Клиника и диагноза на рецидивиращата респираторна папиломатоза в детска възраст

Сп. Тодоров

УНГ-клиника при УМБАЛ "Царица Йоанна – ИСУЛ" ЕАД – София

Summary

The recurrent respiratory papillomatosis is a disease with virus etiology, caused by the human papillomavirus (HPV). The larynx is the most frequently affected organ among pediatric population. The article covers the contemporary methods for accurate diagnosis, as well as the most frequent clinical symptoms of this relatively rare pathological entity.

Резюме

Рецидивиращата респираторна папиломатоза е заболяване с вирусна етиология, причинено от Human papillomavirus (HPV). Най-честата локализация в детската възраст е ларинксът. Статията разглежда съвременните методи за поставяне на своевременна и точна диагноза, както и най-честите симптоми в клиничната картина на това относително рядко срещано заболяване.

Рецидивиращата респираторна папиломатоза (РРП) е относително рядко заболяване, което се характеризира с разрастване на папиломи по лигавицата на дихателните пътища. Най-често засегнат е ларинксът, но не са редки случаите на обхващане и на трахеята, бронхите и белодробния паренхим, както и лигавицата на орофаринкса и хранопровода. Заболяването засяга както деца, така и възрастни, като възрастта на поява има значение за някои особености в клиничното му протичане. При възрастните пациенти мъжете боледуват по-често от жените, папиломите най-често са единични и проявяват по-слаба склонност към рецидиви. При децата еднакво засегнати са и двата пола, папиломите са множествени и проявяват голяма склонност към рецидиви. Папиломите са най-честият доброкачествен тумор на ларинкса в детската възраст и са втората по честота причина за дрезгавия глас у децата¹⁷.

Склонността на папиломите към бързи и чести рецидиви налага многократното им оперативно отстраняване под обща анестезия за осигуряване на свободно дишане. Тези чести операции неминуемо се отразяват на психиката на болното дете и неговите родители. Освен това продължителното лечение е свързано и с не малко директни и индиректни материални разходи.

Клинични симптоми

Тъй като глотисът е мястото на най-ранната и честа локализация на папиломите, то и дисфонията е първият и почти в 100% задължителен симптом при

РРП^{2, 8, 11}. При кърмачетата заболяването може да се демонстрира за първи път с по-слаб плач или симптоми на дихателна обструкция¹⁵. Вторият по честота симптом е диспнеята. Най-често тя се проявява със стридор, който в началото е само инспираторен, но с нарастване на папиломите и обхващане на повече ларингеални области се чува и в двете фази на дишането. При някои деца РРП може да се демонстрира с пристъпна или хронична кашлица, рецидивиращи пневмонии или дисфагия, а при други – със симптоми на остър ларингеален задух (тираж, тахипнея, ноздрено дишане, цианоза)⁶.

Продължителността на симптомите до поставяне на диагнозата е средно 2 години, но може да достигне и 8 години^{10, 12}. Причината за късната диагноза се дължи на обстоятелството, че РРП е сравнително рядко заболяване и не се мисли за него. Zacharisen & Conley¹⁹ съобщават за пет деца с дисфония, кашлица, хронична диспнея и стридор, лекувани продължително време за рецидивиращ субхордален ларингит, астма, трахеомалация и ларингеален хемангиом до поставяне на точната диагноза. В литературата има съобщения за маскирано протичане на ларингеалната папиломатоза като хипертрофия на аденоидната вегетация⁴, певчески възли на гласните гънки⁵, ретрофарингеален абсцес¹³, остър ларингеален задух¹⁴ и обструктивна сънна апнея^{7, 18}.

Когато стридорът се появи още в най-ранна детска възраст, обикновено се мисли за ларингомалация или някоя вродена аномалия на ларинкса, без да се отчита обстоятелството, че ларингеалната папиломатоза може да се развие още при новороденото^{1, 3}. Протичането на РРП е крайно разнообразно и непредсказуемо. Въз основа на една серия от 231 болни с ларингеална папиломатоза Lindenberg & Elbrand⁹ стигат до извода, че не е възможно предварително прогнозиране на развитието на болестта, а късните рецидиви (над 40 години) доказват, че не може да се твърди със сигурност, че е настъпило пълно излекуване. Somers et al.¹⁶ наблюдават една серия от 22 деца в продължение на 31 години. В болшинството от случаите диагнозата е била поставена преди навършване на 5 години. Две от децата са починали, а четири все още са с папиломатоза на ларинкса. Има болни, при които още в началото на заболяването се наблюдава спонтанна ремисия или за дълго време то остава в относително стабилно състояние, налагащо епизодични хирургични интервенции. Но има и случаи, при които РРП протича изключително агресивно, с бързо нарастване на папиломите, с обхващане и на долните дихателни пътища, което налага ежеседмични оперативни

интервенции и дори трахеотомия⁶. Нерядко при един и същи болен заболяването протича вълнообразно – периоди на бързо нарастване на папиломите се редуват с периоди на дълги ремисии.

Сравнително ниската честота, общите симптоми, с които се проявява (дисфония и диспнея), и широката диференциална диагноза затрудняват своевременното и точно диагностициране на РРП. Това изисква от основните диагностични методи – анамнеза и статус, да получим специфични за заболяването данни.

Диагноза

При снемане на анамнезата трябва да се обръща внимание на началните симптоми на заболяването по отношение на гласовата функция и дишането. Важен момент е начинът на раждане – пер виас натуралис или секцио Цезареа, както и наличие на генитални кондилими у майката по време на раждането.

При пълния оториноларингологичен преглед решаващи за диагнозата са резултатите от ларингоскопията. При по-големите деца огледът на ларинкса може да бъде извършен с индиректна ларингоскопия, а при малките деца – чрез директна ларингоскопия под обща анестезия. Диагностицирането на различните папиломни лезии и определянето на вида на папиломния вирус се извършва посредством редица лабораторни методи:

а) *Цитологичната диагностика* се основава на техниката за фиксиране и оцветяване на клетъчни препарати (цитонамазка), описана от Papanicolaou. Характерен цитологичен белег при HPV инфекцията е наличието на койлоцити и дискератоцити. Този метод намира най-широко приложение в гинекологията.

б) *Хистологичното изследване* се счита за “златен стандарт” при потвърждаване на диагнозата на HPV-асоциираните заболявания.

в) *Имунохистохимични методи*. Денатурацията на вирионите води до освобождаване на общ за всички папиломни вируси антиген (родовоспецифичен антиген). Антителата спрямо този антиген се използват за имунохистологична диагностика на HPV-инфекциите. Чувствителността на теста е ограничена и варира значително. Т. напр. общият папилома-вирусен антиген се установява в 68% от обикновените брадавици, в около 50% от ларингеалните папиломи и в 40% от лезиите на маточната шийка.

г) *Молекулярни методи*. Това са съвременни методи за откриване, идентифициране и анализ на HPV-вирусите. Тук спадат:

Хибридационни методи. В основата им лежи разработеният от E. Southern (1975) тест. При него екстрахираната от клетката ДНК се обработва с подходящи ензими, които нарязват ДНК на характерни фрагменти. Последните се разделят електрофоретично върху гел, след което се прехвърлят върху найлонова мембрана. Накрая се визуализират след специфична хибридазация с нуклеиново-киселинна сонда, маркирана с изотоп или ензим.

Амплификационни методи (Polymerase chain reaction). Принципът на метода се състои в ензимното *in vitro* (праймери), които се прикрепват към уникални консервативни участъци на двете нуклеотидни вериги. Чрез последователно денатуриране на нуклеиновите киселини се постига милионкратно увеличаване на желаните фрагменти.

Секвенционни техники. Представяват точното определяне на линейната нуклеотидна последователност в определен фрагмент или цял геном. Това дава широки възможности за определяне на

вътретиповите варианти на даден HPV-вид, някои от които са с по-голям, а други – с по-малък онкогенен потенциал. Секвенционният анализ дава точна информация, но е скъп и трудно приложим за скрининг на голям брой проби.

Определящ фактор за клиничното протичане на РРП при децата е типът Human papilloma virus (HPV). За неговото откриване и определяне е необходимо вирусологично изследване, което може да бъде извършено в лабораторията по молекулярна вирусология към Националния център по инфекциозни и паразитни болести.

Рецидивиращата респираторна папиломатоза при децата е заболяване, което се характеризира с крайно разнообразно протичане, като първите симптоми са дисфонията и диспнеята. За поставянето на ранна и точна диагноза е необходимо да бъдат използвани всички диагностични методи, включително вирусологично изследване за определяне типа Human papilloma virus.

Литература:

1. Benjamin B, Parsoms DS. Recurrent respiratory papillomatosis: a 10 year study. *J Laryngol Otol* 1988; 102: 1022-1028.
2. Bent JP, Porubsky ES. Recurrent respiratory papillomatosis. *Insights in Otolaryngology* 1993; 8: 1-8.
3. Boston M, Derkay CS. Recurrent respiratory papillomatosis. *Clin Pulm Med* 2003; 10: 10 – 16.
4. Bothwell M. Human papilloma virus papilloma masquerading as adenoid hypertrophy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 133: 308-9.
5. Dean CM, Hawkshaw M, Sataloff RT. Papilloma masquerading as vocal fold nodules. *Ear Nose Throat J* 2001; 80: 194-5.
6. Derkay CS, Faust RA. Recurrent respiratory papillomatosis. In: *Cummings Otolaryngology Head & Neck surgery*. 4 Ed.-Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005; vol 4: 4370-86.
7. Jakubakova J, Zitnan D, Batorova A. An unusual reason for obstructive sleep apnea in a boy with hemophilia B: supraglottic papilloma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1996; 34: 165-9.
8. Kashima H, Mounts P, Leventhal B, Hruban RH. Sites of predilection in recurrent respiratory papillomatosis. *Ann otol Rhinolaryngol* 1993; 102: 580-583.
9. Lindeberg H, Elbrand O. Laryngeal papillomas: clinical aspects in a series of 231 patients. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1989; 14: 333-42.
10. Lindeberg H, Elbrand O. Laryngeal papillomas: the epidemiology in a Danish subpopulation 1965-1984. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1990; 15: 125-31.
11. Morgan AH, Zitsch RP. Recurrent respiratory papillomatosis in children: a retrospective study of management and complications. *Ear Nose Throat J* 1986; 65: 19-28.
12. Mounts P, Shah KV, Kashima H. Viral etiology of juvenile- and adult-onset squamous papilloma of the larynx. *Proc Natl Acad sci USA*. 1982; 79: 5425-9.
13. Nwaorgu OG, Ayodele KJ, Onakoya PA. Recurrent respiratory papillomatosis mimicking retropharyngeal abscess in a Nigerian child. *West Afr J Med* 2004; 23: 91-3.
14. Reeber CB, Truemper EJ, Bent JP. Laryngeal papillomatosis presenting as acute airway obstruction in a child. *Pediatr Emerg Care* 1999; 15: 419-21.
15. Shykhon M, Kuo M, Pearman K. Recurrent respiratory papillomatosis. *Clin Otolaryngol*, 2002; 27: 237-243.
16. Somers GR, Tabrizi SN, Borg AJ, Garland SM, Chow CW. Juvenile laryngeal papillomatosis in a pediatric population: a clinicopathologic study. *Pediatr Pathol Lab Med* 1997; 17: 53-64.
17. Strong MS, Vaughan CW, Healy GB, et al. Recurrent respiratory papillomatosis: management with the CO2 laser. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1976; 85: 508 – 16.
18. Wheatley AH, Temple RH, Camilleri AE. Childhood obstructive sleep apnoea syndrome due to nasopharyngeal viral papillomatosis. *J Laryngol Otol* 1997; 111: 976-7.
19. Zacharisen MC, Conley SF. Recurrent respiratory papillomatosis in children: masquerader of common respiratory diseases. *Pediatrics* 2006; 118: 1925-31.