

VI.4. LA PAPILOMATOSI LARINGEA

P. Laudadio, E. Cunsolo, R. Consalici

GENERALITÀ

La Papillomatosi Laringea è una malattia causata da papilloma virus umani di tipo 6 ed 11 (HPV 6 ed HPV 11), che si caratterizza per la comparsa di lesioni mucose esofitiche, a morfologia papillare. La localizzazione più frequente è quella laringea. In realtà la malattia può interessare l'intero tratto aero-digestivo. Per tale motivo la definizione più corretta del quadro nosografico è quella di Papillomatosi Respiratoria, riservando il termine di Papillomatosi Laringea alle forme con documentato esclusivo interessamento laringeo. Il decorso clinico è molto variabile, spaziando da forme blande con risoluzione spontanea a forme aggressive, diffuse e fortemente ricorrenti. Per tale tendenza alla recidiva la definizione completa e più appropriata della malattia è quella di **Papillomatosi Respiratoria Ricorrente (PRR)**. L'acronimo internazionale che identifica la malattia è pertanto RRP, e www.RRPF.org è il sito web della Recurrent Respiratory Papilloma Foundation, importante risorsa d'informazione tanto per i pazienti, quanto per gli addetti ai lavori.

È una malattia benigna, associata però ad un'elevata morbilità, per la possibile ampia diffusione alle vie aeree, per l'andamento fortemente recidivante e per la possibile, seppur infrequente, trasformazione maligna.

Di particolare rilievo è la distribuzione della malattia in età pediatrica. La PRR è infatti la più frequente neoplasia laringea del bambino e la seconda causa di disfonìa in tale età²⁴. Nelle maggiori casistiche pediatriche, la diagnosi viene posta tra i 2 ed i 4 anni d'età, con un tempo medio, dalla comparsa della disfonìa alla diagnosi, di circa un anno²⁶. Nel 75% dei casi di PRR del bambino la diagnosi è comunque posta entro il quinto anno di vita⁷. Sul piano clinico, è possibile distinguere la forma infantile da quella dell'adulto. In generale la PRR nel bambino ha un decorso clinico più aggressivo rispetto alle forme dell'adulto. La PRR risulta, inoltre, tanto più grave quanto più precoce è il suo esordio. Armstrong et al.¹ riportano i dati del Registro Nazionale della PRR giovanile, dai quali risulta che i casi diagnosticati sotto i tre anni hanno il doppio di possibilità di avere localizzazioni multiple e quasi il quadruplo di probabilità di dover subire oltre 4 provvedimenti chirurgici per anno, rispetto ai bambini nei quali la malattia ha esordio oltre il terzo anno di vita.

EZIOLOGIA

I Papillomavirus umani (HPV) sono piccoli virus a DNA che vanno a localizzarsi nello strato cellulare basale dell'epitelio. Da qui le particelle virali penetrano nelle cellule ed elaborano l'RNA per la sintesi delle proteine virali. Sino agli anni '90 non si era riusciti a dimostrare con sicurezza l'eziologia virale della PRR per l'incapacità a coltivare il virus in vitro e ad evidenziarlo nelle lesioni papillari della PRR, sia con microscopio elettronico, sia con anticorpi anti-HPV. Questo dato suggerisce l'ipotesi che il virus della PRR non si mantenga in forma completa nelle cellule ospiti, ma vada ad integrare il proprio DNA nel DNA cellulare e si replichi solo al momento della divisione cellulare. Il DNA virale è attualmente riconosciuto mediante la metodica della polymerase chain reaction (PCR), che si è dimostrata altamente sensibile¹⁵. Gli agenti eziologici della PRR sono virus della famiglia dei papovavirus, più specificatamente papovavirus A o HPV (indicati anche hPV). I tipi di HPV identificati nell'uomo sono oltre 90, distinti antigenicamente e raggruppati in sottogruppi, secondo le loro somiglianze geniche, tessuto bersaglio e potere carcinogeno. Gli HPV di più frequente riscontro nelle lesioni delle mucose genitali e delle vie aeree sono i tipi 6 ed 11. I virus del sottogruppo hPV 6/11 hanno l'85% di codice genico in comune e sono poco cancerogeni, se paragonati ai sottogruppi 16/18 e 31/34³³. Gli studi condotti per stabilire una correlazione tra il tipo virale e la gravità della forma clinica della PRR non hanno dato esito definitivo. In particolare non sembra confermata l'affermazione di una maggiore aggressività delle infezioni sostenute dal tipo 11. Va inoltre tenuto presente che, in uno stesso paziente, il tipo virale può variare nel tempo. Nella serie di Rimell³³ su 19 bambini studiati 9 mostravano una persistente infezione di HPV tipo 6, 6 di tipo 11, mentre 4 bambini evidenziavano un'alternanza tra i due tipi virali.

L'HPV si localizza anche nelle aree mucose microscopicamente normali, adiacenti alle lesioni papillari e persiste nelle mucose anche durante le fasi quiescenti della malattia²⁰. Questa osservazione da un lato può spiegare la ricorrenza della malattia, dopo l'asportazione chirurgica delle lesioni papillari, dall'altro suggerisce che la sola presenza del virus nella cellula non è sufficiente a determinare l'espressione clinica della malattia. Ciò porta ad indagare il ruolo di altri fattori «scatenanti». Questi possono essere di natura immunitaria, traumatica, virale, ormonale.

Fattori immunitari: nel bambino e nell'adulto sono state riscontrate relazioni tra PRR e condizioni di immunodeficienza, quali AIDS, immunodeficienze congenite e terapie immuno-soppressive¹¹; peraltro, studi condotti in merito non hanno permesso di identificare sicure alterazioni del sistema immunitario nella maggior parte dei pazienti affetti da PRR¹⁰.

Fattori traumatici: i traumi della mucosa possono scatenare una attivazione o una ripresa della malattia, attraverso la creazione di aree patologiche di giunzione squamo-ciliata e/o l'alterazione della clearance muco-ciliare. In tal senso agiscono anche la tracheotomia e la malattia da reflusso gastro-esofageo (GERD)¹³.

Fattori virali: nel bambino³⁹ e nell'adulto²⁹ sono documentate associazioni tra la PRR e le infezioni da herpes virus. In quest'ultimo caso le forme di PRR da infezione virale assumono un decorso clinico aggressivo.

Fattori ormonali: numerosi lavori ^{5 9} avevano messo in discussione la vecchia ipotesi dell'influenza degli ormoni sessuali nella PRR. Le osservazioni cliniche di questi autori avevano sostanzialmente ridimensionato il ruolo della pubertà nella regressione della malattia. I recenti studi sull'efficacia terapeutica dell'indolo-3-carbinolo ^{3 8} hanno però riportato l'attenzione sull'argomento. In effetti tale sostanza interviene sul metabolismo degli estrogeni. L'indolo-3-carbinolo modifica il sito recettore dell'idrossilazione dell'estradiolo, diminuendo la produzione del 16- α -idrossiestrone, a favore della produzione del 2-idrossiestrone. Nel carcinoma mammario il primo metabolita ha un effetto cancerogeno, mentre il secondo ha un effetto protettivo. Studi recenti ¹³ mostrano una relazione tra il rapporto del metabolismo degli estrogeni (2-idrossilazione/16 α -idrossilazione) e gravità della PRR. Nei casi in cui il rapporto 2-idrossilazione/16 α -idrossilazione è inferiore all'unità si hanno forme cliniche severe, mentre quando questo rapporto è superiore a tre si registrano decorsi benigni.

MODALITÀ DI TRASMISSIONE

È ormai ben dimostrata l'associazione tra infezione della cervice uterina da HPV nelle madri e la PRR nei bambini. Come per i papillomi delle vie respiratorie anche nei condilomi acuminati della cervice uterina gli HPV 6 ed 11 sono i sottotipi di più frequente riscontro. Molti studi hanno dimostrato la trasmissione verticale del virus dalla madre al bambino durante l'attraversamento del canale del parto, in caso di mucose genitali infette da HPV ^{31 41}. Il rischio della trasmissione del virus da madre a figlio è tanto più alto quanto maggiore è la permanenza nel canale del parto e quanto più recenti sono i condilomi genitali. Ciò spiegherebbe la maggiore frequenza di PRR in figli di giovani primipare, nati da parto per via naturale ¹⁷. Vi è però una grande discrepanza tra l'enorme diffusione dei condilomi acuminati delle vie genitali femminili e l'incidenza clinica della PRR giovanile. Sebbene il 30% dei bambini nati da madri con condilomi acuminati sia portatore di HPV nelle secrezioni nasofaringee ⁴⁰, solo 1/400 di essi svilupperà una PRR di rilevanza clinica ³⁵. Ciò conferma la multifattorialità nell'espressione clinica della malattia e rende svantaggioso il rapporto costo-beneficio dell'indicazione al parto cesareo nelle donne con storia di condilomi acuminati genitali. Il parto cesareo peraltro non esclude completamente il rischio di PRR in bambini nati da madri infette. Sono infatti descritti tali casi, per i quali si invoca una contaminazione transplacentare in utero per via ematogena. Il DNA virale da HPV è infatti stato dimostrato nel sangue del cordone ombelicale e nel liquido amniotico di madri con condilomi acuminati genitali ³. Questa osservazione spiegherebbe anche l'osservazione dei casi di PRR neonatale.

Le forme di PRR insorte dell'adulto sono legate alla presenza di virus acquisiti nell'età adulta, mediante un verosimile meccanismo di trasmissione oro-genitale di HPV, ma possono anche conseguire all'attivazione di infezioni da HPV contratte in adolescenza e, perfino, alla nascita.

La PRR non è, in ogni caso, da considerarsi come una malattia contagiosa. Non sono mai stati riportati casi di epidemia o di diffusione familiare della malattia. Il bambino con PRR non è soggetto ad alcuna restrizione scolastica e/o di collettività.

EPIDEMIOLOGIA

La PRR è presente in tutto il mondo, senza predominanza geografica e/o etnica. La reale incidenza e prevalenza della malattia è difficile da definire. In letteratura sono presenti studi epidemiologici più datati, eseguiti negli USA³², e studi condotti nei paesi nordici, quali Svezia⁵ e Danimarca¹⁷. Dati recenti ed attendibili sono quelli pubblicati nel 1995 da Derkay¹¹. Questi riguardano i risultati raccolti negli Stati Uniti da un gruppo di studio multidisciplinare (Recurrent Respiratory Papilloma Task Force – RRP-TF) e riportano un'incidenza di 4,3 casi ogni 100.000 bambini e di 1,8 casi ogni 100.000 adulti, con 2.300 nuovi casi pediatrici per anno negli USA.

La PRR può presentarsi ad ogni età, con il più giovane paziente identificato ad 1 giorno ed il più anziano ad 84 anni¹¹. Nei bambini non vi è predilezione di sesso, mentre tra gli adulti vi è una leggera prevalenza del sesso maschile¹. L'età di comparsa dei primi sintomi si concentra tra i 2 e i 4 anni nei bambini e tra i 20 ed i 30 anni nell'adulto³. Come già sottolineato, nei bambini la malattia assume decorso tanto più grave quanto più è precoce l'esordio¹. Nell'adulto la malattia ha un decorso clinico mediamente meno aggressivo. Il 50% degli adulti, per il trattamento definitivo della malattia, ha infatti richiesto un numero massimo di 5 procedure chirurgiche. Queste forme relativamente fruste si riscontrano invece solo nel 25% dei bambini¹¹. Sempre dai dati della RRP-TF, risulta come l'incidenza assoluta della PRR aggressiva (forme che richiedono oltre 40 trattamenti chirurgici durante la vita del paziente) sia in realtà uguale nel bambino e nell'adulto e si attesti intorno al 17%. Nell'adulto tali trattamenti sono però diluiti in un numero nettamente superiore di anni e sono spesso condotti in istituzioni diverse. Ciò spiega come in assenza di rigorosi follow-up longitudinali si abbia «l'impressione» di una minore incidenza di forme aggressive nell'adulto.

ISTOLOGIA ED ANATOMIA PATOLOGICA

Macroscopicamente i papillomi si presentano sotto forma di ciuffi di elementi della dimensione media di circa mezzo millimetro, sessili o pedunculati. Con l'evoluzione della malattia l'aspetto macroscopico può essere di più difficile riconoscimento, commisto con gli esiti fibro-cicatriziali, legati ai trattamenti precedenti.

Istologicamente le lesioni si presentano come tipiche manifestazioni papillomatose, con aspetto arborescente, rivestite da epitelio squamoso non cheratinizzante. Nella papillomatosi laringea è però possibile riscontrare aspetti cheratinizzanti dello strato superficiale. Vi possono essere variabili gradi di proliferazione e di atipia cellulare, fino a forme «border line» per lesioni maligne. Una franca trasformazione verso il carcinoma squamocellulare è peraltro ampiamente documentata. Gli studi immuno-istochimici hanno documentato un'elevata concentrazione della proteina p53 nelle cellule epiteliali dei papillomi^{16 19}. Questa non è riscontrabile nelle cellule epiteliali laringee normali, mentre si ritrova in elevata quantità nella papillomatosi laringea, così come nelle cellule epiteliali di noduli e polipi laringei. La pro-

teina p53 può essere espressione dell'attività proliferativi delle cellule epiteliali papillomatose o essere legata ad una mutazione del gene che codifica per la proteina p53, rappresentando in questo caso un fattore di rischio per l'evoluzione maligna della lesione ¹⁶.

La sede preferita delle manifestazioni papillomatose è rappresentata dalle zone di «giunzione squamo-ciliare», dove si congiungono un epitelio pseudostratificato ciliato con un epitelio squamoso. La sede elettiva dei papillomi è l'endolaringe. Le lesioni abitualmente hanno esordio sul pavimento dei ventricoli e/o sulle corde vocali. Nel corso dell'evoluzione le lesioni finiscono con l'estendersi a tutta la laringe, debordando verso l'ipofaringe ed interessando distalmente l'albero tracheo-bronchiale. In queste sedi la localizzazione elettiva dei papillomi è a livello della carina bronchiale e degli speroni bronchiali. I papillomi tracheo-bronchiali condividono con quelli laringei la tendenza all'estensione ed alla recidiva. Altre sedi di giunzione tra epiteli aero-digestivi, nei quali possono localizzarsi i papillomi, sono a livello delle labbra, del vestibolo nasale, della faccia posteriore e del bordo libero del velo del palato o sui pilastri tonsillari. In queste sedi i papillomi non mostrano però tendenza alla diffusione ed alla recidiva. I papillomi mostrano, inoltre, una predilezione per le giunzioni squamo-cellulari «iatrogene». Ciò spiega la localizzazione peristomale e nella trachea mediotoracica nei pazienti tracheotomizzati. Giunzioni squamo-ciliari patologiche sono presenti anche in caso di GERD. Ciò rende motivo della particolare recrudescenza della PRR nei pazienti nei quali concomita tale patologia. La diffusione extralaringea dei papillomi si osserva nel 30% delle forme pediatriche e nel 16% di quelle dell'adulto ¹³.

ASPETTI CLINICI

Anche sotto quest'aspetto va mantenuta la distinzione tra la forma pediatrica e quella dell'adulto.

I maggiori problemi nell'inquadramento diagnostico si hanno, infatti, nel bambino, per la difficoltà nella valutazione dell'obiettività e per la frequente ampia diffusione della malattia che porta ad una sintomatologia complessa.

La storia naturale della malattia è caratterizzata da un'evoluzione lenta ma progressiva dei sintomi, sino alla classica triade caratterizzata da disfonia, stridore e difficoltà respiratoria. L'esordio clinico più frequente è rappresentato dalla disfonia, mentre sintomi d'esordio meno usuali possono essere: la tosse cronica, la dispnea, la disfagia, le polmoniti ricorrenti. Soprattutto nel bambino piccolo l'identificazione iniziale della malattia può essere difficoltosa a causa della sua rarità e della lenta progressione dei sintomi, con frequenti ritardi e/o errori diagnostici. Mounts ²⁶ riporta, in età pediatrica, un tempo medio di un anno tra l'insorgenza dei primi sintomi ed il corretto inquadramento della malattia. Sono infatti frequenti diagnosi iniziali, basate su criteri arbitrari e non su precisi dati obiettivi, di noduli cordali, asma bronchiale, allergia respiratoria, bronchite cronica ecc. Nel bambino, soprattutto nella fascia d'età sotto i 3 anni, l'impatto clinico può essere rappresentato dall'insorgenza di una crisi respiratoria acuta. Questa può essere il risultato di una pro-

gressiva evoluzione dell'ostruzione respiratoria da papillomi oppure derivare da un improvviso scompenso del lume aereo, scatenato da una flogosi intercorrente delle vie aeree. Nel bambino con sintomi sospetti è necessario pertanto raccogliere un'anamnesi circostanziata e procedere ad un accurato esame fisico e, se dovesse porsi il sospetto di PRR, non si dovrà esitare ad avviare il relativo iter diagnostico endoscopico.

All'anamnesi sono assai orientative informazioni quali l'età d'esordio, il decorso progressivo o meno dei sintomi, l'associazione con episodi infettivi, la presenza di precedenti traumi, interventi chirurgici o intubazioni tracheali, l'associazione con disturbi respiratori o cardiaci. Va indagata inoltre l'associazione con difficoltà nell'alimentazione, allergia, abuso vocale o anomalie congenite.

È molto importante indagare e/o valutare direttamente le caratteristiche del pianto. L'anamnesi sarà estesa anche al nucleo familiare, con particolare riguardo a patologie materne o paterne da HPV e alle modalità del parto (naturale o cesareo).

Le caratteristiche fisiche della voce, in quanto tali, non forniscono indicazioni sulla natura delle lesioni laringee responsabili della disfonia, ma possono orientare verso una topodiagnosi delle lesioni stesse. In generale una voce a tonalità grave e rauca è indicativa di una lesione sottoglottica, mentre una voce più acuta, un'afonia o una voce soffiata orientano più verso una lesione glottica.

In merito allo stridore, la sua presenza alla nascita è più tipico di una laringomalacia, di una stenosi sottoglottica, di una paralisi cordale o di malformazioni vascolari, mentre nella papillomatosi una difficoltà respiratoria si presenta in genere in maniera progressiva, anche se vanno ricordate le possibili, per quanto infrequenti, papillomatosi neonatali.

In generale, l'insorgenza graduale e progressiva di disfonia e/o stridore in un bambino nell'arco di settimane o mesi deve sempre fare sospettare una papillomatosi e porre l'indicazione ad accertamenti endoscopici. A maggior ragione impone tali accertamenti l'associazione con sintomi quali dispnea, tachipnea, cianosi, disfagia, tosse cronica, polmoniti ricorrenti.

È necessario ribadire la possibilità che, a seguito di ritardi diagnostici, la prima osservazione clinica possa avvenire in presenza di dispnea grave. Nel bambino dispnoico va pertanto sempre presa in considerazione l'ipotesi di una PRR, che per la diffusione della patologia non necessariamente manifesterà i caratteri semeiologici della dispnea laringea.

DIAGNOSI

La procedura diagnostica fondamentale è costituita dall'endoscopia.

Il primo bilancio endoscopico deve essere eseguito con fibroscopio flessibile. Sono attualmente disponibili strumenti pediatrici di calibro ridotto (fino a 1,9 mm), che però offrono una visione limitata e sono piuttosto rigidi e d'uso pratico difficoltoso. Il primo bilancio fibroendoscopico deve consentire un'accurata valutazione sequenziale della faringe nelle sue tre sezioni e della laringe, con accurata ispezione sottoglottica. In tutti i pazienti con PRR, e soprattutto nel bambino, la valuta-

zione endoscopica definitiva deve comunque rispondere a due requisiti: 1) condurre alla diagnosi di certezza delle lesioni; 2) consentire la definizione dell'estensione della malattia. A tale scopo la procedura della classica microlaringoscopia diretta in sospensione va completata, per ottimizzare il suo ruolo diagnostico e terapeutico, con una valutazione endoscopica con telescopi e, se necessario, con tracheo- e broncoscopia.

RECIDIVA, ESTENSIONE, CANCERIZZAZIONE: INFORMAZIONE AL PAZIENTE

La diagnosi di PRR comporta la necessità di un'adeguata informazione del paziente e dei familiari sulle caratteristiche e il decorso della malattia, sull'importanza del follow-up e sulla pressoché certa necessità di ripetuti interventi chirurgici. Per ottenere la massima compliance da parte del paziente e/o dei suoi familiari, occorre articolare l'informazione concernente la malattia su tre punti fondamentali: la recidiva, l'estensione ed il rischio di cancerizzazione.

La recidiva

La remissione della malattia è un'evenienza possibile, per quanto difficile da prevedere e da appurare. Erisen ¹⁴ riporta casi di recidiva della malattia dopo 44 e 47 anni, in pazienti ormai adulti, trattati in età pediatrica per papillomatosi giovanile. Anche dopo la più accurata exeresi macroscopica dei papillomi, la recidiva è la regola. In base alla tendenza alla recidiva ed all'estensione si distinguono forme benigne e forme aggressive di PRR. Sono stati ricercati indicatori prognostici in grado di far prevedere l'evoluzione della malattia. Tra questi i più studiati sono: il tipo di virus presente nelle lesioni, la presenza ed il numero delle atipie cellulari, il grado d'espressività della proteina p53. In realtà l'espressione della p53 e le atipie cellulari aumentano proporzionalmente con la gravità del quadro clinico in atto, ma non hanno valore predittivo sulla potenzialità evolutiva della malattia ¹⁹.

L'estensione

Il rischio dell'estensione extralaringea della PRR riguarda soprattutto le forme dell'infanzia. I papillomi possono interessare l'intera laringe, la trachea ed i bronchi. Nelle forme particolarmente gravi, che possono condurre il bambino a morte, compaiono anche lesioni polmonari, per ostruzione bronchiolare da papillomi. L'estensione rispetto alla sede iniziale d'esordio può attuarsi per contiguità o a distanza. Molto importante, a tal proposito, è la problematica connessa alla tracheotomia. Questa si rende necessaria solo nelle forme più gravi della malattia. In genere si tratta di bambini molto piccoli, nei quali la diagnosi di PRR è mediamente posta all'età di 2,7 anni. Nelle PPR giovanili che non conducono alla tracheotomia, l'età media alla diagnosi è, invece, di 3,9 anni ¹. Secondo Shapiro ³⁶ nei bambini tracheotomizzati la diffusione distale della malattia preesisterebbe a tale atto chirurgico, che pertanto non assumerebbe il significato di fattore scatenante. Di parere opposto sono

molte altre segnalazioni in letteratura. La tracheotomia agirebbe causando la diffusione o perlomeno l'attivazione virale mediante la creazione di aree di giunzione squamo-colonnare e/o di alterazione della clearance muco-ciliare. Uguali significato assumono tutte le altre alterazioni iatrogene della mucosa.

La cancerizzazione

Il rischio di cancerizzazione riguarda essenzialmente le forme dell'adulto, per quanto non manchino riscontri anche nell'infanzia. Nei pazienti senza altri fattori di rischio (non fumatori) e non precedentemente irradiati, il rischio di cancerizzazione si attesta intorno al 2%, con una latenza media di 30 anni dalla comparsa della malattia¹⁵.

La «Recurrent Respiratory Papilloma Foundation», con il suo citato sito Internet, rappresenta un importante punto di riferimento e d'informazione per il paziente e per i suoi familiari.

TERAPIA

Secondo Avidano², la terapia della PRR si distingue in 2 gruppi.

1. Trattamento sintomatico chirurgico, che ha come scopo l'exeresi dei papillomi.
2. Trattamento curativo medico, che ha come scopo l'eradicazione dell'infezione virale e/o il miglioramento della risposta immunitaria e/o il controllo dei fattori precipitanti la manifestazione clinica della malattia.

Pur riconoscendo al trattamento chirurgico un ruolo sintomatico, poiché non elimina l'infezione presente in ampie aree mucose morfologicamente normali, tale modalità rimane il caposaldo terapeutico della PRR. Si tratta di una chirurgia che pone problemi particolari e che deve far ricorso alle risorse tecnologiche più avanzate. I casi più impegnativi richiedono però trattamenti multimodali, con utilizzo di mezzi terapeutici adiuvanti. Argomento di studio e di dibattito attuale è la definizione di linee guida concernenti i protocolli terapeutici, calibrati in relazione alle diverse entità cliniche. Questo si scontra con due difficoltà oggettive, legate alle peculiarità della PRR: l'estrema imprevedibilità dell'evoluzione clinica, che rende difficile valutare l'impatto curativo delle diverse terapie attuate; la necessità di evitare danni iatrogeni a carico dei distretti anatomici trattati. Nella storia evolutiva della PRR, oltre alle già citate possibilità (recidiva, estensione, cancerizzazione), bisogna anche considerare la possibile insorgenza di complicanze legate al trattamento.

La terapia deve infatti mirare al completo controllo della malattia, nel rispetto della delicata anatomia funzionale laringea e tracheale. Tali finalità possono essere tra loro in antitesi, soprattutto nelle localizzazioni commessurali anteriori e posteriori. In tali circostanze deve essere privilegiato un atteggiamento conservativo teso ad evitare danni iatrogeni (stenosi glottiche, sottoglottiche, sinechie, ecc.), che possono ulteriormente complicare il quadro clinico o, addirittura, assumere una gravità maggiore rispetto a quella della patologia di base. Perkins²⁸ su 50 bambini trattati riporta 7 casi di stenosi gravi delle vie aeree superiori, cinque dei quali hanno ri-

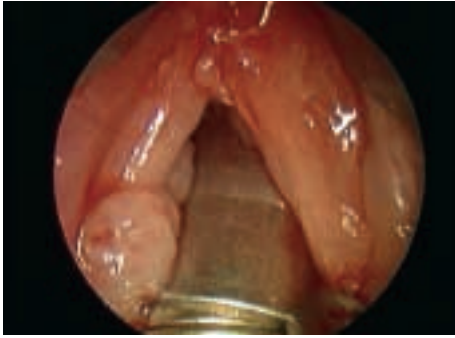


Fig. 1.
Papillomatosi laringea: tipiche lesioni papillomatose sessili sulle corde vocali.



Fig. 2.
Medesimo caso dopo vaporizzazione superficiale con laser CO₂ di una lesione papillomatosa.

chiesto interventi di laringoplastica. In tre casi si trattava di stenosi multiple (laringo-tracheo-bronchiali). Va, ancora una volta, ricordato che il virus si localizza in aree mucose morfologicamente normali ed anche la più scrupolosa e radicale exeresi delle lesioni non potrà evitare la recidiva. Il danno iatrogeno su aree mucose normali potrà però favorire l'impianto dell'HPV, portando così ad una maggiore estensione della patologia, e potrà rappresentare un fattore di rischio di evoluzione stenotica cicatriziale.

Nel trattamento chirurgico della PRR si pongono problemi chirurgici ed anestesiológicos. I primi sono legati alle modalità metodologiche e tecniche di exeresi delle lesioni papillari; i secondi sono legati alle modalità di intubazione, ventilazione ed estubazione, tanto più impegnativi quanto più estesa è la malattia e piccolo è il bambino.

Lo standard chirurgico attuale per la terapia della PRR è rappresentato dalla fotovaporizzazione con laser CO₂ accoppiato al microscopio operatorio. Questo consente precise exeresi, con efficace azione emostatica, modesto edema post-operatorio e limitato trauma chirurgico (Figg. 1, 2).

È possibile così ampliare l'estensione e la frequenza dei trattamenti chirurgici, con favorevoli effetti sul controllo della malattia²⁵. Occorre ricordare che nel fumo della fotovaporizzazione laser sono contenute particelle virali. È pertanto necessario che il personale di sala indossi idonee mascherine filtranti. Attualmente vengono privilegiate le tecniche con basse potenze d'erogazione della luce laser (4 W, con intervallo di 0,1"). Nella laser chirurgia della PPR possono essere impiegati anche altri tipi di laser. Il KTP laser è indicato nelle localizzazioni tracheo-bronchiali, mentre l'Argon laser è stato utilizzato in associazione a trattamenti fotodinamici, mediante agenti fotosensibilizzanti della famiglia delle ematoporfirine^{27 37}. Nella recente letteratura è riportato l'uso di nuovi strumenti chirurgici per l'exeresi dei papillomi: flash pump dye laser⁶, 585 nm pulsed dye laser²², coagulazione con argon plasma⁴, microdebrider²³.

Le aree laringee più semplicemente trattabili sono quelle sopraglottiche e la porzione anteriore delle corde vocali. Le sedi che invece pongono maggiori difficoltà sono quelle sottoglottiche e quelle tracheali. Nel trattamento di queste regioni deve essere instaurata una strategia che coniughi le necessità chirurgiche e quelle anestesiolgiche. Possono essere così adottate le tecniche di «jet ventilation», che però comportano un elevato rischio di propagazione distale del virus, le tecniche in respirazione spontanea, che causano dispersione di gas anestetici, e quelle di intubazione/estubazione («go apneic – laser on»), che però sono piuttosto indaginose ed implicano un maggior rischio.

Trattamenti adiuvanti

Circa il 10% dei pazienti necessita di trattamenti adiuvanti. I trattamenti complementari sono riservati ai pazienti con rapida e massiva evoluzione della malattia, che richiedano quattro o più procedure chirurgiche all'anno e/o mostrino una diffusione distale multipla.

L' **α -Interferone** è il trattamento adiuvante più frequentemente utilizzato. Il meccanismo d'azione ipotizzato è quello di un'immunomodulazione mediata dalla produzione di una protein-chinasi ed endonucleasi che inibiscono la sintesi delle proteine virali. Questi enzimi bloccano la replicazione di DNA ed RNA virale e rendono la membrana cellulare meno permeabile alla penetrazione dei virus. Attualmente è disponibile Interferone prodotto con la tecnica del DNA ricombinante, che si è dimostrato più sicuro ed efficace. Il trattamento con Interferone non sempre è ben tollerato. Gli effetti collaterali si possono dividere in reazioni acute (febbre, nausea, sintomatologia simil-influenzale) e reazioni croniche (ritardo della crescita nel bambino, danno epatico, leucopenia, alopecia, attacchi febbrili). Gli effetti collaterali di più frequente riscontro sono l'astenia, la cefalea, la febbricola e l'alopecia.

I protocolli di somministrazione variano secondo i diversi centri. Avidano et al.², in Florida, e Derkay et al.¹³, in Virginia, instaurano la terapia al dosaggio di 5 milioni di unità/m² di superficie corporea quotidianamente per 28 giorni, seguita dalla somministrazione trisettimanale, allo stesso dosaggio, per almeno 6 mesi, monitorando la funzionalità epatica (GOT, GPT) e l'emocromo. Nei casi che mostrano una buona risposta, ma manifestano la comparsa di effetti collaterali, il dosaggio può essere ridotto a 3 milioni di unità per m² trisettimanali.

La **terapia Fotodinamica (PDT)** nel trattamento della PRR è stata studiata da Shikowitz³⁷. Essa si basa sul trasferimento d'energia ad un farmaco fotosensibile. Il primo farmaco utilizzato è stato l'etere di diematoporfirina (DHE), dotato della capacità di concentrarsi maggiormente nelle lesioni papillomatose, rispetto ai tessuti normali circostanti. Dopo somministrazione endovena del farmaco (4,25 mg/kg), la fotoattivazione si ottiene con argon-pump dye laser, con risultati statisticamente significativi nei pazienti con le forme più gravi. La persistenza della fotosensibilizzazione per 2-8 settimane rappresenta l'inconveniente di questa terapia. È in fase di studio un nuovo farmaco fotosensibilizzante: l'm-tetra(idrossifenil)clorica, che ha dato buoni risultati nel trattamento dei tumori HPV-indotti nel coniglio, con minima fotosensibilizzazione. Sono in corso trials clinici che ne prevedono la somministra-

zione alla dose di 0,15 mg/kg in PRR dell'adulto: visti i risultati positivi, le sperimentazioni cliniche sono state estese alle forme infantili¹³.

Di recente utilizzo è l'**indolo-3-carbinolo (I3C)**. Questa sostanza si trova in alta concentrazione nei vegetali quali il cavolo, i broccoli, i cavolfiori. È un potente induttore del citocromo P₄₅₀ ed interviene nel metabolismo degli estrogeni. Questi, come si è già detto, sembrano intervenire nella patogenesi della PRR. Sono stati condotti studi clinici mediante l'utilizzo dell'I3C puro, come integratore dietetico, con buoni risultati^{8 34}. L'I3C puro sembra però perdere d'efficacia in presenza di antiacidi e/o anti H₂. Per ovviare a queste limitazioni, sono ora disponibili preparazioni di I3C in capsule (Indoplex). I dosaggi proposti sono di 200-400 mg nell'adulto e 100-200 mg nel bambino al disotto dei 25 kg di peso¹⁵.

Il **Ribavirin** è un farmaco antivirale, usato nella terapia delle polmoniti da virus sinciziale, che ha mostrato buona efficacia nella terapia delle forme di PRR grave dei bambini²¹.

Anche l'**Acyclovir** è stato utilizzato nel trattamento della PRR, con risultati clinici contrastanti. Ciò è legato al meccanismo d'azione nel farmaco, che non interferisce con il metabolismo dell'HPV. L'attività dell'acyclovir, infatti, dipende dalla presenza della timidina chinasi d'origine virale, proteina non codificata dall'HPV. I risultati favorevoli sono pertanto da ascrivere all'azione terapeutica dell'acyclovir nei confronti dei virus Herpes tipo 1, cytomegalovirus e virus di Epstein-Barr, in presenza di infezioni virali simultanee associate all'HPV^{29 39}. Soprattutto nell'adulto, le forme aggressive di PRR sono in realtà co-infezioni multivirali.

Altro farmaco antivirale di recente utilizzo nella terapia della PRR è il **Cidofovir**, già utilizzato nei pazienti HIV positivi, con retinite da cytomegalovirus. Questo farmaco va iniettato intralesionalmente, nel letto del papillomi, dopo l'asportazione con Laser^{30 38}.

STADIAZIONE E LINEE GUIDA

La PRR è una malattia non frequente e con un'amplissima variabilità clinica, che, una volta diagnosticata, richiederà di regola più trattamenti. Per l'insieme di tali caratteristiche è di fondamentale importanza uniformarsi nella definizione clinica dei singoli casi ed individuare linee guida nella gestione del paziente con PRR. A tal scopo negli USA è stato istituito un registro nazionale dei pazienti con PRR ed una vera e propria Task Force per lo studio della PRR del bambino (1995), che ha elaborato una cartella clinica per la uniforme valutazione dello stadio e della gravità della malattia (Tab. I)¹¹.

CASISTICA PERSONALE

Nel periodo compreso tra il 1987 e il 2000 sono stati trattati presso la nostra unità operativa 24 casi di papillomatosi multipla, tutti di nazionalità italiana.

Tab. I.Coltrera/Derkay staging and severity scheme ¹⁰.

Patient initials: _____ Date of surgery _____ Surgeon _____

Patient ID# _____ Institution _____

1. How long since the last papilloma surgery? ___ days ___ weeks ___ months
 ___ years ___ don't know
 ___ this is the child's first surgery

2. Counting today's surgery, how many papilloma surgeries in the past 12 months? _____

3. Describe the patient's voice today:
 normal ___(0) abnormal ___(1) aphonic ___(2)

4. Describe the patient's stridor today:
 absent ___(0) present with activity ___(1) present at rest ___(2)

5. Describe the urgency of today's intervention:
 scheduled ___(0) elective ___(1) urgent ___(2) emergent ___(3)

6. Describe today's level of respiratory distress:
 none ___(0) mild ___(1) mod ___(2) severe ___(3) extreme ___(4)

Total score of questions 3-6 = _____

FOR EACH SITE, SCORE AS: 0 = none, 1 = surface lesion, 2 = raised lesion, 3 = bulky lesion

Larynx

Epiglottis

Lingual surface _____ Laryngeal surface _____

Aryepiglottic folds: Right _____ Left _____

False vocal cords: Right _____ Left _____

True vocal cords: Right _____ Left _____

Arytenoids Right _____ Left _____

Anterior commissure Right _____ Left _____

Subglottis _____

Trachea

Upper one-third _____

Middle one-third _____

Lower one-third _____

Bronchi: Right _____ Left _____

Tracheotomy stoma _____

Other

Nose _____

Palate _____

Pharynx _____

Esophagus _____

Lungs _____

Other _____

Total score all sites: _____ Total clinical score: _____

Tab. II.

Casistica personale.

Pz	Età	Sesso	N° tot. interventi	N° massimo interventi/anno	Distanza tra 1° e ultimo trattamento (mesi)	Liberi da malattia da > 5 aa
1	6	F	6	5	13	sì
2	6	M	3	3	10	sì
3	6	M	4	4	6	
4	8	F	10	4	52	sì
5	16	F	12	4	101	
6	16	F	3	3	10	sì
7	18	F	1	1		sì
8	18	F	2	2	2	
9	25	F	2	2	3	
10	29	F	8	2	83	sì
11	31	M	17	2	130	
12	32	M	2	2	3	sì
13	38	F	2	2	2	sì
14	48	M	1	1		sì
15	49	M	2	2	11	sì
16	50	F	2	2	3	
17	51	M	1	1		sì
18	52	M	3	3	9	sì
19	58	M	1	1		sì
20	60	M	3	3	3	sì
21	61	F	18	5	106	
22	71	M	1	1		
23	77	F	2	1	72	
24	80	M	3	3	3	sì

La casistica è composta da 12 maschi e 12 femmine, di età compresa tra i 6 e gli 80 anni (mediana: 35 anni; media: 37,7 anni); 6 casi (25%) riguardano pazienti di età inferiore ai 17 anni.

In 2 casi (1 bambino e 1 adulto) vi era un interessamento anche tracheale.

Nessun paziente è stato sottoposto a tracheotomia. Tutti i casi sono stati trattati con laser CO₂ a una potenza di 4 W. Per 2 pazienti è stata associata una terapia adiuvante con α -interferone.

Il periodo di follow-up è compreso tra un minimo di 12 mesi e un massimo di 168 mesi.

5 pazienti sono stati sottoposti a una sola seduta di trattamento, mentre gli altri 19 (79%) hanno presentato almeno una recidiva, con un numero massimo, in una paziente adulta, di 17 recidive, sviluppatasi nell'arco di 9 anni. Complessivamente sono state trattate 85 recidive, con una media di 4,2 trattamenti per paziente. Per 18

pazienti (75%), tra cui tutti i casi di forme giovanili, è stato eseguito più di un intervento nel corso di uno stesso anno, fino a un massimo di 5 sedute.

All'ultimo controllo 15 su 24 pazienti (62,5%) sono risultati liberi da malattia da più di 5 anni; tra questi 6 (40%) presentavano una disfonia, classificata come lieve in 1 (6,6%), moderata in 4 (26,6%) e severa in 1 (6,6%).

In nessun caso si è osservata una trasformazione maligna delle lesioni, ma in 2 pazienti maschi adulti sono state riscontrate aree di displasia grave.

I dati relativi alla casistica sono riportati nella Tabella II.

CONCLUSIONI

La PRR è una malattia delle vie aereo-digestive superiori, con frequente diffusione a carico delle basse vie aeree. Rappresenta un quadro patologico impegnativo, soprattutto nel bambino. Lo scopo della terapia è quello di ottenere la remissione del quadro clinico, arrecando il minor danno iatrogeno cicatriziale alle vie aeree, soprattutto laringee. Nei casi più impegnativi il trattamento ottimale è quello multimodale. È un argomento di grande attualità scientifica, per la definizione delle modalità ottimali di controllo della trasmissione madre-figlio, di trattamento chirurgico ed adiuvante e per la realizzazione di vaccini anti HPV. I migliori risultati si possono ottenere dalla valutazione di ampie casistiche. Queste devono essere multicentriche e devono risultare dall'elaborazione di dati clinici omogenei.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Armstrong LR, Derkay CS, Reeves WC. *Initial results from the National Registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999;125:743-8.
- ² Avidano MA, Singleton GT. *Adjuvant drug strategies in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis*. Otolaryngol Head Neck Surg 1995;112:197-202.
- ³ Bauman NM, Smith RJ. *Recurrent papillomatosis*. Pediatric Clin North Am 1996;43:1385-401.
- ⁴ Bergler W, Honig M, Gotte K, Petroianu G, Hormann K. *Treatment of recurrent respiratory papillomatosis with argon plasma coagulation*. J Laryngol Otol 1997;111:381-4.
- ⁵ Bomholt A. *Juvenile Laryngeal papillomatosis*. Acta Otolaryngol (Stockh) 1988;105:367-71.
- ⁶ Bower CM, Wanen M, Flock S, Schaeffer R. *Flash pump by laser treatment of laryngeal papillomatosis*. Ann Otol Rhinol Laryngol 1998;107:1001-5.
- ⁷ Cohn AM, Kos JT, Taber LH, Adam E. *Recurring laryngeal papilloma*. Am J Otolaryngol 1981;2:129-34.
- ⁸ Coll DA, Rosen CA, Auburn K, Potsic WP, Bradlow HL. *Treatment of respiratory papillomatosis with indole-3-carbinol*. Am J Otolaryngol 1997;18:283-5.
- ⁹ Colquhoun-Flannery W, Carruth JA. *Diet modifies sex hormone metabolism: is this the way forward in recurrent respiratory papillomatosis and squamous carcinoma prophylaxis?* J Laryngol Otol 1995;109:873-5.
- ¹⁰ Cortesina G, Bussi M, Carlevato MT, Ferro S. *La terapia della papillomatosi laringea*. In: De Vincentiis M. *Chirurgia funzionale della laringe: stato attuale dell'arte*. Relazione Ufficiale LXXX Congresso Nazionale S.I.O. Pisa: Pacini ed. 1993.
- ¹¹ Derkay CS. *Task force on recurrent respiratory papillomas*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1995;121:1386-91.

- ¹² Derkay CS, Malis DJ, Zalzal G, Wiatracs DJ, Kashima H, Coltrera M. *A staging system for assessing severity of disease and response to therapy in recurrent respiratory papillomatosis*. Laryngoscope 1998;108:935-7.
- ¹³ Derkay CS. *Recurrent respiratory papillomatosis*. Laryngoscope 2001;111:57-69.
- ¹⁴ Erisen L, Fagan JJ, Myers EN. *Late recurrence of laryngeal papillomatosis*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1996;122:942-4.
- ¹⁵ François M. *Papillomatose laryngée*. Encycl Méd Chir Oto-rhino-laryngologie 20-705-A-10. Paris: Elsevier 2000.
- ¹⁶ Ingle RR, Setzen G, Koltai PJ, Monte D, Pastore J, Jennings TA. *p53 protein expression in benign lesions of the upper respiratory tract*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997;123:297-300.
- ¹⁷ Kashima H, Shah F, Lyles A. *Factors in juvenile onset and adult onset recurrent respiratory papillomas*. Laryngoscope 1992;102:9-13.
- ¹⁸ Lindeberg H, Elbrond O. *Laryngeal papillomas: the epidemiology in a Danish subpopulation. 1965-1984*. Clin Otolaryngol 1991;15:125-31.
- ¹⁹ Luzar B, Gale N, Kambic V, Poljak M, Zidar N, Vodovnik A. *Human Papillomavirus infection and expression of p53 and c-erbB protein in laryngeal papillomas*. Acta Otolaryngol (Suppl) 1997;527:120-4.
- ²⁰ Maran A, Amella CA, DiLorenzo TP, Auburn KJ, Taichman LB, Steinberg BM. *Human Papillomavirus type 11 transcripts are present at low abundance in latently infected respiratory tissues*. Virology 1995;212:285-94.
- ²¹ McGlennen RC, Adams GL, Lewis CM, Faras AJ, Ostrow RS. *Pilot trial of ribavirin for the treatment of laryngeal papillomatosis*. Head Neck 1993;15:504-12.
- ²² McMillan K, Shapshay SM, McGillian JA, Wang Z, Rebeiz E. *585 nm meter pulsed dye laser treatment of laryngeal papillomas: preliminary report*. Laryngoscope 1998;108:968-72.
- ²³ Meyer CM, Wilging P, Cotton R. *Use of a laryngeal microresector system*. Laryngoscope 1999;109:1165-6.
- ²⁴ Morgan AH, Zitsch RP. *Recurrent respiratory papillomatosis in children: a retrospective study of management and complications*. Ear Nose Throat J 1986;65:19-28.
- ²⁵ Motta G, Cavaliere M, Cantone E, Santoro F, Esposito E. *La papillomatosi*. In: Motta G. *Il laser a CO2 nella chirurgia endoscopica della laringe*. Relazione Ufficiale LXXXVIII Congresso Nazionale S.I.O. Pisa: Pacini ed. 2001.
- ²⁶ Mounts P, Shah KV, Kashima H. *Viral etiology of juvenile and adult onset squamous papilloma of the larynx*. Proc Nat Acad Sci USA 1982;79:5425-9.
- ²⁷ Mullooly VM, Abramson AL, Shikowitz MJ. *Dihematoporphrine ether induced photosensitivity in laryngeal papilloma patients*. Laser Surg Med 1990;10:349-56.
- ²⁸ Perkins JA, Inglis AF Jr, Richardson MA. *Iatrogenic airway stenosis with recurrent respiratory papillomatosis*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998;124:281-7.
- ²⁹ Pou AM, Rimell FL, Jordan JA. *Adult respiratory papillomatosis: human papillovirus type and viral coinfection as predictors of prognosis*. Ann Otol Rhinol Laryngol 1995;104:758-62.
- ³⁰ Pransky SM, Brewster DF, Magit AE, Kearns DB. *Clinical update on 10 children treated with intralesional cidofovir injections for severe recurrent respiratory papillomatosis*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000;126:1239-43.
- ³¹ Puranen M, Yliskoski M, Saarikoski S, Syrjanen K, Syrjanen S. *Vertical transmission of human Papillomavirus from infected mother to their newborn babies and persistence of virus in childhood*. Am J Obstet Gynecol 1996;174:694-9.
- ³² Quick CA, Faras A, Krzyzek R. *Etiology of laryngeal papillomatosis*. Laryngoscope 1978;88:1789-95.
- ³³ Rimell FL, Shoemaker DL, Pou AM, Jordan JA, Post JC, Ehrlich GD. *Pediatric respiratory papillomatosis: prognostic role of viral typing and cofactors*. Laryngoscope 1997;107:915-8.
- ³⁴ Rosen CA, Woodson GE, Thompson JW, Hengesteg AP, Bradlow HL. *Preliminary results of the use of indole-3-carbinole for recurrent respiratory papillomatosis*. Otolaryngol Head Neck Surg 1998;118:810-5.
- ³⁵ Shah K, Kashima H, Polk BF, Shah F, Asbbey H, Abramson A. *rarity of caesarean delivery in cases of juvenile onset respiratory papillomatosis*. Obstet Gynecol 1986;68:795-9.

- ³⁶ Shapiro AM, Rimmel FL, Shoemaker D, Pou A, Stool S. *Tracheotomy in children with juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis: the Children's Hospital of Pittsburgh experience*. Am Otol Rhinol Laryngol 1996;105:1-5.
- ³⁷ Shikowitz MJ, Abramson AL, Freeman K, Steinberg BM, Nouri. *Efficacy of DHE photodynamic therapy for respiratory papillomatosis: immediate and long term results*. Laryngoscope 1998;108:962-7.
- ³⁸ Snoeck R, Wellens W, Desloovere C. *Treatment of severe laryngeal papillomatosis with intraleSIONAL injections of Cidofovir*. J Med Virol 1998;54:219-25.
- ³⁹ Stanley JJ, Robinson RA, Post JC, Ehrlich GD, Smith RJH. *Viral coinfections in pediatric respiratory papillomatosis*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001 (in press).
- ⁴⁰ Tenti P, Zappatore R, Migliora P, Spinillo A, Belloni C, Carnevali L. *Perinatal transmission of human papilloma virus from gravidas with latent infections*. Obstet Gynecol 1999;93:475-9.
- ⁴¹ Tseng C, Liang C, Soong Y, Pao C. *Perinatal transmission of human Papillomavirus in infants: relationship between rate and mode of delivery*. Obstet Gynecol 1998;91:92-96.