratorii recurente și evoluția clinică [5,6]. În aproximativ 75% din cazuri, papilomatoza laringiană juvenilă este diagnosticată între doi și cinci ani, cel mai frecvent la vârsta de trei ani și nu mai târziu de șapte, în timp ce în 25% din cazuri este diagnosticată în primul an de viață [1,2]. Dacă boala este diagnosticată înainte de vârsta de 3 ani, șansa pentru intervenții chirurgicale frecvente este de 3,6 ori mai mare, în timp ce probabilitatea ca papilomatoza să fie localizată în mai mult de două locuri anatomice din căile respiratorii inferioare este de 2 ori mai mică. Mortalitatea este mai mare la tipul cu debut juvenil și apare din cauza complicațiilor intervențiilor chirurgicale frecvente, insuficienței respiratorii, răspândirii distale a bolii și potențialelor modificări maligne. Prognosticul este prost la vârsta neonatală [8]. Numărul mediu de intervenții chirurgicale per copil este de 5,1 pe an, în timp ce numărul total anual de

intervenții chirurgicale, atât pentru copii, cât și pentru adulți, în Statele Unite este de peste 15 000. În medie, pacienții cu PLR de tip juvenil sunt supuși la aproximativ 20 de intervenții chirurgicale în timpul vieții, majoritatea fiind în copilărie, în timp ce cei cu o formă mai agresivă au până la 40 de intervenții chirurgicale în timpul vieții. Există un număr semnificativ mai mare de intervenții chirurgicale la copiii diagnosticați cu patologia dată înainte de vârsta de 4 ani, în comparație cu cei mai mari de 4 ani. Costurile medicale directe ale PLR pentru adolescenți în Statele Unite sunt de peste 150 de milioane de dolari anual [9].

## Etiopatogenie

De la identificarea etiologiei infecțioase a PLR, au fost efectuate cercetări ample asupra HPV.

Subtipurile de HPV sunt clasificate ca fiind cu risc ridicat și scăzut, în funcție de potențialul lor de transformare malignă a celulelor epiteliale. Subtipurile 6 și 11 sunt responsabile de mai mult de 90% din cazuri de papilomatoză laringiană recidivantă. Pacienții infectați cu HPV de tipul 11 dezvoltă o boală mai agresivă, care poate duce la o obstrucție semnificativă a căilor respiratorii. Ei necesită proceduri chirurgicale frecvente și terapii medicale adjuvante, iar uneori, chiar traheostomie, pentru a menține brevetul căilor respiratorii. Alte subtipuri, cum ar fi 16, 18, 31 și 33, sunt, de asemenea, asociate cu PLR, deși au o incidență mai mică. Subtipurile 16 și 18 au un risc înalt, cu potențial de transformare malignă, în special în carcinomul cu celule scuamoase, care apare în mai puțin de 1% din cazurile PLR juvenile [3,10].

Până în prezent, au fost identificate peste 200 de tipuri de papilomavirusuri, dintre care 170 pot infecta oamenii [3,6]. Se știe că patruzeci de tipuri de HPV se transmit prin contact sexual și pot fi clasificate ca fiind oncogene sau nu. Din punct de vedere morfologic, HPV este un virus ADN mic, circular, neînvelit, dublu catenar, care are 8 sau 9 gene și un tropism pentru piele, precum și pentru mucoasa organelor genitale și a tractului respirator superior. Tipurile de HPV genital sunt clasificate ca risc ridicat sau scăzut pe baza potențialului malign al colului uterin [7]. Proteinele codificate de regiunile E6 și E7 ale genomului sunt responsabile pentru potențialul oncogen al diferitelor tipuri. E6 și E7 interferează cu supresorii tumorali p53 și, respectiv, pRB, ducând la dereglarea proliferării celulare, a stabilității genetice și a apoptozei. Alte regiuni, în special L1 și L2, codifică proteinele capsii-

de prezente pe suprafața externă a virusului. Proteina capsidă L1 este baza pentru vaccinurile HPV disponibile în prezent. Date recente sugerează că HPV cu risc scăzut, precum tipurile 6 și 11, codifică proteinele E6 și E7 care au un potențial de legare mai slab, împreună cu diferențe în plasarea și reglarea promotorului. Aceste variații probabil fac ca HPV tipurile 6 și 11 să fie mai puțin eficiente în transformarea malign [11].

Motivul recidivării papilomatozei laringiene nu este încă bine înțeleasă. Unii presupun că aceasta se datorează reinfecțiilor repetate cu noi variante de HPV, în timp ce alții indică dovezi ale infecției persistente cu HPV latent în țesutul epitelial „normal” din apropiere. Kocjan și colab. au raportat că genomul HPV al 67-lea din 70 (95,7%) de pacienți a arătat o identitate genetică completă fie între regiunile foarte variabile (LCR, E5a) ale codului genetic, fie între genomul HPV întreg. Această observație indică faptul că genomul HPV este stabil genetic și nu se modifică în cursul bolii, sugerând că recurența bolii poate fi cauzată de reactivarea HPV latent în epiteliile normale adiacente [12]. Mai mult, s-a sugerat că țesutul adiacent poate oferi un rezervor pentru virusul latent și poate aștepta semnalele de declanșare. De exemplu, procesul de vindecare după îndepărtarea chirurgicală a papiloamelor poate provoca reactivarea și replicarea virusurilor latente în țesutul înconjurător. Un alt studiu a arătat că expunerea la acizi sau enzime gastrice poate provoca iritații epiteliale, producând un răspuns inflamator și contribuind la răspândirea sau reapariția patologiei date. Prin urmare, controlul refluxului gastroesofagian poate ajuta la gestionarea PLR [1,3,13].

### Imunologie

Virusul papiloma uman face parte din flora comensală a celulelor epiteliale umane și poate fi activat în cazul incompetenței imune. Majoritatea persoanelor au celule T cu memorie specifice HPV [12]. Aproximativ 5% din populația generală care nu prezintă semne clinice de papilomatoză laringiană prezintă ADN HPV detectabil în laringe, care se manifestă clinic doar la un număr mic de pacienți. ARN-ul viral nu se exprimă aproape niciodată în stadiul latent, în timp ce ADN-ul este detectat în membrana mucoasă a pacienților cu papilomatoză care au fost în remisie de mult timp. La pacienții cu papilomatoză laringiană recidivantă, ADN-ul HPV a fost izolat în locuri anatomice ale tractului respirator cu aspect macroscopic nemodificat [15,19]. Cauzele papilomatozei laringiene, recidivarea acesteia după mulți ani de remisie, precum și tabloul clinic sever la un număr mic de pacienți rămân încă neclare. Se crede că răspunsul imun înăscut și adaptiv al individului joacă un rol semnificativ în manifestarea papilomatozei laringiene. Studiile moleculare și genetice sugerează că exis-

tă o funcție afectată a limfocitelor T, macrofagelor și celulelor dendritice, precum și un dezechilibru între citokinele și chemokinele inhibitoare și reglatoare în micromediul leziunilor papilomatoase indicând perturbarea răspunsului imun celular local. În prezența proteinelor HPV E6, E2 și E7, aceste anomalii suprimă răspunsurile imune proinflamatorii Th1 după prezentarea antigenului de către celulele prezentatoare de antigen (APC) și în prezența antigenelor HLA clasa II. Răspunsul Th1 este diminuat datorită inducerii răspunsului Th2 și producerii de IL4 și IL10 care au proprietăți imunosupresoare și inhibă producția de citokine Th1, în principal IFN- $\gamma$ . IL 4 și IL10 activează macrofagele, care produc apoi chemokine asemănătoare Th2 (CCL17 și CCL 18), precum și IL10. IL4 suprimă direct răspunsul Th1 prin inhibarea expresiei IL12 și IL18, care sunt stimulenți puternici pentru Th1. Suprimarea Th1 împiedică celulele imunocompetente să curețe keratinocitele infectate [17].

La pacienții cu PLR, numărul de limfocite CD28+ în sângele periferic și în papiloame este redus și se corelează cu severitatea tabloului clinic. În leziunile papilomatoase, există o expresie crescută a IL4 și IL10 ca citokine dominante, în timp ce expresia IFN- $\gamma$  este scăzută și aproape complet absentă în cazurile clinice severe. Dezechilibrul TH1/TH2, precum și numărul de limfocite CD28 + din sângele periferic, inhibă maturizarea și se corelează cu severitatea tabloului clinic [16]. S-a observat o corelație semnificativă între scăderea nivelurilor de chemokine Th2 și remisiunea clinică, împreună cu corelația dintre nivelul IL2 plasmatic și severitatea bolii [18,19]. Expresia redusă a Th1 în sângele periferic (IFN- $\gamma$ , IL12, IL18 și IL2) se corelează cu severitatea tabloului clinic. În ciuda răspunsului imun scăzut la virusul papiloma uman, în papiloamele laringiene, există o expresie crescută a ARNm de  $\beta$ -defensină în epiteliul superior. La pacienții cu tablou clinic sever a existat o expresie crescută a genelor care codifică chemokinele și participă la inducerea angiogenezei, precum și a celor care codifică VEGF (Factor de creștere a endotelialului vascular A) care induce proliferarea celulară, stimulează angiogeneza și inhibă apoptoza [19].

Există înregistrări ale scăderii expresiei proteinei CD107a (LAMP1 - proteină membranară asociată lizozomal) în sânge, care servește ca marker funcțional pentru identificarea activității celulelor ucigașe naturale. La pacienții cu PLR, IL-10 inhibă celulele dendritice în contact cu proteina E6 care previne prezentarea antigenului. Datorită expresiei reduse a TAP1 care servește ca mesager intracelular, expresia de suprafață a HLA clasa I este redusă, iar nivelul variază la diferiți pacienți cu PLR. S-a determinat că expresia TAP1 se corelează cu frecvența recurenței. Interacțiunea din-

tre antigenele HLA clasa I și receptorii inhibitori KIR de pe suprafața celulelor NK inhibă funcția celulelor NK. Expresia genei KIR este scăzută și se corelează cu severitatea tabloului clinic [15]. De asemenea, sa raportat că anumite genotipuri sunt legate de severitatea prezentării clinice. B\*08 este singura alela MHC de clasa I asociată cu o formă mai severă a bolii. Expresia genelor care codifică chemokine proinflamatorii/TH1 este reindusă, în timp ce expresia genelor care codifică chemokinele Th2 este crescută. Expresia genelor care codifică gene supresoare tumorale specifice a scăzut, în timp ce expresia genelor care codifică factori de creștere este crescută [16,17,18].

### Tratamentul

Deși nu există un tratament curativ cert pentru PLR, excizia chirurgicală a papiloamelor rămâne principalul tratament, pentru a asigura funcționarea căilor respiratorii și pentru a menține calitatea fonăției [1,3,21]. Scopul intervenției chirurgicale este de a reduce volumul papiloamelor cât mai mult posibil, fără a deteriora structurile anatomice [22].

Complicațiile chirurgicale, cum ar fi arsurile tractului respirator, cicatricile, stenoza laringiană severă și fistulele traheoesofagiene, au determinat conversie rapidă de la utilizarea laserelor la adoptarea chirurgiei microlaringiene cu microdebridare. Capacitatea de a efectua o debridare precisă cu un microdebrider, cu afectare limitată a țesuturilor subiacente și o conservare mai mare a epiteliului normal, este utilă în tratamentul PLR, care necesită adesea intervenții multiple. În ciuda adoptării noilor tehnici și a echipamentelor chirurgicale moderne progresive, complicațiile chirurgicale severe, cum ar fi sinechia laringelui și stenoza glotică, încă apar, în special la pacienții care sunt supuși mai multor proceduri [21]. Recurența leziunilor după intervențiile chirurgicale este frecventă. Se crede că persistența genomului viral în țesutul rămas este principala explicație pentru o astfel de recurență [22].

Traheostomia poate fi necesară pentru o patologie mai extinsă, cu un risc serios de obstrucție a căilor respiratorii laringiene, mai ales atunci când intervențiile multiple au eșuat. În comparație cu HPVsubtipul 6, infecția cu HPV 11 pare să aibă mai multe șanse să ducă la traheostomie [2,3,23]. Când traheostomia este inevitabilă, anularea trebuie efectuată de îndată ce căile respiratorii sunt considerate stabile și boala este controlată, deoarece oferă un loc suplimentar pentru colonizarea virală rapidă și servește ca o conduită pentru răspândirea distală a bolii. Din păcate, aproximativ jumătate dintre pacienții cărora li se efectuează traheostomie dezvoltă papiloame traheale. Aproximativ 20% dintre pacienții cu PLR necesită tratament medical adjuvant în afară de intervențiile chirurgicale

pentru a controla boala. Majoritatea tratamentelor cu medicamente imunomodulatoare acționează inhibarea replicării și proliferării HPV. Medicamentele utilizate în acest tratament includ interferon, agenți antivirali (aciclovir, ribavirină, cidofovir), retinoizi și inhibitori ai ciclului oxigenazei-2 [23].

Unul dintre primele tratamente adjuvante pentru PLR a fost interferonul, care a produs rezultate pozitive în ceea ce privește evoluția bolii la unii pacienți [22], ducând la reducerea creșterii leziunilor. Principala contraindicație legată de administrarea intravenoasă a interferonului este toxicitatea sistemică, cu o creștere reversibilă a nivelului transaminazelor serice, posibil leucopenie și trombocitopenie. Reacțiile adverse frecvente includ febră tranzitorie, oboseală, greață, artralgie și cefalee, împreună cu diplegia spastică la sugari. Cidofovirul, un analog al citozinei, este în prezent cel mai frecvent utilizat antiviral în tratamentul adjuvant medical pentru PLR [21].

Apariția vaccinurilor împotriva HPV oferă potențial pentru eradicarea viitoare a bolii, prin reducerea incidenței și, în consecință, a transmiterii virusului. Vaccinul tetravalent este indicat pentru prevenirea cancerelor cervicale și anogenitale cât și a leziunilor precarcinogenetice asociate cu subtipurile 6, 11, 16 și 18 [22]. Vaccinul este promițător și pentru pacienții deja afectați de PLR. Cu toate acestea, experiențele actuale trebuie validate prin studii multicentrice, care pot determina adevăratele beneficii ale vaccinării ca tratament pentru PLR [21].

### Concluzie

PLR este o patologie benignă, caracterizată prin apariția leziunilor papilomatoase oriunde în tractul aerodigestiv. Copiii sunt cel mai frecvent afectați. Boala este de obicei limitată la laringe, dar poate deveni agresivă, ducând la implicarea persistentă sau recurență a nazofaringelui și a arborelui traheobronșic. PLR poate provoca morbiditate semnificativă și, în unele cazuri, mortalitate datorită recidivei și răspândirii pe tot tractul respirator; exacerbarea severă necesită proceduri chirurgicale frecvente. Cunoașterea etiologiei și a manifestărilor clinice ale bolii este esențială pentru a sugera un diagnostic corect, care trebuie confirmat prin histopatologie. Din păcate, nu este disponibil în prezent un tratament curativ definitiv pentru PLR, iar chirurgia rămâne principalul tratament.

### Bibliografie

1. Cabac V., Scutelnic L. Papilomatoza laringelui la copil: aspecte clinic-epidemiologice. Sănătate Publică, Economie și Management în medicină, Chișinău 2016
2. Cabac V. Papilomatoza recidivantă a laringelui la copil, aspecte epidemiologice (Revista literaturii). Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale 40 (4), 194-197



3. Cernev D., PhD and Cabac V., Md. PhD. Recurrent Papillomatosis of the Larynx. Etiological Aspects, Risk Factors and the Prognosis of Clinical Evolution: A Review of Literature. *Merit Research Journal of Medicine and Medical Sciences* (ISSN: 2354-323X) Vol. 8(10) pp. 584-588, October, 2020
4. Derkay CS, Wiatrak B. Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Review. *Laryngoscope* 2008; 118: 1236-47. [CrossRef] [PubMed] 2. Katsenos S, Becker HD. Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Rare Chronic Disease, Difficult to Treat, with Potential to Lung Cancer Transformation: Apropos of Two Cases and a Brief Literature Review. *Case Rep Oncol* 2011;4:162-71.
5. Maiga S., Ndiaye C., Diouf M., et al. Laryngeal papillomatosis in Senegal: a ten years experience. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*. 2017;135:221–224.
6. Reeves WC, Ruparelia SS, Swanson KI, Derkay CS, Marcus A, Unger ER. National Registry for Juvenile Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129:976-82.
7. Leung R, Hawkes M, Campisi P. Severity of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis is not associated with socioeconomic status in a setting of universal health care. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007; 71(6):965-72.
8. Zacharisen MC, Conley SF. Recurrent Respiratory Papillomatosis in Children: Masquerader of Common Respiratory Diseases. *Pediatrics* 2006; 118:1925.
9. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. *Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors*. Lyon: IARC Press; 2005.
10. Larson DA, Derkay CS. Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis. *APMIS* 2010; 118(6–7):450-4.
11. Oh ST, Longworth MS, Laimins LA. Roles of the E6 and E7 proteins in the life cycle of low-risk human papillomavirus type 11. *J Virol*. 2004;78(5): 2620-2626.
12. Kocjan BJ, Gale N, Hocevar Boltezar I et al. Identical human papillomavirus (HPV) genomic variants persist in recurrent respiratory papillomatosis for up to 22 years. *J Infect Dis* 2013; 207:583–7.
13. Pignatari S, Smith EM, Gray SD, Shive C, Turek LP. Detection of human papillomavirus infection in diseased and nondiseased sites of the respiratory tract in current respiratory papillomatosis patients by DNA hybridization. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; 101:408–12
14. Welters MJ, de Jong A, van den Eeden SJ, van der Hulst JM, Kwappenberg KM, Hassane S, et al. Frequent display of human papillomavirus type 16 E6-specific memory t-Helper cells in the healthy population as witness of previous viral encounter. *Cancer Res* 2003; 63:636-41.
15. Abramson AL, Steinberg BM, Winkler B. Laryngeal papillomatosis: clinical, histopathologic and molecular studies. *Laryngoscope* 1987; 97:678-85.
16. Smith EM, Pignatari SS, Gray SD, Haugen TH, Turek LP. Human papillomavirus infection in papillomas and nondiseased respiratory sites of patients with recurrent respiratory papillomatosis using the polymerase chain reaction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119(5):554-7.
17. Bonagura VR, Hatam LJ, Rosenthal DW, DeVoti JA, Lam F, Steinberg BM, et al. Recurrent respiratory papillomatosis: A complex defect in immune responsiveness to human papillomavirus-6 and -11. *APMIS* 2010; 118(6-7):455-70.
18. Bonagura VR, Hatam L, DeVoti J, Zeng F, Steinberg BM. Recurrent respiratory papillomatosis: altered CD81 T-Cell subsets and TH1/TH2 cytokine imbalance. *Clinical Immunology* 1990; 93:302-11.
19. Rosenthal DW, DeVoti JA, Steinberg BM, Abramson AL, Bonagura VR. TH2-like chemokine patterns correlate with disease severity in patients with recurrent respiratory papillomatosis. *Mol Med* 2012; 18:1338- 45.
20. Naren N. Venkatesan, Harold S. Pine, and Michael P. Underbrink, Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2012 Jun; 45(3): 671–ix.
21. M. Carifi, D. Napolitano, M. Morandi, et al., Recurrent respiratory papillomatosis: current and future perspectives, *Ther. Clin. risk Manag*. 11 (2015) 731-738.
22. S. Katsenos, H. Becker, Recurrent respiratory papillomatosis: a rare chronic disease, difficult to treat, with potential to lung cancer transformation: a propos of two cases and a brief literature review, *Case Rep. Oncol*. 4 (1) (2011) 162-171
23. A.J. Donne, L. Hampson, J.J. Homer, et al., The role of HPV type in recurrent respiratory papillomatosis, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol*. 74 (1) (2010) 7-14.