

CZU: 616.22-006.52-053.2

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.2-76.08>

PAPILOMATOZA LARINGIANĂ JUVENILĂ

¹ABABII Polina, dr. șt. med., conf. univ.,¹GAVRILUȚA Vasile, dr. șt. med., conf. univ.,¹DANILON Lucian, dr. hab. șt. med., prof. univ.,¹MANIUC Mihail, dr. hab. șt. med., prof. univ.,²RAILEAN Silvia, dr. hab. șt. med., prof. univ.,¹DIACOVA Svetlana, dr. șt. med., conf. univ.,¹BOTNARU Daniela, medic rezident,¹PRISĂCARU Mihaela, studentă.¹Catedra de Otorinolaringologie,

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

*e-mail: lucian.danilov@usmf.md;*²Catedra de Chirurgie oro-maxilo-facială pediatrică, pedodonție și ortodonție,

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

e-mail: silvia.railean@usmf.md.

Rezumat.

Papilomatoza laringiană reprezintă o tumoră benignă, ce rezulta din proliferarea conjunctivo-epitelială a mucoasei laringiene. Este o patologie evolutivă, recurentă și extensivă de papilomavirus uman, în special tipul 6 și 11, fiind cele mai agresive. Tratamentul este unul multimodal, de baza fiind microlaringoscopia suspendată cu excizia papiloamelor. Au fost utilizate date din literatura de specialitate cu referire la papilomatoza laringiană și datele statistice acumulate pe parcursul anilor 2010-2022 în cadrul Clinicii “Emilian Coțaga”, secția ORL. S-au înregistrat 56 pacienți cu diagnosticul de papilomatoza laringiană. Prevalența genului F/M este de 8:5. Din numărul total de adresări vârsta pacienților a fost cuprinsă între 1-13 ani, dintre care la 5 pacienți, a fost vârsta 2 ani. La copii, papiloamele sunt multiple și recidivează frecvent după ablație, comparativ cu adultul, la care este de obicei singular, însă poate degenera malign. În unele cazuri, la copii papiloamele pot retroceda spontan, după pubertate.

Cuvinte-cheie: papilomatoza juvenilă, laringe, stridor.

Summary. Juvenile laryngeal papillomatosis.

Laryngeal papillomatosis is a benign tumor, resulting from the conjunctival epithelial proliferation of the laryngeal mucosa. It is an evolutionary, recurrent and extensive pathology of human papillomavirus, especially type 6 and 11, that are the most related and aggressive. The treatment is a multimodal one, the basic being the suspended microlaryngoscopy with excision of the papillomas. Were used data from the literature with reference to laryngeal papillomatosis and statistics during 2010-2022 years in the Clinical „Emilian Coțaga”, ENT Clinic. During this time were registered 56 patients with the diagnosis of laryngeal papillomatosis. The prevalence of F / M sex is 8: 5. Out of the total number of addresses, the age of the patients was between 1-13 years, of which in 5 patients, the age was 2 years. In children, papillomas are multiple and recur frequently after ablation, compared to the adult, in which it is usually singular, but can degenerate into malignancy. In some cases, in children, papillomas may recede spontaneously after puberty.

Keywords: juvenile papillomatosis, larynx, stridor.

Резюме. Ювенильный папилломатоз гортани.

Папилломатоз гортани — доброкачественная опухоль, возникающая в результате конъюнктивно-эпителиального разрастания слизистой оболочки гортани. Это эволюционная, рецидивирующая и распространяющаяся патология вируса папилломы человека, особенно типов 6 и 11, являющихся наиболее агрессивными. Лечение комплексное, в основе микроларингоскопия с иссечением папилломы. Использовались данные из специальной литературы в отношении папилломатоза гортани и статистические данные, накопленные в течение 2010-2022 годов в клинике «Эмилиян Коцага», ЛОР-отделение. Зарегистрировано 56 больных с диагнозом папилломатоза гортани. Преобладание пола Ж/М составляет 8:5. Из общего числа обращений возраст пациентов составлял от 1 до 13 лет, из них 5 пациентов были в возрасте 2 лет. У детей папилломы множественные и часто рецидивируют после удаления, по сравнению со взрослыми, у которых они обычно единичны, но могут малигнизироваться. В некоторых случаях у детей папилломы могут регрессировать спонтанно, после пубертатного периода.

Ключевые слова: ювенильный папилломатоз, гортань, стридор.

Studiul este realizat prin proiectul 20.80009.8007.06 "Chirurgia modernă personalizată în diagnosticul și tratamentul complex al tumorilor la copii" din cadrul Programului de Stat, conducător de proiect: Țibîrnă Gheorghe, prof. univ., acad. AȘM.

Introducere.

Papilomatoza laringiană juvenilă (PLJ) este o patologie recidivantă, de origine virală cauzată de HPV și esterresponsabilă de leziunile papilomatoase benigne cu localizare în orice segment al sistemului respirator [1]. În literatura de specialitate se estimează o incidență ce variază de la 1,4 - 4,3 la 100.000 copii și prevalența 1,11 - 2,59 la 100.000 copii [2]. La copii și adolescenți aceasta constituie esențiala patologie tumorală (90%) și se caracterizează printr-o evoluție agresivă cu intervenții chirurgicale repetate și recidive frecvente comparativ cu adulții. Formațiunile papilomatoase, chiar dacă sunt benigne din punct de vedere histologic, au un potențial sporit de obstrucție și malignizare [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9].

Papilomatoza recidivantă a laringelui duce deseori la stagnare în dezvoltarea fizică și psihică a copilului cu dereglări funcționale [10, 11, 12].

Scopul este de a efectua un studiu retrospectiv clinico-statistic pe un lot de pacienți cu PLJ în aprecierea aspectelor etiopatogenetice, epidemiologice, clinice, diagnostice și tratament.

Obiectivele studiului.

1. Evaluarea dinamicii și structurii PLJ în Republica Moldova pe perioada anilor 2010 – 2022, secția ORL.
2. Evidențierea aspectelor clinico-epidemiologice și medico-sociale ale copiilor cu PL.
3. Compararea datelor obținute în studiu cu cele din publicațiile de specialitate.

Conform literaturii pentru prima dată în anul 1956 a fost sugerată ideea de relație între infecția genitală maternă și papilomatoza laringiană la copii. Genotipul 6 și genotipul 11 de HPV sunt cel mai frecvent întâlnite la nivel genital și sunt factori etiologi ai condiloamelor acuminate. Cincizeci la sută dintre mamele care au copii cu PLJ sunt purtătoare de leziuni papilomatoase cervicovaginale [13]. La o treime din copiii născuți de mame infectate s-a depistat ADN viral pozitiv în nazofaringe. Într-un studiu epidemiologic, unde s-a comparat populația cu PLJ și cea de control, Kashima a demonstrat că copiii afectați erau mai frecvent nou-născuți pe cale naturală și de la mame tinere [14]. Modul principal s-a presupus a fi infecția verticală transmisă prin canalul de naștere în timpul travaliului observat la aproximativ 1% dintre femeile însărcinate, iar la cele ce prezentau condiloame genitale 50% din copii au prezentat papiloame la nivelul corzilor vocale. Totuși nu toți copiii

cu mame bolnave au suportat boala. Nașterile prin cezariană reduc gradul apariției papilomatozei respiratorii, dar totuși trebuie ținut cont de existența posibilității transmisiei virale în uter [15]. Leziunile de obicei se dezvoltă pe ventricule sau pe corzile vocale. Pe parcursul evoluției, papiloamele se pot extinde pe tot laringele, pot să-l depășească și să ajungă în farin-gele inferior sau în arborele traheobronșic.

Studiile arată că HPV 11 se asociază cu o evoluție mai severă. Rezultatele se exprimă printr-un număr mai mare de traheotomii [16, 17], diseminare mai frecventă spre trahee și plămâni [18, 19, 17], sau intervenții chirurgicale repetate [20, 5, 21, 22]. HPV 11 se asociază mai frecvent cu transformare malignă [19, 23]. Un determinant al severității bolii este vârsta mică la momentul diagnosticului. [2, 15, 24, 25, 26, 27, 17].

Pacienții ce suferă de astm bronșic au o evoluție mai severă a papilomatozei laringiene, mai ales cei ce se tratează zilnic cu glucocorticosteroizi [28].

Factorii genetici ai gazdei au fost analizați ca fiind factori etiologici. Începând cu anul 2003 cercetările în domeniu arată că unele alele (HLA) Human Leucocytes Antigens al (CMH) Complexului Major de Histo-compatibilitate clasa II ar fi asociate cu un risc sporit de îmbolnăvire și o evoluție mai severă a maladiei [29].

Există trei forme clinice ale bolii: juvenilă, cu debut la copil și persistență în maturitate și debut la adult [30]. Boala cu debut juvenil tinde să fie mai agresivă și necesită mai frecvent intervenții chirurgicale [24].

Papiloamele pot avea sediu la orice nivel al tractului respirator, totuși laringele este afectat în 97,9%, iar plămânii în 2,5% din cazuri [13].

Evoluția clinică a papilomatozei laringiene recurente variază de la un pacient la altul și este puțin previzibilă. Ea depinde de vârsta diagnosticării, de localizarea papiloamelor, de tipul de HPV și de sechelele care rămân după numeroase intervenții chirurgicale. Unii pacienți au remisie spontană a bolii în timpul adolescenței, posibil legate de modificările endocrine la această vârstă sau factori imunologici. La alți copii boala persistă și la vârsta adultă, deși de multe ori se reduce treptat severitatea [1].

Tratamentul este complex și are la bază două scopuri importante: tratarea simptomelor de obstrucției și tratarea infecției cu HPV [31].

Excizia papiloamelor reprezintă tratamentul de bază. În prezent sunt folosite tehnica chirurgicală cu microdebridare și diferite tipuri de laser (CO₂, KTP, laser cu colorant) [3].

αInterferonul este utilizat în tratamentul conservator, care este o moleculă produsă de organism ce posedă trei moduri de acțiune (antiproliferativ, imunomodulator, antiviral) [32].

Boala de reflux gastroesofagian reprezintă un factor important în dezvoltarea PLJ. Expunerea cronică la conținutul gastric provoacă inflamația epiteliului care favorizează proliferarea papiloamelor [9, 21].

Imunoterapia prin vaccin se axează pe vaccinurile contra virusului HPV. Sunt două abordări în acest sens. Prima constă în elaborarea vaccinurilor cu scop profilactic capabilă să inducă răspuns prin sinteza de anticorpi la nivelul mucoasei. A doua reprezintă imunoterapia unde vaccinurile se utilizează cu scop de tratament.

Materiale și metode.

Studiul curent a fost efectuat după principiul studiului retrospectiv **pe perioada anilor 2010-2022**. Material de studiu au servit fișele de observație clinică a pacienților în IP ImșiC, Clinica “Emilian Coțaga”, secția ORL. S-au selectat 56 de pacienți cu diagnosticul de PLJ. Vârsta pacienților a variat între 1-17 ani.

Rezultate și discuții

În lotul de studiu predomină genul masculin - 31 de pacienți (62%), genul feminin - 25 paciente (38%). [Fig. 1].

În lotul studiat de pacienți din 155 de microlaringoscopii suspendate (MLSS) efectuate, băieții mai frecvent au urmat tratament chirurgical. În concluzie 31 de băieți au fost operați în total de 79 de ori (53%) și 25 de fete au fost operate de 70 de ori (47%) [Fig. 2].

În studiul efectuat s-a obținut un procent mai mare din copii care locuiesc în mediul rural, adică 72% și mai puțini sunt cei ce locuiesc în mediul urban 28%.

Analizând repartizarea după vârstă a pacienților cu PLJ, s-a constatat că prevalează grupa de vârstă 1-3 ani (48%). Cele mai puține cazuri au aparținut grupului de vârstă cuprins între 16-18 ani (1 pacient, 0,6%). Numărul de pacienți cuprins în categorii de vârstă 4-7 ani este

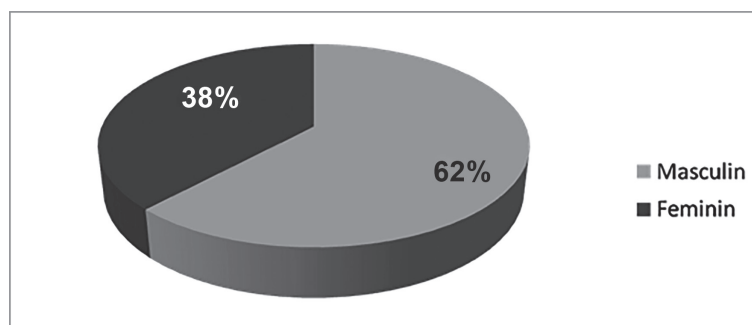


Fig. 1. Repartizarea pacienților cu PLJ după gen

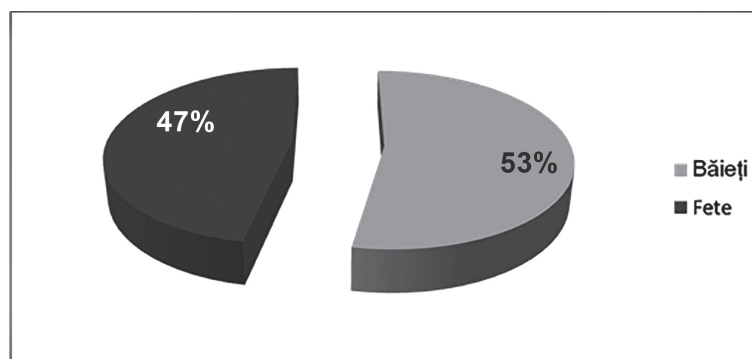


Fig. 2. Numărul de MLSS repartizate conform genului.

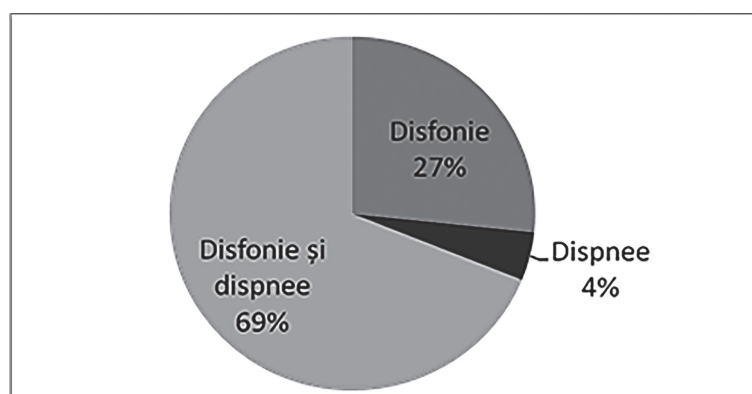


Fig. 3. Vârsta la debutul primelor simptome.

mai mare decât cel din categoria de 8-11 ani. În primul caz s-au efectuat 37 (24,8%) de intervenții chirurgicale și în al doilea - 31 (20,8%) de intervenții. Ultima categorie de vârstă - 8-11 ani a suportat în total 8 (5,3%) intervenții chirurgicale. Astfel, cu cât mai mult copilul avansează în vârstă, cu atât mai mult numărul de recidive scade.

În cohorta noastră debutul bolii a variat de la un an la 17 ani. Primele simptome înainte de trei ani au prezentat 48,3% pacienți.

Analizând primele simptome am constatat: disfonia a fost prezentă la 27% din bolnavi incluși în lotul nostru de studii ca prim simptom. Dispneea inspiratorie, la o voce normală a fost prezentă doar la 4% pacienți ca prim simptom. La 69% din pacienți era prezentă și disfonia și dispneea inspiratorie [Fig. 3].

În majoritatea cazurilor localizarea exactă și extinderea papiloamelor pe căile respiratorii se stabilește la prima adresare, folosind laringoscopia directă. Corzile vocale au fost cel mai frecvent afectate (96%). Comisura anterioară a fost afectată în 86% cazuri, benzile ventriculare în 53% cazuri, epiglota 40%, spațiul subglotic 22%, comisura posterioară în 21%, plicile ariepiglotice 8%, vălul palatin în 4%, faringele în 2% și traheea la fel în 2% cazuri. Răspândirea extra-laringiană a fost observată în 8% cazuri.

Cei mai mulți pacienți 42,2% au avut în mediu 2 - 4 intervenții în decurs de 5 ani. Optsprezece pacienți (33,3%) au avut o singură intervenție, 9 pacienți (15,5%) - între 5 și 7 intervenții și 5 pacienți (8,8%) au fost operați de 7-10 ori timp de 5 ani.

Concluzii.

PLJ este o boală a tractului respirator superior cu evoluția clinică diversă și are un impact enorm asupra calității vieții.

Actualmente încă nu există indicatori clari de prognostic și aceasta este cu siguranță un domeniu ce necesită noi cercetări.

Bibliografia.

1. Ababii I., Cabac V., Danilov L., Osman V. Papiomatoza laringelui la copii - experiența Clinicii ORL pentru copii. Conf. Naț. ORL cu participare internaț. Vol. de rezum. Constanța. 29 apr.-1 mai. 2007. p.41-42.
2. Armstrong, L.R., C.S. Derkay, and W.C. Reeves, Initial results from the national registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. RRP Task Force. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1999. 125(7): p. 743-8.
3. Brophy JW, Scully PA, Stratton CJ. Argon laser use in papillomas of the larynx. Laryngoscope 1982;92(10 Pt 1):1164-7.
4. Derkay C. S. Darrow D. Recurrent Respiratory Papillomatosis. Ann Otol Rhinol Laryngol., 2006; 115:1-11.
5. Maloney, E.M., et al., Longitudinal measures of human papillomavirus 6 and 11 viral loads and antibody response in children with recurrent respiratory papillomatosis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2006. 132(7): p. 711-5.
6. Grøn AL, Schultz JH, Abildgaard J. Malignant degeneration in laryngeal papillomatosis. Ugeskr Laeger., 2011; 173(7):506-7.
7. Kanazawa T., Fukushima N., Imayoshi Sh., et al. Rare case of malignant transformation of recurrent respiratory papillomatosis associated with human papillomavirus type 6 infection and p53 overexpression. Springer Plus, 2013, 2:153-61.
8. Leung R., M. Hawkes and P. Campisi. 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): p. 965-72.
9. Bjeldanes LF, Kim JY, Grose KR, Bartholomew JC, Bradfield CA. Aromatic hydrocarbon responsiveness-receptor agonists generated from indole-3-carbinol in vitro and in vivo: comparisons with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Proc Natl Acad Sci U S A 1991;88(21):9543-7.
10. Chadha N.K., et al., The quality of life and health utility burden of recurrent respiratory papillomatosis in children. Otolaryngol Head Neck Surg, 2010. 143(5): p. 685-90.
11. Hermann J.S., Pontes P., Weckx L.M., Reginaldo Fujita R., Avelino M., Pignatari S.S.N. Laryngeal sequelae of recurrent respiratory papillomatosis surgery in children. Original article. Rev Assoc.Med. Bras., 2012; 58(2):204-208.
12. Ilmarinen T, Nissilä H, Rihkanen H, Roine RP, Pietarinen-Runtti P, Pitkäranta A, Aaltonen LM. Clinical features, health-related quality of life, and adult voice in juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. The Laryngoscope, 2011; 121(4):846-51.
13. Kashima H, Mounts P, Leventhal B, Hruban RH. Sites of predilection in recurrent respiratory papillomatosis. Ann Otol Rhinol Laryngol 1993;102(8 Pt 1):580-3.
14. Bishai D, Kashima H, Shah K. The cost of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000;126(8):935-9.
15. Buchinsky, F.J., et al., Age of child, more than HPV type, is associated with clinical course in recurrent respiratory papillomatosis. PLoS One, 2008. 3(5): p. e2263.
16. Rimell F.L., et al., Pediatric respiratory papillomatosis: prognostic role of viral typing and cofactors. Laryngoscope, 1997. 107(7): p. 915-8.
17. Wiatrak B.J., et al., Recurrent respiratory papillomatosis: a longitudinal study comparing severity associated with human papilloma viral types 6 and 11 and other risk factors in a large pediatric population. Laryngoscope, 2004. 114(11 Pt 2 Suppl 104): p. 1-23.
18. François M. Papillomatose laryngée. Encyclopédie medico-chirurgicale 20-705A-10. Editions scientifiques et médicales Elsevier 2000.
19. Gerein V., et al. Incidence, age at onset, and potential reasons of malignant transformation in recurrent respiratory papillomatosis patients: 20 years experience. Otolaryngol Head Neck Surg, 2005. 132(3): p. 392-4.

20. Draganov P., et al., Identification of HPV DNA in patients with juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis using SYBR Green real-time PCR. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2006. 70(3): p. 469-73.
21. Pou A.M., et al., Molecular characterization of mutations in patients with benign and aggressive recurrent respiratory papillomatosis: a preliminary study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2004. 113: p. 180-6.
22. Rabah R., et al., Human papillomavirus-11-associated recurrent respiratory papillomatosis is more aggressive than human papillomavirus-6-associated disease. *Pediatr Dev Pathol*, 2001. 4(1): p. 68-72.
23. Reidy P.M., et al., Integration of human papillomavirus type 11 in recurrent respiratory papilloma-associated cancer. *Laryngoscope*, 2004. 114(11): p. 1906-9.
24. Campisi P., M. Hawkes, and K. Simpson, The epidemiology of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis derived from a population level national database. *Laryngoscope*, 2010. 120(6): p. 1233-45.
25. Reeves W.C., et al., National registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2003. 129(9): p. 976-82.
26. Shehata B.M., et al., E6 and E7 oncogene expression by human papilloma virus (HPV) and the aggressive behavior of recurrent laryngeal papillomatosis (RLP). *Pediatr Dev Pathol*, 2008. 11(2): p. 118-21.
27. Snowden R.T., et al., The predictive value of serum interleukins in recurrent respiratory papillomatosis: a preliminary study. *Laryngoscope*, 2001. 111(3): p. 404-8.
28. Bergler W, Honig M, Gotte K, Petroianu G, Hormann K. Treatment of recurrent respiratory papillomatosis with argon plasma coagulation. *J Laryngol Otol* 1997;111(4):3814.
29. Bonagura VR, Hatam L, DeVoti J, Zeng F, Steinberg BM. Recurrent respiratory papillomatosis: altered CD8(+) T-cell subsets and T(H)1/T(H)2 cytokine imbalance. *Clin Immunol* 1999;93(3):302-11.
30. Lindeberg H, Elbrond O. Laryngeal papillomas: the epidemiology in a Danish subpopulation 1965-1984. *Clin. Otolaryngol. Allied. Sci.*, 1999; 15: 125-131.
31. Bell R, Hong WK, Itri LM, McDonald G, Strong MS. The use of cis-retinoic acid in recurrent respiratory papillomatosis of the larynx: a randomized pilot study. *Am J Otolaryngol* 1988;9(4):161-4.
32. Baron S, Tying SK, Fleischmann WR, Jr., Coppenhaver DH, Niesel DW, Klimpel GR, et al. The interferons. Mechanisms of action and clinical applications. *Jama* 1991;266(10):1375-83.