

Rekurentna respiratorna papilomatoza (RRP)

mr. sc. Tamara Braut¹, Nenad Popov, dr. stom.², prof. dr. sc. Darko Manestar²,
prof. dr. sc. Ivan Luštica¹, dr. sc. Niko Cvjetković¹

¹KBC Rijeka, Klinika za otorinolaringologiju i cervikofacijalnu kirurgiju

²Stomatološka poliklinika "Rident", Rijeka

Rekurentna respiratorna papilomatoza poremećaj je karakteriziran papilomatoznim izraslinama sluznice dišnog trakta, pogotovo laringosa, uzrokovan humanim papiloma virusom (HPV). Bolest ima bimodalnu starosnu distribuciju. Može se javiti kao češći juvenilni oblik (najčešće do pete godine života), te adultni oblik (obično između 20. i 40. godine). Juvenilna RRP jedan je od najčešćih uzroka dječje promuklosti. Simptomatologija može biti različita, od blage disfonije do jake dispnee. Tijek bolesti je nepredvidljiv, te može varirati od spontane remisije do vrlo agresivne forme s plućnom diseminacijom (obično kod male djece). Iako benigna, bolest iziskuje velike troškove liječenja kao i dugotrajnu, a često samo djelomično uspješnu terapiju. Za sada nema učinkovitog medicinskog tretmana ovog poremećaja. Vjerojatno će kombinacija medikamentozne i kirurške terapije u budućnosti poboljšati ishode liječenja, što upućuje na daljnju potrebu istraživanja ovog medicinskog kurioziteta

Rekurentna respiratorna papilomatoza (RRP) prvenstveno je dječja bolest koja se najčešće dijagnosticira između druge i treće godine života. S obzirom da nije česta, te za dijagnostiku zahtijeva fleksibilnu laringoskopiju ili direktnu laringo-mikroskopiju, djeca obično imaju simptome više mjeseci prije postavljanja prave dijagnoze. Dječji oblik obično se prezentira bržom progresijom i invazivnijim papilomatoznim rastom. Nisu nađene rasne ili spolne predispozicije, no opaženo je da većina pacijenata potiče iz obitelji nižeg socio-ekonomskog statusa. Procijenjena incidencija dječje RRP je oko 4 na 100.000, a adultne upola manja.¹⁻⁶

Uzročnik RRP-a je humani papiloma virus (HPV). Isti virus asociran je uz kožne bradavice, cervikalne kondilome i cervikalni karcinom, no iako više od 20 tipova može uzrokovati cervikalne lezije, tip 6 i 11 uzrokuju većinu RRP. Izuzetno je rijetko u inficiranom tkivu pronađen tip 16 i 18. Bolest vezana uz tip 11 obično je težeg kliničkog tijeka. Veća incidencija adultne forme kod orogenitalnog seksa i promiskuiteta sugerira seksualni kontakt kao jedan od načina širenja, dok se kod juvenilne forme u većini studija potvrdila vertikalna transmisija s majke na dijete prilikom poroda. Teško je procijeniti potencijalnu opasnost zaraze djeteta prilikom poroda zbog čestih subkliničkih HPV cervikalnih infekcija. Procjenjuje se da je rizik razvitka RRP u djeteta majke s genitalnim kondilomima otprilike 1:400, te iako je genitalna HPV infekcija vrlo česta, RRP je rijetka bolest. Klasični trijas najvećeg rizika od infekcije djeteta HPV-om predstavlja vaginalni porod mlade prvoročke (ispod 20 godina) s aktivnim kondilomima.

HPV je indentificiran i u amnionskoj tekućini, te u orofaringealnim brisevima djece porođene carskim rezom, koji iako znatno smanjuje ne isključuje mogućnost zaraze, a zbog niske infektivnosti potreba za preventivnim carskim rezom je upitna.^{7,8}

Nepredvidiv tijek bolesti potaknuo je istraživanja vulnerabilnosti imunološkog sustava pacijenata s brzo progredirajućim formama, kao i endokrine i hormonalne uzroke reguliranja bolesti, koja u pubertetu ponekad spontano regresiraju, no rezultati istraživanja su kontradiktorni. Vrše se istraživanja s ekspresijom Ki-67 i p53, kao prediktora agresivnosti bolesti, ekspresije bcl-2 gena, drugih faktora rasta i njihovih receptora, kao i istraživanja celularnih faktora

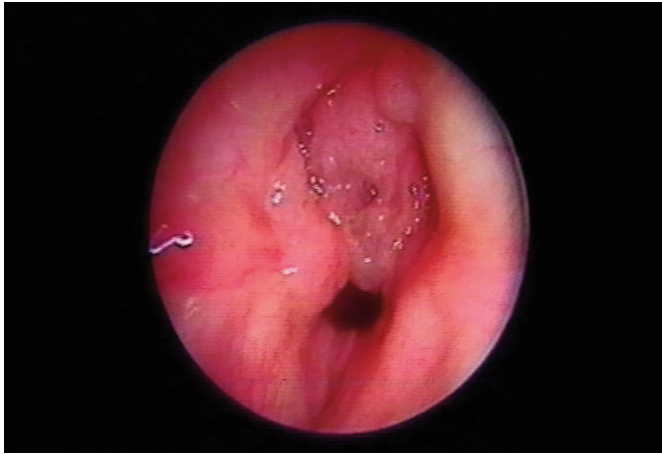
koji bi mogli utjecati na aktivaciju virusa i tijek bolesti (npr. niska frekvencija trahealne bolesti uz latentno prisutan virus upućuje na lokalne faktore obrane aktivacije virusa u trahealnoj sluznici), no za sada je to u eksperimentalnoj fazi.⁹⁻¹³

Dokumentirana je, iako rijetka, maligna transformacija RRP u planocelularni karcinom do koje obično dolazi kod agresivnih plućnih formi. Potiču li opetovani kirurški zahvati metaplaziju i displaziju epitelijalnih stanica, kao i diseminaciju virusa, upitno je. Iradijacija, izloženost nikotinu, te alterirana imunost navedeni su kao potencijalni promotori maligne transformacije. Provode se istraživanja prisutnosti u tkivu genetskog materijala različitih tipova HPV pri progresiji displazije epitela (pojačanje signala tipa 16, uz jenjanje tipova 6 i 11).¹⁴⁻¹⁸

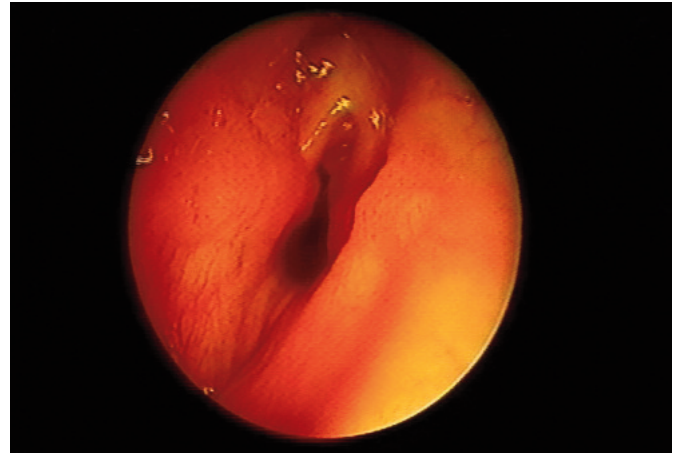
Klinička prezentacija

Glavni simptom s kojim pacijent dolazi jest promuklost. Također se javlja karakterističan inspiratorni stridor. Čest je dugotrajan kašalj. Osjećaj "stranog tijela" u grlu, epizode gušenja, te rekurentne pneumonije otežavaju dijagnostiku bolesti. Diferencijalna dijagnoza malog pedijatrijskog pacijenta s dugotrajnom promuklošću i stridorom uključuje glotičke membrane, vokalne nodule, laringomalaciju, te unilateralnu paralizu glasnica, dok je kod veće djece i odraslih lepeza uzroka promuklosti znatno veća.

Papilomatozne lezije mogu biti prisutne od nazalne sluznice do donjih dišnih putova. Predilekciona mjesta pojave papiloma su limen nosnog vestibuluma, nazofaringealna površina mekog nepca, laringealna ploha epiglotisa, ventrikularni nabori, glasnice, karina i bifurkacije bronha.¹⁹ Ove su regije povezane zajedničkom histološkom slikom prijelaza između pločastog i cilindričnog epitela. Nađeni su i na mjestu traheostome, gdje zbog abrazije tkiva dolazi do pločaste metaplazije respiratornog epitela. Važno je dakle minimalizirati traumu tkiva pri kirurškim intervencijama u cilju sprječavanja "implantacijskih" papiloma.²⁰ Virusna DNK je nađena i u naizgled zdravoj okolnoj sluznici biopsijom raznih regija dišnih putova bolesnika s RRP-om, obično pri agresivnijim formama, što može predstavljati prognostički faktor tijeka bolesti.²¹ Najagresivnije forme viđene su u najmlađih pacijenata (mlađi od 3 godine), no postoje



Slika 1. Rekurentna respiratorna papilomatoza (RRP) - larinks prije zahvata



Slika 2. Larinks nakon kirurškog zahvata

i iznimke tijeka bolesti koji varira od spontane remisije do hendikepirajuće papilomatoze.

Većina pacijenata u određenoj mjeri ima zahvaćen larinks, koji je otprilike u polovici pacijenata jedini zahvaćen organ. Papilomi nađeni izvan laringusa i taheje su znatno rjeđi, a plućna diseminacija ima najgoru prognozu (SLIKA 1 I 2).

Dijagnostika i terapija

Danas je fleksibilna laringoskopija metoda izbora. Laringomikroskopija ili bronhoskopija, uz uzimanje biopsičkog materijala, sljedeći je korak dijagnostike. Točan interval uzimanja biopata nije određen. Neki autori šalju tkivo na analizu pri svakom zahvatu, dok drugi to čine samo povremeno u cilju detekcije maligne transformacije. Ostale metode samo su dodatna pomoć pri procjeni proširenosti bolesti (CT snimke pri pulmonarnom širenju, kontaktna endoskopija itd.).²²

Za sada ne postoji efikasan tretman RRP-a. Veliki problem u evaluaciji različitih pokušaja terapije je da većina liječnika ne upotrebljava uniformni sistem bodovanja težine bolesti. Određeni autori zagovaraju sistem bodovanja različitih anatomskih regija dišnih putova prema jačini zahvaćenosti bolesti. Preporuča se i bilježenje intervala između operacija u cilju boljeg standardiziranja evaluacije dobivenih rezultata. Problem analize uspjeha medikamentozne terapije predstavlja i različita agresivnost, kao i još nerazjašnjeni mehanizmi ponekad spontane remisije. Zbog niske incidencije RRP nedostaju studije na velikom uzorku pacijenata, kao i dobar eksperimentalni model za njeno proučavanje.^{1,3,4,6,7}

Pokušaji liječenja iradijacijskom terapijom, ultrazvukom, te steroidima nisu se pokazali učinkoviti, a neki autori čak smatraju zračenje potencijalnim inicijatorom maligne transformacije.¹⁵ Sistemska kemoterapija, iako djelomično uspješna, ne upotrebljava se zbog toksičnosti, a rezultati s vakcinom za ospice još nisu konkluzivni.^{23,24}

Trenutačno standardno liječenje je mikrolaringealna kirurgija, mikrokirurškim instrumentarijem, debriderom ili laserom (najčešće CO₂ laserom).²⁵ Kirurški zahvat se može kombinirati s intralezionalnom primjenom lijekova, obično interferona ili cidofovira.²⁶ Potrebno je skinuti papilomatoznu leziju uz maksimalnu prezeraciju zdravog tkiva. Posebna pažnja je potrebna prilikom rada na prednjoj komisuri kako bi se izbjegli ožiljci. Potrebno je očuvati prohodnost zračnog puta, te probati izbjeći traheotomiju. Ona je nažalost neizbježna pri vrlo agresivnim dječjim formama, kada je i dekanilman težak, te povećan rizik od trahealnog i plućnog širenja bolesti. Još uvijek je otvoreno pitanje - potiče li zahvat traheotomije širenje bolesti ili do progresije dolazi zbog njene agresivnosti? Otprilike 10 do 15% djece zahtijeva traheotomiju, obično mlade od 2 godine, zbog uskih dišnih putova i nažalost rapidno progredirajućeg tijeka bolesti.^{27,28} Malog pedijatrijskog pacijenta treba u početku

često kontrolirati, uz nadzor prohodnosti dišnog puta, dok se kirurškim tretmanima ne uspostavi kontrola bolesti. Opetovani kirurški zahvati su pravilo, jer većina pacijenata zahtijeva tretman svakih 2-3 mjeseca. Prosječno se napravi između 10 i 20 tretmana po pacijentu tijekom bolesti, no ima dokumentiranih krajnosti i sa stotinjak tretmana po pacijentu. Laserska kirurgija primjerenija je manjim papilomima, dok se kod opsežnijih lezija koristi mikroforceps, koji je poželjan i kod prvog zahvata radi uzimanja biopsičkog materijala. Zagovornici laserske kirurgije ističu manju traumu tkiva i stvaranje ožiljaka laserskim putem od klasičnog tretmana.^{24,28,29} Stenoza ostaje glavni problem kirurškog zahvata (najčešće prednje komisure, suglotične stenoze, stenoze traheje).³⁰ Druge ozbiljne komplikacije su pneumotoraks i opekotine laserom, a nije isključena ni mogućnost propagacije virusa opetovanim manipulacijama. Osim uobičajenih mjera sigurnosti kod tretmana laserom, iako nije zabilježen niti jedan slučaj RRP transmisije na osoblje u operacijskoj sali, preporuča se nošenje zaštitnih maski zbog potencijalne mogućnosti aerolize virusa prilikom zahvata.

Za povećanje učinka kirurškog tretmana i prolongaciju razdoblja remisije u novije vrijeme koristi se fotodinamska terapija hematoporfirinima. Ona se preporučuje kod agresivnih RRP, koje ne reagiraju na standardne kirurške ekscizije. Uz tu terapiju danas se kao adjuvantna terapija primjenjuje i interferon, koji blokira translaciju virusnih proteina te ima imunomodulacijski učinak. On se može primijeniti intralezionalno ili sistemski. Šest mjeseci subkutane primijene interferona pokazalo je dobre rezultate. S obzirom na virusnu etiologiju RRP-a budi se i interes antiviralnog tretmana ovog problema. Intralezionalno se aplicira cidofovir, koji inhibira virusnu DNA polimerazu, a postoje i studije sistemske primijene aciklovira, no još nema točnih doziranja, te nije preporučljiv djeci mlađoj od 2 godine. Postoje pokušaji multimodalne terapije, koja uključuje kirurgiju u kombinaciji s interferonom, A vitaminom i antiviralnim agensima koja bi mogla biti rješenje kod teških formi.³¹⁻³⁴

Radi se i na primijeni vitamina A i njegovih derivata (retinoida), zbog njihovog potencijalnog antineoplastičkog učinka, no postoje kontraindikacije oko toksičnosti tih preparata, te ih brojni stručnjaci ne preporučuju.³⁴

Studije na životinjama i opservacije na pacijentima dovele su do eksperimentalnih zaključaka da ishrana povrćem bogatim indol-3-karbinolom poput zelja, cvjetače, brokula usporava rast papiloma i ublažava tijek bolesti.¹²

Za sada baza terapije ostaje kirurgija s ili bez intralezionalne aplikacije lijekova. Kako kirurgija ne eradica virus, koji se nađe u 20-ak % naizgled zdrave sluznice pacijenata s RRP-om, te uvijek postoji potencijalna opasnost reaktivacija virusa, ključ terapije treba tražiti u medikamentima. Terapijske sheme za sada su još vrlo individualne, te su potrebna daljnja istraživanja.

Zaključci

RRP je benigna, no agresivna bolest. Poznata je njena etiologija i patogenezna, ali za sada efikasan tretman ne postoji. Kirurška ekscizija je obično više palijativnog nego kurativnog karaktera. Ova nepredvidiva i slabo razumljiva bolest zahtijeva pozor otorinolaringologa, kao i kontinuirano traganje za novim medikamentima kako bi se omogućio optimalan tretman pacijenata.

Utjecaj ove bolesti na život pacijenata i njihovih familija je konstantan. Pacijenti i obitelji traže prihvatljiva rješenja za njihova pitanja.

Potrebna je edukacija opće populacije, kao i medicinskog kadra, pogotovo personala hitnih službi, radaone, pedijatra, te stomatologa u cilju prepoznavanja i smanjivanja širenja RRP-a.

Ostaju i dalje otvorena pitanja tropizma HPV virusa, te njegovog malignog potencijala. Tipovi prisutni u cervikalnih promjena majki (najčešće tip 16 i 18) razlikuju se od onih nadenih u tkivu njihove djece s RRP (tip 6 i 11). Istraživanja povezanosti raznih tipova HPV-a pri malignoj transformaciji tkiva su vrlo aktualna. Ovo je svakako vrlo zanimljiv medicinski problem, koji budi maštu znanstvenika. **M**

LITERATURA

1. Armstrong LR, Derkay CS, Reeves WC. Initial results from the national registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. RRP Task Force; Archives of Otolaryngology – Head & Neck Surgery 1999; 125:743-8.
2. Murray LN, Miller RH. Recurrent respirator papillomatosis. J La State Med Soc 1998; 150:456-9.
3. Doyle DJ, Gianoli GJ, Espinola T, Miller RH. Recurrent respiratory papillomatosis: juvenile versus adult forms. Laryngoscope 1994; 104:523-7.
4. Bauman NM, Smith RJH. Recurrent respiratory papillomatosis. Pediatric Clinics of North America 1996; 43:1385 ff.
5. Aaltonen LM, Rihkanen H, Vaheri A. Human papilloma virus in larynx; Laryngoscope 2002; 112:700-7.
6. Kimberlin DW, Malis DJ. Juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis: possibilities for successful antiviral therapy. Antiviral Res 2000; 45:83-93.
7. Kashima HK, Mounts P, Shah K. Recurrent respiratory papillomatosis. Obstet Gynecol Clin North Am 1996; 23:699-706.
8. Shah KV, Stern WF, Shah FK, Bishai D, Kashima HK. Risk factor for juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis. Pediatr Infect Dis J 1998; 17:372-6.
9. Stern Y, Heffelfinger SC, Walner DL, Cotton RT. Expression of Ki-67, tumor suppressor proteins, growth factor and growth factor receptor in juvenile respiratory papillomatosis: Ki-67 and p53 as predictors of aggressive disease. Otolaryngology – Head & Neck Surgery 2000; 122:378-86.
10. Abramson AL, Nouri M, Mullooly V, Fisch G, Steinberg BM. Latent human papilloma virus infection is comparable in the larynx and trachea. Journal of Medical Virology 2004; 72:473-7.
11. Niedzielska G, Kocki J. Evaluation of bcl-2 gene expression in papilloma of larynx in children; International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 2000; 53:25-9.
12. Newfield L, Goldsmith A, Bradlow HL, Auburn K. Estrogen metabolism and human papillomavirus-induced tumors of the larynx: chemo-prophylaxis with indole-3-carbinol. Anticancer Res 1993; 13:337-41.
13. Snowden RT, Thompson J, Horwitz E, Stocks RM. The predictive value of serum interleukins in recurrent respiratory papillomatosis: a preliminary study. Laryngoscope 2001; 111:404-8.
14. Shen JA, Tate JE, Crum CP, Goodman ML. Prevalence of human papilloma viruses (HPV) in benign and malignant tumors of the upper respiratory tract. Modern Pathology 1996; 9:15-20.
15. Suarez PA, Adler-Storthz K, Luna MA, El-Naggar AK, Abdul-Karim FW, Batsakis JG. Papillary squamous cell carcinomas of the upper aerodigestive tract: A clinicopathologic and molecular study. Head and Neck – Journal for the sciences and specialties of the head and neck 2000; 22:360-8.
16. Schick B, Kronsbein H, Heil M, Draft W. Malignant transformation of a juvenile laryngeal papillomatosis [German]; Laryngo- Rhino- Otologie 1997; 76:150-4.
17. Mahnke CG, Werner JA, Frohlich O, Lippert BM, Hoffmann H, Rupert HH. Clinical and molecular biological studies of laryngeal papillomatosis [German]; Laryngo- Rhino- Otologie 1998; 77:27-33.
18. Doyle J, Henderson LA, LeJeune FE, Miller RH. Changes in human papillomavirus typing of recurrent respiratory papillomatosis progressing to malignant neoplasm. Archives of Otolaryngology – Head & Neck Surgery 1994; 120:1273-6.
19. Kashima H, Mounts P, Leventhal B, Hruban RH. Sites of predilection in recurrent respiratory papillomatosis. Ann Otol Rhinol Laryngol 1993; 102:580-3.
20. Colquhounflaney W, Carruth JAS, Cheesman AD. Laryngeal papillomatosis with subsequent development of papillomata in the paranasal sinuses – is it seeding by intubation. Journal of Laryngology & Otology 1995; 109:238-9.
21. 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 recurrent respiratory papillomatosis patients by DNA hybridization. Ann Otol Rhinol Laryngol 1992; 101:408-12.
22. Carriero E, Galli J, Fadda G, Di Girolamo S, Ottaviani F, Paludetti G. Preliminary experiences with contact endoscopy of the larynx. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology 2000; 257:68-71.
23. Pashley NRT. Can mumps vaccine induce remission in recurrent respiratory papilloma? Archives of Otolaryngology – Head & Neck Surgery 2002; 128:783-6.
24. Avidano MA, Singleton GT. Adjuvant drug strategies in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. Archives of Otolaryngology – Head & Neck Surgery 1995; 112:197-202.
25. Dedo HH, Yu KCY. CO₂ laser treatment in 244 patients with respiratory papillomas. Laryngoscope 2001; 111:1639-44.
26. Neumann K, Pudszuhn A, Welzel C, Bartel-Friedrich S, Passmann M. Intralesional cidofovir injections for recurrent laryngeal papillomatosis: First results [German]; Laryngo- Rhino- Otologie 2003; 82:700-6.
27. Harries ML, Juman S, Bailey CM. Recurrent respiratory papillomatosis in the larynx – re – emergence of clinical disease following surgery. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 1995; 31:259-62.
28. Mikkelsen PG. Laryngeal papillomatosis with airway obstruction in an infant. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2001; 45:645-8.
29. Janda P, Leunig A, Sroka R, Betz CS, Rasp G. Preliminary report of endolaryngeal and endotracheal laser surgery of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis by Nd:YAG laser and a new fiber guidance instrument. Otolaryngology-Head & Neck Surgery 2004; 131:4-9.
30. Perkins JA, Inglis AF Jr, Richardson MA. Iatrogenic airway stenosis with recurrent respiratory papillomatosis. Archives of Otolaryngology – Head & Neck Surgery 1998; 124:28-7.
31. Shikowitz MJ, Abramson AL, Freeman K, Steinberg BM, Nouri M. Efficacy of DHE photodynamic therapy for respiratory papillomatosis: immediate and long-term results. Laryngoscope 1998; 108:962-7.
32. Bergler WF, Gotte K. Current advances in the basic research and clinical management of juvenile – onset recurrent respiratory papillomatosis. Archives of Otolaryngology 200; 257: 263-9.
33. Leventhal BG, Kashima HK, Mounts P, Thurmond L, Chapman S, Buckley S, Wold D. Long-term response of recurrent respiratory papillomatosis to treatment with lymphoblastoid interferon alfa-N1. Papilloma Study Group. N Engl J Med 1991; 325:613-7.
34. Eicher SA, Taylor-Cooley LD, Donovan DT. Isotretinoin therapy for recurrent respiratory papillomatosis. Archives of Otolaryngology – Head & Neck Surgery 1994; 120:405-9.