

## PAPILOMATOZA LARINGELUI LA COPIL: ASPECTE CLINICO-EPIDEMIOLOGICE

Vasile CABAC, Lilia SCUTELNIC,  
Universitatea de Stat de Medicina și Farmacie  
Nicolae Testemițanu

### Summary

#### *Epidemiological aspects of recurrent laryngeal papillomatosis in children*

*Recurrent respiratory papillomatosis (RRP) is the most common benign neoplasm of the larynx in children. Despite its benign histology, RRP has potentially morbid consequences and is often difficult to treat because of its tendency to recur and spread throughout the respiratory tract. The true incidence and prevalence of RRP are unknown, and is likely variable depending on the age of presentation, country and socioeconomic status of the population being studied, and only a few population-based studies are published.*

**Keywords:** recurrent respiratory papillomatosis, incidence, prevalence

### Резюме

#### *Клинико-эпидемиологические аспекты рецидивирующего папилломатоза гортани у детей*

*Рецидивирующий папилломатоз гортани (РПГ) является наиболее распространенным доброкачественным новообразованием на этом уровне у детей. Несмотря на свою доброкачественную патоморфологическую структуру, РПГ иногда клинически протекает тяжело в связи с частым рецидивированием, устойчивостью к лечению и предрасположенностью к распространению на нижних дыхательных путях. Истинная заболеваемость и распространенность РПГ неизвестны, и могут варьировать в зависимости от возраста пациента, страны и социально-экономического положения населения, а публикации в этом направлении имеют ограниченный характер.*

**Ключевые слова:** рецидивирующий респираторный папилломатоз, заболеваемость, распространенность

### Introducere

Papiloamele căilor respiratorii superioare reprezintă una dintre cele mai dificile probleme în laringologia modernă [1, 38, 39, 40, 42]. La copii și adolescenți, ele constituie principala patologie tumorală la acest nivel [20, 42]. Fiind, din punct de vedere patomorfologic, o tumoare epiteliu-conjunctivă benignă și cu o malignizare excepțională la copii [16, 20, 22, 24], evoluția clinică deseori poate fi dramatică, variabilă și imprevizibilă prin caracterul constant recidivant și exuberant, prin rezistența atât la tratamentul chirurgical, cât și la cel medicamentos

[12], predispunere spre extinderea pe mucoasa căilor respiratorii inferioare [8, 28, 30, 36].

Localizându-se în porțiunea cea mai îngustă a tubului respirator, papiloamele deseori duc la dereglări grave în dezvoltarea fizică și psihică a copilului și la dereglări majore funcționale, îi lipsește de posibilitatea de a frecventa sistematic școala și face dificilă orientarea profesională [7, 17, 18]. Uneori inducând fenomene de obstrucție, această maladie pune în pericol viața copilului [8, 10, 31]. Deși rareori este fatală, ca rezultat al răspândirii pulmonare, degenerării maligne sau obstrucției acute a căilor respiratorii, boala necesită tratament de durată, atât medical, cât și chirurgical, și provoacă suferințe fizice și emoționale copiilor afectați și familiilor lor.

Papilomatoza laringelui nedepistată în copilărie ori în adolescență, la aproximativ 15-20% din bolnavi își continuă evoluția și în maturitate. La adulți are unele particularități, principala fiind pericolul de malignizare [16, 22, 24, 34].

Cauzele, originea și mecanismul de producere a acestei boli continuă să rămână un capitol controversat [11, 12, 33]. Deși s-au acumulat numeroase observații clinice și experimentale, cunoașterea etiologiei și patogenezei este lacunară. În prezent, majoritatea autorilor au acceptat teoria etiologiei virale a papilomatozei laringelui, în special la copii. Multiplele lucrări din ultimele decenii demonstrează prezența antigenilor virali – Human Papilloma Virus (AND viral), din grupul Papova Virus, în celulele tumorale și în țesuturile sănătoase, care se pronunță ca factor etiologic al acestei patologii [5, 9, 14, 19, 32].

Astfel de probleme cum ar fi evoluția clinică a bolii, incidența, degenerarea malignă, rezultatele tratamentului necesită o perioadă suficient de lungă de observare. Deși este o afecțiune relativ rară, necesită cheltuieli semnificative pentru îngrijiri medicale [11, 12, 33].

S-au efectuat numeroase studii pentru a elucida incidența reală. Au fost raportate în mai multe zone geografice și centre de sănătate. Cu toate acestea, majoritatea ratelor epidemiologice derivă din populații limitate sau de estimări și extrapolări. Inexactitățile în estimările raportate ale incidenței și prevalenței papilomatozei laringiene au potențialul de a periclita interpretarea în studii intervenționale și bazate pe costuri.

Obiectivul acestui articol este de a elucida morbiditatea papilomatozei laringiene la copil și de a confrunța datele obținute cu cele publicate în literatura de specialitate.

### Materiale utilizate și rezultate obținute

În studiu au fost incluși 198 de pacienți cu papilomatoză recidivantă a laringelui, care au fost internați

și tratați în Clinica de Otorinolaringologie pentru Copii în perioada 1981-2013. Distribuția pe sexe a fost de 98 (49,5%) de sex masculin și 100 (50,5%) de sex feminin. La copii are distribuție similară la bieți și fetițe. Aceste date sunt concordate cu cele din literatura de specialitate.

Papilomatoza respiratorie recurentă pot afecta persoane de orice vârstă, cel mai tânăr pacient a fost identificat la o zi de la naștere și cel mai în vârstă a depășit pragul de 84 de ani. Formarea papiloamelor începe cel mai adesea în primii ani de viață și nu există nici o îndoială că de multe ori ele sunt congenitale. În observațiile prezentate apar cazuri congenitale cu o frecvență mai mare. A fost observată răgușeala sau chiar afonie de la naștere. Este posibil ca, în acest sens, memoria părinților a fost infidelă pentru unele cazuri, dar papiloamele laringiene congenitale ar fi, probabil, evaluate la un număr mult mai mare decât s-a presupus anterior.

Debutul boli a variat de la o lună la 15 ani (în medie 2,69 ani). O sută treizeci și trei pacienți (circa 67%) au prezentat primele simptome înainte de trei ani. Analizând primele simptome pentru care s-au adresat unui serviciu de specialitate, am constatat următoarele rezultate: disfonia a fost prezentă la 98 (49,5%), dispneea inspiratorie, la o voce normală, a fost prezentă doar la 19 (9,6%) pacienți ca prim simptom. La 81 (40,9%) pacienți era prezentă și disfonia, și dispneea inspiratorie. O anamneză mai atentă la aceștia a arătat că copiii de la o vârstă mai mică (la naștere sau la câteva luni de viață) aveau o voce modificată, ușor disfonică, dar părinții au considerat normală vocea copilului și nu s-au adresat medicului decât atunci când s-a instalat dispneea inspiratorie.

Vârsta primei intervenții chirurgicale a variat de la șapte luni la 15 ani (în medie 4,48 ani), pentru fetițe media vârstei a fost de 3,95 și pentru băieți – de 5,03. O sută și unsprezece pacienți (56,1%) au avut prima lor intervenție chirurgicală mai devreme de patru ani.

Papiloamele inițial cresc în laringe, dar în proces de multe ori pot fi implicate traheea, esofagul, plamânii, faringele, cavitatea bucală și cea nazală. În majoritatea cazurilor, localizarea exactă și extinderea papiloamelor pe căile respiratorii se stabilea la prima adresare, folosind microlaringoscopia directă. Corzile vocale au fost cel mai frecvent afectate (194 pacienți, 98%).

Comisura anterioară a fost afectată în 86% cazuri, benzile ventriculare – în 58% cazuri, epiglota – 40%, spațiul subglotic – 28%, comisura posterioară – la 17% pacienți, plicile ariepiglotice – 12%, vălul palatin – 11%, faringele – 10%, cavitatea nazală – 8%,

traheea – 2% cazuri. Răspândirea extra-laringiană a fost observată în 36 de cazuri (18,2%).

În acest studiu am folosit principiul de clasificare a bolii, agresiv sau nonagresiv, propus de Doyle și coaut., care au demonstrat severitatea bolii prin vârsta de debut, vârsta la prima intervenție chirurgicală, numărul total de intervenții chirurgicale, frecvența acestora, precum și numărul de zone ale laringelui afectate, după cum menționează și alți autori.

După agresivitate și frecvența recidivelor, pacienții din lotul nostru de studiu s-au subîmpărțit astfel: boala nu recidiva în fiecare an la 6,9% pacienți, o dată sau de două ori pe an – la 55,6%, de trei ori pe an – la 23,5%, patru și mai multe recidive pe an au avut 14% pacienți.

Conform numărului de intervenții chirurgicale, care au fost efectuate în perioada de observație, pacienții s-au repartizat în felul următor: 3-5 intervenții chirurgicale s-au efectuat la 50,4% pacienți, 6-10 intervenții – 20,8%, 16-20 intervenții – 4,4%, mai mult de 20 intervenții – la 5,2%. Două fetițe cu debutul bolii și supuse tratamentului chirurgical în vârstă de 8 și respectiv 10 luni și o durată a bolii de peste 28 de ani au suportat peste 200 de intervenții chirurgicale. Una din ele, la vârsta de 25 de ani, a fost supusă traheotomiei din cauza agresivității bolii și formării deformărilor cicatriciale, cu stenozarea laringelui.

Adevăratele incidență și prevalență ale papilomatozei laringiene sunt incerte. Estimările noastre au dat o vârstă medie de debut de 4,48 ani, cu o diferență semnificativă între sexe, pentru fetițe fiind de 3,94 ani și respectiv 5,03 ani pentru băieți. Aceste estimări nu s-au schimbat semnificativ în timpul perioadei de studiu pentru fiecare grup. Incidența exprimată în cifre absolute este în medie de 6 cazuri noi înregistrate anual, cu minimul de 2 cazuri și maximum de 15 cazuri. Rata de incidență a papilomatozei recidivante a laringelui la 100.000 copii în vârstă de pînă la 14 ani a fost cu media de 0,65 – min. 0,14 și max. 2,23. Datele obținute în studiul nostru, pe o perioadă de timp de 33 de ani și un lot de 198 pacienți, se corelează cu datele din publicațiile privind această problemă.

Prevalența papilomatozei recidivante a laringelui în lotul nostru a putut fi calculată în Republica Moldova începând cu anul 1991. Abia în octombrie 1990 a fost implementată microchirurgia endolaringiană suspendată, propusă de O. Kleisasser încă în anul 1961. Aceasta s-a realizat după ce a fost procurat echipamentul necesar și a fost pregătit un medic-anesteziolog. Din acest moment s-a dus evidența tuturor intervențiilor chirurgicale, totodată papiloamele erau înlăturate radical cu o minimă traumatizare a țesuturilor sănătoase din vecinătatea tumorii.

În perioada 1991-2013 au fost efectuate 686 de intervenții chirurgicale endolaringiene, media fiind de 3,4 intervenții chirurgicale la 100.000 copii în vârstă de până la 14 ani, rata minimă fiind de 1,9 intervenții și cea maximă de 4,8 intervenții chirurgicale anual la 100.000 copii. Exprimarea în cifre absolute ar fi de un total de 14 intervenții în anul 2006 (nu știm care este explicația, dar în acest an s-a înregistrat doar un nou caz de papilomatoză recidivantă a laringelui la copii în Republica Moldova), și de 47 intervenții efectuate în anul 1996, fiind de peste 3 ori mai mare decât în 2006.

## Discuții

Papilomatoza respiratorie recurentă pot afecta persoane de orice vârstă. Formarea papiloamelor începe cel mai adesea în primii ani de viață și nu există nicio îndoială că de multe ori ele sunt congenitale.

Au fost efectuate numeroase studii pentru a elucida incidența reală a papilomatozei laringiene. De curând, Campisi P. și coaut. [6] a creat o bază de date națională, care încorporează toți copiii (până la 14 ani) cu papilomatoză respiratorie tratați de medicii otorinolaringologi pediatri. Acest studiu a constatat incidența națională a bolii date în perioada 1994-2007 de 0,24 la 100000 copii, cu o prevalență de 1,11 la 100000 copii. Aceste estimări sunt semnificativ mai mici decât în câteva studii anterioare, dar similar cu un studiu bazat pe populația din Seattle și Atlanta [13]. Autorii atribuie aceasta discrepanță unei supraevaluări de către alte studii bazate pe date extrapolate sau mai multe cazuri în alte țări. Într-un studiu danez care încorporează 50% din populația acestei țări, incidența globală a papilomatozei a fost de 3,84 cazuri la 100000 populație. Rata printre copiii din acest studiu a fost de 3,62 la 100 000, în timp ce cazurile cu debut la adult au avut o rată de 3,94 la 100000 [16]. Aceste cifre sunt comparabile cu cele găsite într-un studiu american, în care s-a estimat incidența de 4,3 la 100000 copii și adolescenți și în populația adultă – 1,8 la 100000 [11].

Este interesant că un studiu-pilot recent, efectuat pe o mare bază de date privind pacienții asigurați public și privat din SUA, în mod constant a arătat că incidența patologiei a fost mai mare în grupul pacienților asigurați public, comparativ cu cei cu asigurări private (3,21 vs 1,98 la 100000) [17]. O explicație pentru acest lucru poate fi faptul că pacienții cu asigurare publică au un nivel socioeconomic inferior celor cu asigurări private.

Un studiu transversal al tuturor pacienților cu forma activă a bolii de la Spitalul pentru copii din Toronto a arătat că aproape jumătate din aceștia au fost sub pragul de sărăcie în Canada. Acest studiu însă nu a prezentat o corelație între statutul socioeconomic și severitatea bolii. Papilomatoza respiratorie recu-

rentă pune o povară economică mare pe pacienți individual și pe familiile lor, precum și pe societate în ansamblul ei.

Omland T. și coaut. [29], între anii 1987 și 2009, au realizat un studiu în două subpopulații norvegiene. Ratele globale de incidență la copii au fost 0,17 (95% interval de încredere [Î], 0.10-0.25) la 100.000, respectiv. Campisi P. și coaut. [6] în Canada, pe perioada 1994-2007, au identificat 243 de cazuri, incidența națională a fost de 1.11 la 100.000 de copii. Lindeberg H. și coaut. [26] în Danemarca au raportat că, în perioada 1965-1984, incidența papilomatozei laringiene a fost de 0.362 la 100.000 de copii. Cristensen P.H. a estimat o incidență de la 0.2 la 0.7 cazuri la 100.000 de locuitori în Suedia, în 1984.

Bomholt A. [4] a raportat o incidență de 0,6 cazuri la 100.000 de locuitori în Danemarca. Aceste serii corespund la o medie de trei cazuri pe an. Armstrong L.R. și coaut. [2] au studiat incidența papilomatozei la copii în vârstă de până la 18 ani, estimată în 2 orașe din SUA, Atlanta și Seattle, în anul 1996. Rata de incidență a fost de 1,11 la 100,000 de locuitori în Atlanta și de 0.36/100,000 în Seattle. Un alt studiu din 1995 în SUA, realizat de către Derkay C.S., a găsit o rată de incidență mult mai mare în grupul de minori (4,3 la 100.000). Nu pot fi multe explicații pentru aceste diferențe. Studiul s-a bazat pe extrapolări de la chestionare, cu o rată de răspuns de numai 23%.

## Concluzii

1. Ratele de incidență estimată pentru papilomatoza copilului este în concordanță cu alte studii epidemiologice bazate pe populație. Distribuția între băieți și fete este aproximativ egală și nu există diferențe aparente de frecvențe chirurgicale sau sex. Băieții și fetițele sunt la fel de afectate.

2. Evoluția clinică a acestei boli este diversă. Deși unii pacienți se bucură de o remisiune spontană timpurie, alții suferă de recidive frecvente și inexorabile cu o durată de peste zeci de ani, la care uneori se adaugă complicații catastrofale, cum ar fi stenoza cronică cicatriceală de laringe cu impunerea unei canule traheostomice sau de transformare malignă.

3. Papilomatoza recidivantă a căilor respiratorii are un impact enorm asupra duratei de viață a copiilor afectați. Evoluția în timp a bolii, inclusiv modelele de regresie și exacerbări, nu sunt pe deplin înțelese. Acest studiu a demonstrat că modelul de dezvoltare la pacienții individuali este foarte variabil.

4. Pacienții studiați aveau agravări și ameliorări ale bolii la momente diferite, cu nicio cauză clară sau vreo schimbare în regimul tratamentului. Misiunea acestui studiu a fost de a ilustra dificultățile în conceperea unui proiect pentru evaluarea eficacității noilor metode de tratament al acestei boli ciudate și de a

recunoaște faptul că intervalul dintre intervențiile chirurgicale nu poate fi o măsură validă a rezultatelor tratamentului.

### Bibliografie

1. Ababii I., Cabac V., Danilov L., Osman V. *Papiomatoza laringelui la copii – experiența Clinicii ORL pentru copii*. În: Rezumatele Conf. naț. ORL cu participare internaț., Constanța, 29 apr. – 1 mai, 2007, p. 41-42.
2. Armstrong L.R., Preston E.J., Reichert M. et al. *Incidence and prevalence of recurrent respiratory papillomatosis among children in Atlanta and Seattle*. In: Clin. Infect. Dis., 2000; nr. 31(1), p. 107-109.
3. Boltežar I.H., Miha Žargi M. *Laryngeal papillomatosis*. In: Zdrav. Vestn., 2002; nr. 71(III), p. 73-76.
4. Bomholt A. *Juvenile laryngeal papillomatosis An epidemiological study from the Copenhagen region*. In: Acta Otolaryngol. (Stockh), 1988, nr. 105, p. 367-371.
5. Buchinsky F.J., Donfack J., Derkay C.S., Choi S.S., Conley S.F. et al. *Age of child, more than HPV Type, is associated with clinical course in recurrent respiratory papillomatosis*. In: PLoS ONE, 2008, nr. 3(5), p. 1-8.
6. Campisi P., Hawkes M., Simpson K. *The Epidemiology of Juvenile Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis derived from a population level national Database*. In: The Laryngoscope, 2010; nr. 120(6), p. 1233-1245.
7. Chadha N.K., Allegro J., Barton M., Hawkes M., Harlock H., Campisi P. *The quality of life and health utility burden of recurrent respiratory papillomatosis in children*. In: Otolaryngol. Head Neck Surg., 2010; nr. 143(5), p. 685-690.
8. Cole R.R., Myer C.M., Cotton R.T. *Tracheotomy in children with recurrent respiratory papillomatosis*. In: Head & Neck, 1989; nr. 11, p. 226-230.
9. Cuello G., Sánchez G.I., Jaramillo R. et al. *Clinical characteristics and HPV type in recurrent respiratory papillomatosis in Colombia*. In: Salud Pública de México, 2013, nr. 55 (4), p. 416-420.
10. Derkay C.S., Darrow D. *Recurrent Respiratory Papillomatosis*. In: Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 2006; nr. 115, p. 1-11.
11. Derkay C.S. *Recurrent Respiratory Papillomatosis (State of the art review)*. In: The Laryngoscope, 2001; nr. 111, p. 57-69.
12. Derkay C.S., Malis D.J., Zalzal G., Wiatrak B.J. et al. *A staging system for assessing severity of disease and response to therapy in recurrent respiratory papillomatosis*. In: Laryngoscope, 1998, nr. 108, p. 935-937.
13. Derkay C.S. *Task force on recurrent respiratory papillomas. A preliminary report*. In: Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg., 1995; nr. 121, p. 1386-1391.
14. Donne A.J., Hampson L., Homer J.J., Hampson I.N. *The role of HPV type in Recurrent Respiratory Papillomatosis*. In: Int. J. of Pediatric Otorhinolaryng., 2010, nr. 4(1), p. 7-14.
15. Doyle D.J., Gianoli G.J., Espinola T., Miller R.H. *Recurrent respiratory papillomatosis: juvenile versus adult forms*. In: Laryngoscope, 1994; nr. 104, p. 523-527.
16. Grøn A.L., Schultz J.H., Abildgaard J. *Malignant degeneration in laryngeal papillomatosis*. In: Ugeskr. Laeger., 2011; nr. 173(7), p. 506-507.
17. 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*. In: Rev. Assoc. Med. Bras., 2012; nr. 58(2), p. 204-208.
18. Ilmarinen T., Nissilä H., Rihkanen H., Roine R.P., Pietarinen-Runtti P., Pitkäranta A., Aaltonen L.M. *Clinical features, health-related quality of life, and adult voice in juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis*. In: Laryngoscope, 2011; nr. 121(4), p. 846-851.
19. Izadi F., Hamkar R., Ghanbari H., Abdolmotallebi F., Jahandideh H. *The role of Human papilloma virus (HPV) genotyping in recurrent respiratory papillomatosis in Rasoul Akram Hospital*. In: J. Islam. Repub. Iran., 2012, nr. 26(2), 90-93.
20. Jennifer G. Andrus, Stanley M. Shapshay. *Contemporary Management of Laryngeal Papilloma in Adults and Children*. In: Otolaryngol. Clin. N. Am., 2006; nr. 39, p. 135-158.

**Vasile Cabac**, d.ș.m., Catedra ORL,  
USMF Nicolae Testemițanu  
e-mail: vasile.cabac@usmf.md,  
tel.: 022205727; 069374280