

Papillomatosi della laringe negli adulti

L. Slaim, F. Rubin, P. Bonfils, O. Laccourreye

La papillomatosi laringea o papillomatosi respiratoria recidivante (PRR) è caratterizzata dallo sviluppo di lesioni proliferative esofitiche, dei papillomi, a livello della mucosa delle vie aeree. L'human papillomavirus (HPV) è stato riconosciuto come l'agente causale, e i tipi più frequentemente coinvolti sono i tipi 6 e 11. Gli HPV di tipo 11 appaiono associati a forme di maggiore gravità rispetto ai tipi 6. Quando le lesioni papillomatosi sono localizzate prevalentemente a livello del piano glottico, la disfonia con raucedine è in prima linea tra i sintomi della PRR nell'adulto. L'incidenza dell'estensione extralaringea dei papillomi respiratori è stimata pari al 16%. La prognosi vitale può essere in forse in caso di ostruzione delle vie aeree o di degenerazione maligna dei papillomi. Il tasso di displasia è mal valutato nella papillomatosi. A tutt'oggi, non esiste un trattamento curativo che permetta una guarigione della PRR e nessuna modalità terapeutica da sola ha dimostrato un'efficacia costante nell'eradicazione delle lesioni di PRR. Il trattamento chirurgico consiste in un'exeresi delle lesioni papillomatosi che permette una disostruzione laringea e il mantenimento o il ripristino della voce. Talvolta, viene associato un trattamento adiuvante.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tutti i diritti riservati.

Parole chiave: Papillomatosi laringea; Papillomatosi respiratoria recidivante; Adulto; Tumore benigno; Papillomavirus umano

Struttura dell'articolo

■ Introduzione	1
■ Epidemiologia	1
■ Virologia	1
■ Anatomia patologica	2
■ Semeiologia	2
■ Gravità ed evoluzione nell'adulto	3
■ Terapia	3
Trattamento chirurgico	3
Trattamenti adiuvanti non chirurgici	3
Future possibilità terapeutiche	4

■ Introduzione

La papillomatosi laringea o papillomatosi respiratoria recidivante (PRR) è caratterizzata dallo sviluppo di lesioni proliferative esofitiche benigne, i papillomi, a livello della mucosa delle vie aeree [1]. Esistono due forme cliniche: devono essere distinte la forma giovanile, che non rientra in questo articolo dell'*Encyclopédie médicochirurgicale*, e la forma dell'adulto. Un'etiologia virale è stata ipotizzata per la prima volta nel 1923 da Ullmann, ma solo con l'avvento della genetica molecolare negli anni '90 l'*human papillomavirus* (HPV) è stato riconosciuto come l'agente causale, con i tipi 6 e 11 più frequentemente implicati [2]. I papillomi sono tumori benigni che possono indurre un

significativo disagio funzionale nell'adulto, in particolare una disfonia per il coinvolgimento del piano glottico. La prognosi vitale può essere messa in forse in caso di ostruzione delle vie aeree o di degenerazione maligna che, con il mantenimento della migliore funzione vocale possibile, sono i due punti chiave del trattamento.

■ Epidemiologia

La papillomatosi laringea è una malattia presente in tutto il mondo senza una predominanza etnica [3]. L'incidenza e la prevalenza della PRR sono poco conosciute. Uno studio condotto negli Stati Uniti nel 1995 dalla RRP Task Force stima l'incidenza della PRR pari a 1,8 per 100 000 adulti [4]. Questi valori sono paragonabili a quelli pubblicati in uno studio danese, ossia un'incidenza di 3,94 per 100 000 adulti [5]. Attualmente non esistono dati epidemiologici in Francia. La PRR può iniziare nell'infanzia o nell'età adulta. Può colpire i pazienti a qualsiasi età, con estremi pubblicati di un giorno di vita per il più giovane e di 84 anni per il più anziano dei pazienti [4]. Nella forma adulta, il picco di incidenza è compreso tra 20 e 40 anni, con una leggera predominanza maschile [6].

■ Virologia

Fino agli anni '90, l'HPV era stato sospettato, ma non confermato, come agente causale della PRR. Questa incertezza era dovuta all'impossibilità di coltura in vitro del virus e all'insuccesso

nell'isolare in modo costante le particelle virali nelle lesioni papillomatose in microscopia elettronica o con anticorpi anti-HPV. Con l'avvento delle sonde molecolari, è stato possibile identificare l'acido desossiribonucleico (DNA) dell'HPV in tutti i papillomi studiati. L'HPV è un virus capsulato senza involucro, epiteliotropo, appartenente alla famiglia delle *Papoviridae*. Esiste un centinaio di tipi virali differenti identificati sulla base di omologie nel codice genetico. Il genoma dell'HPV consiste in una molecola di DNA a doppio filamento di 7 900 coppie di basi, di cui un solo filamento è codificante. Gli HPV possono essere raggruppati in HPV a basso rischio oncogeno (tipi 6, 11, 42-44 e 53, per esempio) o ad alto rischio oncogeno (tipi 16, 18, 31 e 33, per esempio). La principale differenza tra le categorie di virus è la capacità di integrazione nella cellula ospite, caratteristica essenziale degli HPV ad alto rischio. All'interno dei papillomi delle vie respiratorie, gli HPV di tipo 6 e 11 sono quelli più frequentemente identificati e sono, talvolta, associati [7].

La modalità di trasmissione della PRR non è ancora perfettamente chiarita. Nel bambino, è stata documentata una trasmissione durante il parto attraverso le vie naturali infette o in utero [8]. Nell'adulto, sono plausibili due vie di trasmissione dell'infezione da HPV alla laringe. La prima è la trasmissione alla nascita con riattivazione dell'infezione da HPV e comparsa delle lesioni in età adulta. La seconda via di trasmissione possibile è attraverso il contatto sessuale. Ruiz et al., in uno studio su 48 pazienti affetti da PRR e su 73 pazienti controllo, hanno notato una correlazione tra la comparsa della PRR in età adulta e l'elevato numero di partner sessuali vaginali/analici nel corso della vita. Non hanno osservato alcuna differenza con il numero di partner sessuali orogenitali [9]. Tuttavia, sono necessari studi su casistiche più grandi per determinare quali pratiche sessuali siano specificamente associate alla PRR dell'adulto.

L'HPV infetta le cellule staminali dello strato basale della mucosa. Dopo l'infezione di queste cellule, il DNA virale può essere espresso attivamente o rimanere latente; la mucosa resta, allora, clinicamente e istologicamente normale. Per produrre delle proteine virali o per la replicazione virale, il DNA virale riattiva i geni dell'ospite. Il genoma dell'HPV è costituito da tre regioni, una regione regolatrice e due regioni nominate in base alla fase dell'infezione in cui sono espresse: le regioni precoce (E per *early*) e tardiva (L per *late*). I geni della regione E sono coinvolti nella replicazione virale e sono potenzialmente cancerogeni secondo il tipo di HPV [10]. I geni della regione L, dal canto loro, partecipano alla codifica delle proteine strutturali del virus.

L'induzione di una proliferazione cellulare è una proprietà importante dell'HPV. Tuttavia, il suo meccanismo d'azione non è chiaramente compreso. Lo studio dell'interazione tra i prodotti genici virali e le proteine cellulari permette di ipotizzare alcune possibilità. In effetti, i prodotti genici della regione E legano e inattivano alcune proteine intracellulari soppressori tumorali. L'HPV è anche in grado di attivare i recettori dei fattori di crescita epiteliale (*epidermal growth factor* [EGF]); questi fattori sono associati alla proliferazione delle cellule epiteliali [11]. Istologicamente, la proliferazione mucosa dell'HPV si manifesta con lesioni verrucose multiple con un centro fibrovascolare ricoperto da un epitelio squamoso stratificato. L'epitelio ciliato è sede di una metaplasia squamosa quando esposto a traumi ripetuti; è, allora, sostituito da un epitelio non ciliato con la comparsa di una giunzione tra il rivestimento di tipo respiratorio e squamoso. La PRR ritarda la maturazione dell'epitelio, causando un ispessimento dello strato delle cellule basali e la comparsa di cellule nucleate a livello degli strati superficiali. Ciò sarebbe in parte dovuto all'interazione tra i prodotti genici dell'HPV e la via dei recettori EGF. Sebbene le cellule infettate da HPV non si dividano rapidamente, vi è un aumento sproporzionato del numero di cellule basali che si moltiplicano, cosicché la massa del papilloma aumenta rapidamente.

L'evoluzione della PRR è imprevedibile. Alcuni pazienti sono in remissione fin dal primo trattamento, mentre, per altri, la papillomatosi progredisce. Durante la fase di latenza virale, l'acido ribonucleico (RNA) virale è espresso pochissimo. Tuttavia, il DNA dell'HPV può essere rilevato all'interno di una mucosa di aspetto normale in pazienti in remissione [12-14]. Stimoli non identificati riattivano il virus e inducono la nuova espressione clinica. Il sistema immunitario dell'ospite svolge un ruolo importante nella

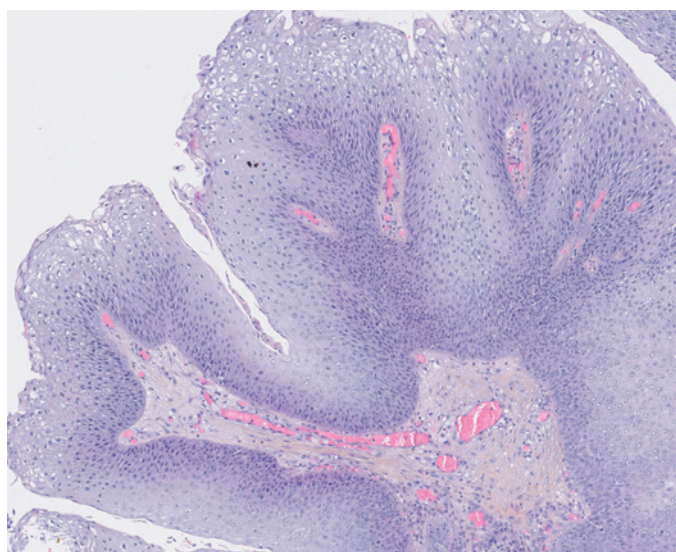


Figura 1. Aspetto istologico di un papilloma malpighiano della corda vocale.

patogenesi delle lesioni indotte da HPV. Le risposte immunitarie umorale e cellulare sono compromesse e il profilo di immunocompetenza del paziente è probabilmente legato all'espressione clinica della malattia. Bonagura et al. hanno osservato che la risposta immunitaria adattativa nella PRR è chiaramente polarizzata verso un fenotipo TH2-like/T-regolatore. Essi osservano in particolare una sovraespressione delle cellule T CD4+ che esprimono IL-4 (interleuchina-4) nel sangue dei pazienti con PRR e che i papillomi che contengono soprattutto cellule T esprimono prevalentemente citochine TH2-like, mentre quelli che contengono poche cellule T esprimono un repertorio di citochine più equilibrato TH1-like/T-regolatore. Essi hanno anche dimostrato che la proteina precoce E6 di HPV-11 può sopprimere l'alloreattività delle cellule T. Hanno, inoltre, dimostrato che esiste un arricchimento di cellule di Langerhans nei papillomi, il che potrebbe dirigere la risposta immunitaria locale. Hanno anche dimostrato che la citolisi NK specifica-HLA 1 è difettosa nei pazienti affetti da PRR [15]. Sono necessarie ulteriori indagini per comprendere come la risposta immunitaria innata all'HPV polarizzi le risposte adattative con le cellule T verso una clearance inefficace del virus HPV nei tessuti respiratori. Per guarire la PRR, sarebbe necessario modulare la risposta dell'ospite al virus ed eliminare l'infezione latente.

■ Anatomia patologica

Istologicamente, la proliferazione del tumore è costituita da assi connettivovascolari rivestiti da un epitelio di tipo malpighiano, ben differenziato e iperplastico (Fig. 1) [16]. I papillomi della laringe possono essere ricoperti da uno strato corneo (ipercheratosi), mentre, allo stato normale, la mucosa laringea ne è priva. Le cellule sono regolari, le mitosi rare e disperse, lo strato basale è intatto o iperplastico e il corion non è invaso. Sono, a volte, presenti atipie cellulari, tanto più numerose quanto più la malattia è estesa e di evoluzione più grave. Studi di immunoistochimica hanno consentito di identificare forti concentrazioni di recettori del fattore di crescita epiteliale sulle cellule colpite, così come tassi elevati di proteina p53. Del DNA virale dell'HPV può essere identificato nelle lesioni, ma anche nella mucosa circostante [17]. È, viceversa, eccezionale trovare particelle virali.

■ Semeiologia

L'esame clinico in nasofibroscopia con ottica rigida e/o specchio laringeo, completato da un'endoscopia laringea e tracheale per valutare con precisione lo stato di tutti i siti anatomici,

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8805873>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8805873>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)