

TENDINȚE NOI ÎN TRATAMENTUL PAPILOMATOZEI LARINGIENE INFANTILE

Susana Antalffy

Papilomatoza laringiană a fost descrisă ca entitate nozologică în anul 1880, sub denumirea foarte expresivă de „diathèse papillomateuse”. Încercările de tratament ale acestei boli datează cam din aceeași perioadă.

Cercetările referitoare la etiologie și terapie deși desfășurate timp de mulți decenii, nu au primit nici în prezent o rezolvare satisfăcătoare. Numeroasele ipoteze asupra etiologiei sînt reflectate în tot atît de numeroase și variate recomandări terapeutice. Metodele de tratament au parcurs toată gama modalităților posibile, convingînd în ultimă instanță asupra caracterului lor iluzoriu. În era etiologiei virotice, introducerea tratamentului cu antibiotice cu spectru larg și a terapiei imunologice nu au îmbogățit în mod considerabil arsenalul terapeutic (Cachin, Portman G.). Trebuie subliniat faptul că fiecare metodă de tratament prezintă anumite succese dar și mai numeroase eșecuri și că pînă în prezent nu s-a descoperit încă un tratament specific.

Menționăm că problemele terapeutice se pun diferit la adult și la copil. În lucrarea de față ne limităm numai la prezentarea tratamentului papilomatozei infantile. În tratamentul acestei boli trebuie avute în vedere următoarele considerente:

— Papilomatoza infantilă este o afecțiune cu prognostic benign „quo ad vitam” dar cu un prognostic grav privind modificările locale laringiene și dezvoltarea generală a copilului.

— Deși există păreri contradictorii (Bjork și Weber, 1956) referitoare la ameliorarea sau dispariția (involuția) spontană a papilomatozei în perioada pubertății, totuși majoritatea autorilor citează acest fapt.

Din aceste considerente se desprinde în mod firesc esența conduitei terapeutice acceptată în prezent, care se poate contura astfel:

— Să ne ferim de ori ce traumatizare a țesutului laringian (subiacent și învecinat) în cursul diferitelor intervenții, pentru a evita stenoza cicatricială consecutivă a laringelui, traheotomia, pierderea completă a vocii și inocularea papilomului pe mucoasa sănătoasă.

Multiplesle eforturi terapeutice se pot sintetiza în ultimă instanță, în patru modalități de bază:

- Tratamentul chirurgical,
- Tratamentul cu agenți fizici,
- Tratamentul medicamentos local și general,
- Tratamentul imunologic.

În cele ce urmează vom reda mai puțin detaliile tehnice ale diferitelor metode de tratament, ci mai mult principiile care stau la baza acestora, și valoarea lor practică.

Tratamentul chirurgical.

Tratamentul chirurgical a fost calificat la Congresul Internațional de Otolaringologie din 1957, ca o procedură de preferință, sub aspectul îndepărtării periodice a papilomului. Intervenția chirurgicală corespunzătoare trebuie să se rezume la ablația papilomului cu pensa, prin laringoscopie directă la copil (și prin cea indirectă la adult). În vederea menajării mucoasei de traumatisme (Szpunar), nu trebuie forțată o îndepărtare (curățire) totală, cu atît mai mult cu cît această intervenție relativ simplă poate fi repetată după necesitate, și nici ablațiile largi nu previn în mai mare măsură recidivele (Canuyt). Marele avantaj al acestei metode

constă în restabilirea și asigurarea respirației cu păstrarea integrității laringelui. Între inconveniente, amintim spasmul și edemul postoperator, sîngerarea intraoperatorie — care reduce vizibilitatea și în urma eventualelor leziuni ale mucoasei cicatrizare și diseminări. Toate aceste inconveniente pot fi evitate printr-o tehnică adecuată (*Woodman*).

De *Sanson* și *Moulounguet* (1950) recomandă traheotomia în vederea punerii în repaus a laringelui, fără îndepărtarea chirurgicală a papilomului; autorii semnalează obținerea unor efecte favorabile prin această metodă. Totuși alții consideră că repausul vocal astfel obținut nu joacă nici un rol activ, permițînd numai așteptarea vindecării spontane și evitarea accidentelor de asfixie. Numeroasele inconveniente ale acestei metode (complicații bronho-pulmonare, extinderea papilomului în jurul canulei sau în bronhii, instalarea unei stenoze laringo-traheale, insuficiența dezvoltării somatice a laringelui pus în repaus, cu răsunet asupra dezvoltării generale a copilului) fac ca ea să fie rezervată în primul rînd cazurilor de urgență.

Tirotomia permite o ablație completă a papiloamelor, cu rezultate mai bune la adult, decît la copil. Părerile privind executarea acestei operații în copilărie sînt diferite. *Chavanne* recomandă tirotomia și la copii în cazul unei papilomatoze extinse, pe cînd *Leroux-Robert*, luînd în considerare efectele nedorite ale tirotomiei deschide laringele numai după pubertate, dacă papilomul nu s-a vindecat spontan. Nici această intervenție nu scutește bolnavul de recidive.

Laringostomia propagată larg încă în 1956 de *Villar* este complet abandonată în prezent, dovedindu-se o metodă mutilantă.

Tratamentul cu agenți fizici

Tratamentul cu agenți fizici, în formele lui clasice ca radioterapia, radium terapia, electro- și diatermocoagularea, a fost preconizat într-o anumită perioadă. Cunoscîndu-se însă consecințele lor nefavorabile, aceste metode sînt eliminate din arsenalul terapeutic modern al papilomatozei. În locul acestora, în concordanță cu dezvoltarea tehnicii contemporane, au fost introduse crioterapia și tratamentul cu ultrasunete.

În privința tratamentului actinic, în decursul anilor s-au confruntat diferitele opinii. Unii (*Huizinga* și *Land*, *Limmer* etc.) au recomandat tratamentul cu raze X, chiar și la vîrstele cele mai fragede, pe cînd alții (*Biermayer*, *Ey* și *Vogel*, *Schwab*, *Seiffert*) recomandă abținerea de la acest tratament, mai ales în cazul unor doze tumorale. Țesutul papilomatos reacționează numai la doze foarte mari de raze X (*Birmeyer*), iar după unii (*Lemaitre*) papilomul este în principiu radiorezistent, fiind înalt diferențiat și keratinizat. Astfel, lipsesc bazele biologice ale acestui tratament. Multe observații se referă la faptul că radioterapia n-a determinat nici regresivitatea leziunilor și nici prevenirea recidivelor. Sînt însă cunoscute și lucrări relativ recente, care indică radioterapia în stadiul activ al bolii, neluînd în seamă numeroasele consecințe grave ale iradiației ca: pericondrita și necroza cartilajinoasă actinică (*Salinger*), posibilitatea unei degenerări maligne a papilomului infantil și eventual apariția unui carcinom tiroidian la 5—10 ani după iradiere (*Rabbett*). Este semnificativă observația lui *Simpson* și *Hempelmann*, după care în cazurile malignizării papilomului, doza de iradiere administrată, a fost de obicei chiar mai mică, decît cea considerată a fi carcinogenă.

Între metodele fizice de tratament au figurat și electro- și diatermocoagularea (*Bourdial*). Însă cu rezultate îndoielnice.

Agenții fizici care deschid noi perspective în tratamentul papilomatozei laringiene infantile, sînt frigid, respectiv congelarea (crioterapia) și ultrasunetul (tratamentul cu ultrasunete). Avantajele acestor metode constau în menajarea țesuturilor laringiene și absența unor efecte generale asupra organismului. Superioritatea lor pare să se afirme și prin rezultate de durată, deși de la aplicarea lor n-a trecut încă mult timp, care să permită o apreciere obiectivă.

Lemariy și Muler, Marres în 1960. Palva și Meurman, Schultz în 1962, au tratat bolnavi prin congelarea locală a papilomului, folosind ca mediu de răcire nitrogen sau oxigen lichid, de obicei după ablația endoscopică a neoformațiilor (Schlappi).

Oxigenul lichid, avînd temperatura de $-195,8^{\circ}$ este păstrat într-un vas Dewar. În acest lichid se răcesc fire de sîrmă de cupru, a căror virf, folosit pentru congelare, va fi îndoit în funcție de condițiile locale.

Partizanii acestei metode relatează, despre scăderea în volum a papilomului astfel congelat, chiar după prima ședință, iar o serie mai îndelungată de tratamente permite evitarea traheotomiei.

Abia de 5 ani. Birck și Manhart (1963) au introdus tratamentul cu ultrasunet al papilomatozei laringiene infantile. Din toate observațiile privind biologia efectelor aplicării ultrasunetului, rezultă că acesta produce necrobioza țesuturilor (Dominok, Preibisch-Effenberger), fapt care stă la baza aplicării medicale al acestui agent fizic. Sînt interesante publicările lui Newton și Kissel (1953) privind influența distructivă a ultrasunetului asupra virusului mozaicului de tutun. Avînd în vedere confirmarea tot mai concludentă a etiologiei virotice a papilomului laringian infantil și analogia acestuia cu verucile cutanate, confirmate ca fiind tot de origină virotică, studierea de către Kemp în 1953 a efectului ultrasunetului asupra verucilor cutanate a permis mai tîrziu justificarea folosirii ultrasunetului în tratamentul papilomatozei. Tratamentul cu ultrasunete a fost aplicat inițial transcutanat (aplicare externă — Birck —) folosind un cap de emisie cu diametrul de 7 sau 2,5 cm² în care condiții temperatura locală n-a crescut decît cu $+2^{\circ}$ C. Metoda a fost perfecționată de Preibisch-Effenberger care, prin construirea unui dispozitiv special a putut aplica capul de emisie direct pe papilom (endolaringian). Acest cap de emisie are un diametru de 6 mm cu o capacitate de 5 W pe cm², o ședință durînd 6 minute (generatorul de ultrasunete este un aparat TuR US 5). Preibisch-Effenberger a constatat în urma tratamentului absența recidivelor pe o perioadă de un an (timp care a trecut pînă la publicarea observațiilor). După dînsul efectele ultrasunetului ar fi următoarele: 1. Necroza totală și exclusivă a țesutului papilomatos. 2. Distrugerea virusurilor.

Dominok și colab. au controlat histologic și ultramicroscopic modificările papilomului survenite în urma acțiunii ultrasunetului, constatînd leziuni nucleare la nivelul epiteliului (vacuolizare, cariopicnoză și cariorexis, distrugerea membranelor celulare și a tonofibrilelor, dispariția substanțelor PAS pozitive din straturile superioare ale epiteliului, ultramicroscopia punînd în evidență în plus și modificările aparatului mitocondrial). Leziunile histologice au un caracter ireversibil. Pe lîngă laturile pozitive (accesibilitate, tratament sub control vizual, lipsa unor complicații tardive, scutirea de recidive cît și rezultate locale imediate surprinzătoare), singurul inconvenient este un edem laringian trecător, care uneori poate să apară și cu 5—10 zile după tratament, corespunzător eliminării țesuturilor necrozate.

Tratamentul medicamentos local și general.

În cursul multiplelor încercări de tratament, au fost experimentate și numeroase substanțe medicamentoase cu aplicare locală și generală.

Tratamentul local se folosește fie ca o completare a actului chirurgical, cu scopul de a evita recidivele (clorură de zinc, acid cromic, acid nitric, acid salicilic, formol și alcool absolut, ultimul recomandat de Leroux-Robert), fie ca un tratament autonom. Substanțele enumerate au un efect de coagulare chimică, însă sînt în tratamentul papilomatozei laringiene infantile fără rezultate semnificative, din care cauză aparțin trecutului.

De cînd Hollinguorth și colab. (1950) au informat despre rezultatele satisfăcătoare ale tratamentului local al papilomatozei cu podofilină, această substanță este folosită larg. În această direcție rezultate favorabile menționează Dabrowski, Deroyr Ey și Schwab precum și Villar. Podofilina (substanță de origină vegetală

cuprinzînd podofilotoxina și peltatina) prezintă pe de o parte o acțiune antimitotică (mitoclastică), oprind mitozele în metafază, atît în țesuturile normale, cît și în cele canceroase, iar pe de altă parte au și o acțiune citostatică. *Jakobi* arată că în cazul papilomului laringian, podofilina determină distrugerea celulelor epiteliale în proliferare și a celor în mitoză ducînd și la hialinizarea capilarelor de la nivelul corio-lului vasculo-conjunctiv. Tulburarea de circulație astfel instalată scade metabolismul local, reducînd intensitatea procesului de creștere (*Lebedeva, Standish, Tsukanova*). *Garret* semnalează însă, ca rezultat al unor experiențe pe animale și acțiunea cancerigenă paradoxală a podofilinei.

Acțiunea citostatică a podofilinei se poate obține numai în urma unui contact prelungit cu țesutul tratat, dificil de realizat la nivelul laringelui. În cursul tratamentului trebuie avut în vedere pericolul apariției unui edem laringian (*Greiner*).

Pe baza ipotezei că după un tratament cu estrogeni, mucoasa laringiană a copilului (epiteliu imatur) se va asemăna cu cea a adultului (epiteliu matur). *Celestino, Loebell, Szpunar, Zalin* și alții au instituit un *tratament local hormonal*: prin pulverizare *Broyles* (1940), prin badijonări *Zalin* (1948); injecții locale *Szpunar*; în formă de aerosoli *Brunetti*, cu administrarea generală concomitentă. Trebuie menționat că acest tratament general nu este admis sub vîrsta de 10 ani. În favoarea tratamentului hormonal pledează acele observații care arată că în timpul sarcinii papilomul poate regresa, reapărînd după sarcină. De asemenea, involuția papilomatozelor în perioada pubertății, se explică prin faptul că epiteliul laringian maturizat formează o barieră față de activitatea virotică (*Zalin* citat de *Birck*). Ca și toate celelalte metode de tratament, hormonoterapia are adepții și adversarii săi (*Kohlmoos*).

Arsenalul *tratamentului medicamentos general* este deosebit de bogat. S-au încercat metionina, colhicina, iodul, oxiferoscorbina sodică, vitamina A și corticosteroidii, dar fără rezultate remarcabile sau constante. O perioadă foarte îndelungată în acest capitol a dominat administrarea *magneziei calcinate* (*Claoue, Kohlmoos, Przymanowski*) care, din cînd în cînd mai reapare în tratamentul papilomatozei infantile. *Smutneva* prezintă rezultatele tratamentului cu un *preparat de rostopască* (extras de *Chelidonium majus*), asociat cu ablații repetate (*Păunescu*).

Tinctura de tuia, medicament folosit în dermatologie pentru tratamentul vechilor cutanate, a fost aplicată și în tratamentul papilomatozei (*Villar*).

Concomitent cu încetățănirea convingerilor asupra etiologiei virotice a papilomatozei laringiene infantile, s-a lărgit considerabil instituirea unui tratament cu *antibiotice de spectru larg*. Acesta a generat mari speranțe, iar publicațiile care relatează despre vindecări, sînt nenumărate. *Holinger* a obținut rezultate promițătoare cu aureomicină, iar *Bradburn* cu tetracilină, administrate în doze de (50 mg/Kgcorp) timp de 14—86 zile. *Green, Major, Soboczinsky, Bablik* se pronunță de asemenea în favoarea acestui tratament. În urma căruia s-a observat o retrocedare incontestabilă a papiloamelor, menținută în majoritatea cazurilor și după întreruperea tratamentului (*Vendég*). În marea majoritate a cazurilor publicate, aureomicina a fost administrată în completarea actului chirurgical. Deci, în concluzie, aceste rezultate trebuie considerate ca incerte, dar suficient de încurajatoare, pentru a urma și această cale, mai ales prin asocierea și cu alte metode.

Din 1952 Clinica O.R.L. Cluj, în frunte cu profesorul Gh. Popovici a căutat noi căi, prin care s-ar putea modifica reactivitatea organismului față de boala papilomatoasă. În acest scop s-a întrebuițat extractul purificat de placentă proaspătă.

Extractul de placentă are o acțiune vasoconstrictoare prelungită. În consecință în primele săptămîni ale tratamentului se observă modificări distrofice la nivelul papilomului și inhibiția edematoasă a stromei. Mai tîrziu apar fenomenele de regresie, adică o atrofie globală, care corespunde procesului de atrofie fiziologică a țesutului epitelial pavimentos. Totodată se ameliorează și starea generală a copilului.

Din 25 de copii tratați cu această metodă timp de 6 săptămîni, la 19 papiloamele au retrocedat. Prin fortificarea organismului se întrerupe și ciclul patologic al bolii.

Tot cu scopul de a influența reactivitatea organismului copilului suferind de papilomatoză laringiană infantilă, *Velikorusova* folosește *novocaina* 1% administrată, l. v. La baza acestui tratament stă faptul cunoscut, că sistemul nervos central are un rol important în dezvoltarea și creșterea tumorilor. S-a constatat că *novocaina* favorizează dispariția papiloamelor mai ales în stadiul incipient al afecțiunii.

Tratamentul imunologic.

Ca o consecință firească a eforturilor depuse în vederea confirmării prin metode obiective (ultramicroscopice și serologice) a etiologiei virotice a papilomatozei laringiene infantile, au apărut simultan și încercările privind realizarea condițiilor teoretice și tehnice, necesare instituirii unui tratament imunologic.

Asemănarea papilomului laringian infantil cu boala papilomatoasă bucală a bovinelor, a constituit baza realizării acestui tratament. Investigații demne de încredere au arătat *valoarea vaccinului de verucă bovină* în tratamentul papilomatozei laringiene la om. Această eficacitate se datorește unei reacții imunologice. *Moffitt și Irvine jr.* raportează despre oprirea în creștere a papilomului laringian, la bolnavii tratați cu acest vaccin, mai ales la copii, însă după întreruperea tratamentului au apărut recidive.

Problema prezintă o asemenea importanță practică, încît unele firme farmaceutice, ca de exemplu *ABBOT LABORATOIRES* din S.U.A. au întreprins în laboratoarele lor investigații în acest domeniu. Astfel *Shipkowitz* colaborator al firmei amintite a putut stabili că autovaccinul (de papilom laringian) este mult mai eficient decît stock- vaccinul (de papilom). *Holinger* relatează despre rezultate identice deocamdată însă tratamentul imunologic n-a depășit faza experimentală.



Pentru a demonstra efectele inconstante ale diferitelor metode de tratament, doresc să prezint în cele ce urmează două cazuri de papilomatoză laringiană infantilă, care au dat un răspuns complet diferit la tratamentul aplicat.

Cazul nr. 1: Fetița B. I. în vîrstă de 6 ani, slab dezvoltată, este adusă la Clinica O.R.L. din Tîrgu-Mureș, la 13. IV. 1966 în stare de asfixie iminentă. Pînă în momentul internării n-a fost tratată, deși răgușeala ei progresivă datează de peste un an, în ultimul timp apărînd și tulburări respiratorii. La examenul laringoscopic, se pun în evidență mai multe formațiuni papilomatoase-burjonante, care ocupă întreg vestibulul laringian, acoperind în totalitate și corzile vocale, obstruind astfel orificiul glotic. Se efectuează o traheotomie de urgență, în vederea asigurării respirației. În următoarele luni, am încercat de repetate ori, prin metode chirurgicale pe cale indirectă și directă, curățirea laringelui de țesutul papilomatos. Fiecare ablație a fost urmată însă în scurt timp de o recidivă importantă. Mai tîrziu, la tratamentul chirurgical s-a asociat administrarea de aureomicină per os, timp de 14—18 zile, repetînd aceasta de mai multe ori. În urma acestui tratament țesutul papilomatos prezintă o oarecare oprire a creșterii intensive, fără însă o regresie semnificativă. Cu toate eforturile terapeutice multilaterale nu am putut ajunge timp de 10 luni la un moment favorabil decanulării. Starea generală a copilului, și așa cu rezistența scăzută, a fost agravată prin episoade frecvente bronhopulmonare. Bolnava rămîne o canulară, nemalevenind la clinică.

Cazul nr. 2: Fetița I. A. în vîrstă de 8 ani, a fost internată la Clinica O.R.L. din Tîrgu-Mureș, la 13. V. 1967 cu papilomatoză laringiană. Boala a debutat cu trei ani în urmă cu răgușeală, iar de 2 ani este traheotomizată. În cursul acestei perioade a primit în repetate rînduri un tratament cu aureomicină, tetraciclină și cortizon. Copilul nu a fost prezentat periodic la control sau tratament, iar la internare starea era următoarea: vestibulul laringian, în special în partea dreaptă și posterioară, este plin cu țesut papilomatos, acoperind în timpul fonației și coarda

vocală stîngă. Tratatamentul introdus a constat mai întîi dintr-o roborare, apoi la 26. VI. 1967 s-a efectuat ablația papilomului (în anestezie generală cu barbiturat-curarină) urmată de badijonări repetate cu o soluție alcoolică de podofilină 20% și administrarea de aureomicină. În urma acestui tratament s-a putut constata o dispariție aproape completă a papilomului, rămîind numai cîteva mici neregularități plate la nivelul mucoasei benzii ventriculare drepte.

Cele două cazuri prezentate vin să întărească observația bine cunoscută de laringologi, după care sînt papiloame laringiene infantile care se vindecă ușor, reacționînd bine la unele din tratamentele multiple instituite, pînă cînd altele rămîn refractare, recidivînd interminabil.

În Clinica O.R.L. din Tîrgu-Mureș, în tratamentul papilomatozei laringiene infantile adoptăm următoarea conduită terapeutică:

— În cazul obstrucției laringiene acute, efectuăm o intervenție de urgență care se rezumă numai la ablația acelor părți ale papilomului care este absolut necesară în vederea asigurării respirației.

— În conformitate cu evoluția stării generale a copilului, reintervenim la 2—3 zile după prima ablație extirpînd părțile restante ale papilomului (în anestezie generală sau locală).

— Evităm traheotomia, prin toate mijloacele la dispoziție. Această intervenție va fi executată numai atunci, cînd celelalte măsuri terapeutice s-au dovedit ineficace și cînd viața bolnavului este în pericol din cauza asfixiei; după traheotomie se va acorda o grijă specială prevenirii complicațiilor bronho-pulmonare și decanularea va fi efectuată cît de curînd posibil.

— Nu folosim cauterizările, evităm cu stricteteț terapia actinică sub ori ce formă și ne abținem și de la laringostomie, în vederea păstrării integrității laringelui.

— Tratatamentul nostru constă în general din ablația cu pensa a țesutului papilomatos, efectuată cu mare prudență. Intervenția chirurgicală se asociază în continuare cu badijonări cu podofilină sau cu estrogen și administrarea de aureomicină timp mai îndelungat și în repetate rînduri, iar starea generală a organismului se încearcă a se îmbunătăți printr-un tratament roborant.

Orice reflecție pe marginea problemelor ridicate de tratamentul papilomatozei infantile, prin forța faptelor, va fi în perfectă consonanță cu cuvintele pline de înțelepciune și oarecare scepticism ale marelui laringolog *Chevalier Jackson* care spune: „Dacă nu putem influența această boală ciclică, să ne reținem cel puțin de la orice gest nociv, pentru a putea ajunge cu minimum de distrugereri la perioada vindecării spontane“.

Sosit la redacție: 14. mai 1968.