

Recurrent Croup Attack in a Child with Laryngeal Papillomatosis and Review of the Literature

Tekrarlayan Krup Atakları Olan Çocukta Laringeal Papillomatosis ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Aysel Vehapoğlu Türkmen¹, Mustafa Atilla Nursoy², Elad Azizli³

¹İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Alerji Bölümü, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Bölümü, İstanbul, Türkiye

Abstract

Croup, a common condition and associated with pathological conditions in childhood, may indicate the presence of disease recurrence. Gastroesophageal reflux disease and allergic sensitization in children with recurrent croup are conditions that first come to mind. Hoarseness is a rare symptom in the pediatric age group. In this study we report the case of a three-year-old girl with laryngeal papillomatosis who had suffered from chronic hoarseness since eight months of age and had croup attack four times since one year of age. Laryngeal papillomatosis is the most common benign neoplasm of the larynx among children and the second most frequent cause of childhood hoarseness. After changes in voice, stridor is the second common symptom, first inspiratory and then biphasic. This disease may affect individuals across all age groups and show a diverse clinical course. Chronic cough, recurrent pneumonia, failure to thrive, dyspnea, dysphagia and acute respiratory distress are less common presenting symptoms. These patients are often misdiagnosed as having asthma, croup, allergies, vocal nodules or bronchitis. If there is chronic hoarseness and changing quality of voice in a history of any child presenting with recurrent croup or asthma-like symptoms, referral to an otolaryngologist should be considered with a view to laryngoscopy. (*J Pediatr Inf 2013; 7: 170-3*)

Key words: Recurrent croup, hoarseness, laryngeal papillomatosis, childhood

Özet

Krup, çocukluk yaş grubunda sık görülen ve eşlik eden patolojik durumların varlığında tekrarlama özelliği gösterebilen bir hastalıktır. Tekrarlayan kruplu hastalarda gastroözefagial reflü (GÖR) ve alerjik duyarlanma ilk akla gelen durumlardır. Ses kısıklığı çocukluk yaş grubunda ender görülen bir semptomdur. Burada sekizinci ayından beri kronik ses kısıklığı olan ve bir yaşından beri dört kez krup atağı geçiren üç yaşında tanı alan bir laringeal papillomatosis vakası sunulmaktadır. Laringeal papillomatosis çocuklardaki en sık benign larinks neoplazmidir ve ses kısıklığının ikinci en sık nedenidir. Ses değişikliğinden sonra en sık belirti olan stridor başlangıçta ispiratuvar iken zamanla bifazik olur. Bu hastalık bütün yaş gruplarındaki kişileri etkileyebilir ve değişik klinik belirtiler gösterebilir. Kronik öksürük, tekrarlayan pnömoni, büyüme geriliği, nefes darlığı, yutma güçlüğü, akut solunum yetmezliği daha az görülen semptomlardır. Astım, krup, alerji, vokal nodüller ve bronşiolit gibi yanlış tanıları alabilmektedir. Çocukluk yaş grubunda tekrarlayan krup ve astım ataklarında beraberinde kronik ses değişikliği ya da ses kısıklığı öyküsü varsa laringoskopik tetkik için kulak burun boğaz uzmanına gönderilmelidir. (*J Pediatr Inf 2013; 7: 170-3*)

Anahtar kelimeler: Tekrarlayan krup, ses kısıklığı, laringeal papillomatosis, çocukluk

Received/Geliş Tarihi:
29.11.2012

Accepted/Kabul Tarihi:
08.02.2013

Available Online Date /
Çevrimiçi Yayın Tarihi:
31.09.2013

Correspondence
Address

Yazışma Adresi:
Aysel Vehapoğlu Türkmen, MD
İstanbul Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Kliniği,
İstanbul, Türkiye
Phone: +90 532 513 30 14
E-mail:
ayvahap@hotmail.com

©Copyright 2013 by
Pediatric Infectious Diseases
Society - Available online at
www.cocukenfeksiyon.org

©Telif Hakkı 2013
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları
Derneği - Makale metnine
www.cocukenfeksiyon.org
web sayfasından ulaşılabilir.
doi:10.5152/ced.2013.39

Giriş

Krup, çocukluk çağında çok sık görülen bir grup hastalıktır. Akut krupların en sık nedeni viral enfeksiyon olmakla beraber tekrarlayan krupta alerjik duyarlanma ve gastroözefagial

reflü (GÖR) sık görülen patolojileridir (1). Havlar tarzda kaba sesli öksürük, nefes almada zorluk, ses kısıklığı yakınmaları ile birlikte suprasternal-interkostal-subkostal çekilmeler, burun kanadı solunumu, siyanoz bulgularından herhangi biri saptanan hastalar krup atağında kabul edilmek-



tedir. Herhangi bir zamanda üç ya da daha fazla krup atağı geçiren hastalar “tekrarlayan krup” olarak değerlendirilir. Birçok çalışmada çocuklarda GÖR'ün reaktif hava yolu hastalığına neden olabileceği, GÖR sırasında olan aspirasyonların hastalarda krup epizodlarının tekrarlamasına neden olabileceği öne sürülmüştür (2). Çocuklarda ses kısıklığı, üst solunum yolu enfeksiyonu ve krup atağı sırasında sık rastladığımız bir semptom olmasına rağmen iki haftayı geçen ses kısıklığında mutlaka ileri tetkik yapılmalıdır. Üç yaşında tekrarlayan krup atakları ve kronik ses kısıklığı bulunan, vokal kortlarda ödem tanısı ile uzun süredir GÖR tedavisi alan çocuğa, yenilenen laringoskopi sonucu laringeal papillomatözis tanısı konulmuştur. Laringeal papillomatöziste kronik ses kısıklığı en bariz bulgu olmasına rağmen çocukluk yaş grubunda çok az görülen bir hastalık olması nedeni ile akla gelmemekte ve tekrarlayan stridor atakları ile krup, astım, GÖR, bronşiolit gibi hatalı tanımlar almaktadır.

Olgu Sunumu

Üç yaşında kız hasta, tekrarlayan krup atakları ve ses kısıklığı şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Sağlıklı annenin ilk gebeliğinden normal spontan vaginal yol ile zamanında sorunsuz doğan kız çocuğun bir yaşına kadar şiddetli kusma atakları olduğu ve tedaviye cevap vermeyen GÖR tanısı aldığı öğrenildi. Sekizinci ayından itibaren ses kısıklıkları olan hastanın, bir yaşından sonra krup atakları başlamış ve dört kez çocuk acil ünitesinde stridor nedeni ile tedavi almıştı. Bir yaşından sonra iki kez sintigrafi yapılan hastada GÖR lehine bulgu bulunmadığı ve alerjik deri testlerinde de alerjik duyarlanma tespit edilmediği öğrenildi. Tekrarlayan krup atakları olan hastanın bronşial astım, alerjik rinit ve atopik dermatit öyküsü yoktu. Ses kısıklığının etiolojisini bulmak için kulak burun boğaz

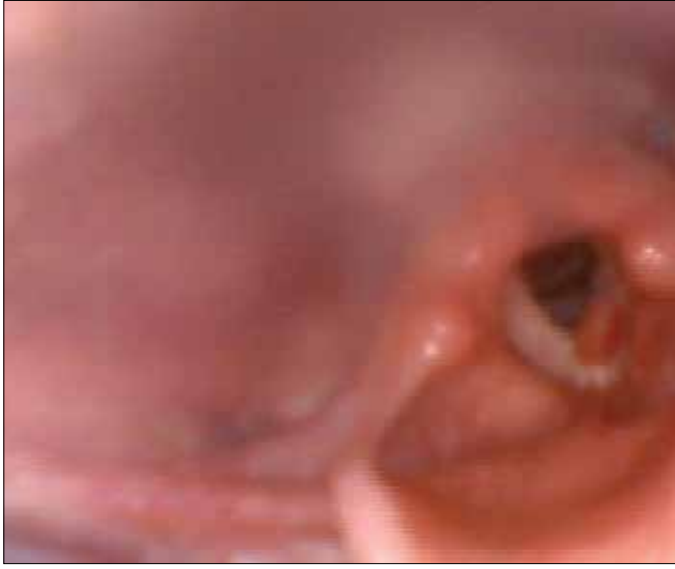
uzmanlarınca üç kez laringoskopik muayene yapılan hastada sadece vokal kortlarda ödem tespit edilmişti. Bu ödemin reflüye bağlı olabileceği ve büyüyünce geçeceği ifade edilen hastanın bize geldiğinde fizik muayenesinde ses kısıklığı ve hafif bir inspiratuvar stridor dışında özellik yoktu. Boy ve kilo olarak 25-50 persentil arasında olan çocuğun mental-motor gelişimi yaşına uygun olarak değerlendirildi. Çocuğun rutin olarak yapılan hematolojik ve biyokimyasal testlerinde herhangi bir patolojik özellik tespit edilmedi. Akciğer ve boyun yan grafileri normaldi. Tekrarlanan sintigrafide GÖR lehine bulgu yoktu. Hasta kulak burun boğaz ile konsülte edildi ve videolarinoskopik ve fleksible nazolarinoskopi yapıldı. Laringoskopide her iki vokal kort kaynaklı, lümeni daraltan geniş tabanlı papillomatöz lezyonlar izlendi. Rimo glotisin genişliği 4 mm idi (Resim 1). Laringeal papillomatözis tanısı alan hastanın annesinin yapılan muayene ve tetkiklerinde papilloma ya da Human Papilloma Viruse (HPV) rastlanmadı. Sağlıklı erkek kardeşinde benzer bir şikayet yoktu. Larinsteki papillomlar CO₂ laser cihazı ile eksize edildi. Rima glottisin açıklığını sağlandı. Çıkarılan papillomların histolojik incelemesinde benign yassı hücreli papillom oldukları tespit edildi. Operasyondan bir ay sonraki laringoskopik değerlendirmede sol vokal korttaki granülasyon dokusu dışında patolojik görüntü yoktu (Resim 2).

Tartışma

Laringeal papillomatözis, HPV neden olduğu çocuklarda nadir görülen kronik bir hastalıktır. Mukozal papillomlarla karakterize benign bir neoplazm olmasına rağmen tekrarlamaya oranının çok yüksek olması ve tekrarlayan invaziv müdahaleler gerektirdiğinden hem çocuk hem de aileler için büyük bir sorun oluşturmaktadır. HPV, yassı epitel hücrelerine özel bir afinitesi olan bir DNA virüsüdür (3). Çocuklardaki laringeal papillomatöziste HPV Tip 6 ve



Resim 1. a, b. Operasyon öncesi



Resim 2. Operasyon sonrası

11 en sık görülen etiolojik ajanlardır. HPV Tip11 daha agresif seyredir. HPV Tip 6 ve 11 maternal genital traktaki anogenital kondilomalarla ilişkilidir. Virus doğrudan vajinal doğum sırasında doğum kanalındaki sekresyonlardan çocuğa bulaşmaktadır (4). Hastalığa yakalanan çocukların %30-60'ının annesinde HPV'ye rastlanmıştır. Olgumuzun annesinin yapılan muayenesinde papilloma veya HPV'ye rastlanmadı. Hastalık üst solunum yollarında, genellikle ses tellerinin üzerinde çok sayıda papillom bulunması ile karakterizedir. Larinks en sık etkilenen bölgedir. Lezyonlar aşağıya doğru ilerleme eğiliminde olup trakeabronşial ağacın tüm bölümlerini yayılabilir. Mukozal papillomlar, fibrovasküler çekirdek etrafındaki yassı epitel hücrelerin merkezi hava yollarının lümenine doğru büyümesidir. Hastalık beş yaş altında (juvenil başlangıçlı tekrarlayan papillomatosis ≤ 12 yaş) ve kırklı yaşlarda (erişkin başlangıçlı tekrarlayan papillomatosis) pik yapmaktadır. On dört yaş altı çocuklarda görülme sıklığı Amerika Birleşik Devletlerinde yaklaşık 4,3/100.000 iken, erişkinde bu oran 1,8/100.000'dir. Kız ve erkeklerde eşit olarak görülmektedir. İlk çocuklar ve özellikle 20 yaş altı anne çocukları daha fazla etkilenmektedir (5). Ergenlik yaşlarına kadar da çoklu tekrarlama riskini devam ettirmektedir. Klasik bulgu üç-dört yaşlarda ortaya çıkan ses kısıklığıdır. Üç yaştan önce başlayan hastalık daha ağır seyretmekte, daha geniş bölgeye yayılmakta, daha fazla cerrahi müdahale gerektirmekte ve trekeotomi ihtiyacı daha fazla olmaktadır. Olgumuzda ilk olarak seste kabaşma ve ses kısıklığı ortaya çıkmış daha sonra tekrarlayan krup atakları başlamıştır. Ses kısıklığı sekiz aylıkken başlamış ve kalıcı olmuştur. Çocuklarda laringeal papillomlara bağlı olarak değişik klinik bulgular oluştuğundan vokal kort nodülü, laranjit, astım, bronşiolit ve krup gibi hatalı tanımlar alabilmektedir. Erken dönemde özellikle

ağlarken ses kalitesinde değişiklik ilk bulgudur. Hava yolundaki darlık arttıkça ses kısıklığı, başlangıçta inspiratuvar daha sonra bifazik stridor atakları, kronik öksürük nöbetleri, tekrarlayan pnömoniler, yutma güçlüğü ve büyüme geriliği görülür. Trakeotomi gerektirecek derecede ağır hava yolu tıkanıklığı ve solunum yetmezliği de yapabilmektedir.

Olgumuzdaki tekrarlayan krup atakları bir yaşından sonra başlamış, sintigrafide GÖR bulgusu olmamasına rağmen vokal kortlarda ödem nedeni ile uzun süre reflü tedavisi almıştı. Ataklar halinde olan stridoru son bir ayda devamlı hafif bir stridor olarak devam etmiş, operasyon öncesi ağırlaşan stridor nedeni ile çocuğun uyku düzeni de bozulmuştu. Uzun süre dokuda kalan virüsün geç dönem komplikasyonu olarak displazik değişiklik yaptığı, respiratuvar papillomlu hastaların %2-3'ünde malign dejenerasyona bağlı yassı hücreli kansere neden olduğu gösterilmiştir (6). Tanının kesinleştirilmesi direkt laringoskopi veya fiberoptik nazolaringoskopi ile mümkündür. Histolojik olarak iyi huylu epitelyal hücre proliferasyonu görülmektedir. Çocuklarda tanıdan sonraki ilk yılda ortalama 4,1-4,4/yıl oranında tekrarlayan müdahaleler gerekmektedir. Tedavide amaç mukozal lezyonu çıkarıp hava yolunu açık tutmak ve ses kalitesini sağlamaktır. Bugüne kadar virüsün küratif bir tedavisi bulunmamıştır. Uygulanan standart tedavi laringeal lezyonların endoskopik CO₂ lazer vaporizasyonu, elektrokoter diseksiyonu veya mikrodepritmanla keskin diseksiyonudur.

Hastalığın tekrar olasılığı yüksek olduğundan tekrarlayan cerrahilere ihtiyaç duyulmaktadır. Hayatı boyunca yüz kez cerrahi işlem geçiren vakalar bulunmaktadır. Tekrarlayan laringeal müdahaleler yapışıklık, stenoz ve granülasyon dokusu oluşmasına neden olmakta, ağır vakalarda trakeotomi hayat kurtarıcı olmaktadır. Çocuklarda tekrarlayan respiratuvar papillomların %15'inde trakeostomiye ihtiyaç duyulmaktadır (7). İki veya daha fazla tekrar gösteren vakalarda tekrarlama azaltmak için cerrahiye ek olarak medikal adjuvan tedavide interferon (IFN), lezyon içine cidofovir, indol-3-karbinol, kabakulak aşısı, fotodinamik tedavi, asiklovir, retinoid, ribavirin kullanılmaktadır. Tekrarlayan respiratuvar papillomlu çocukların %12,6-47,6'sı medikal tedavi almaktadır (8). İnterferon spesifik membran reseptörlerine bağlanarak hücre metabolizmasını değiştirmekte, antiviral, antiproliferatif ve immunomodulator etki göstermektedir. Tekrarlayan olgularda lezyon içine antiviral ajan olan cidofovirinin cerrahi sırasında ve daha sonra tekrarlayan dozlarda uygulaması bugün için etkili tedavi yöntemidir (9). Cidofovir 1998'den beri tekrarlayan respiratuvar papillomatosisde kullanılmaktadır. Lokal cidofovir enjeksiyonunun sıklığı ve süresi ile ilgili tam bir görüş birliği yoksa da 1-2 hafta arayla bir yıl devam eden farklı çalışmalar bulunmaktadır (10). Bu süreç hem çocuk- aile hem de hekim açısından oldukça zahmetli ve pahalı bir

tedavidir. Nefrotoksisite, nötropeni ve onkojenite gibi yan etkileri olan ilacın çoklu dozlarda kullanıldığından doza bağlı yan etki oranı artmaktadır (11, 12). Çocuklarda uygulanan oral indol-3-karbinol tedavisinin de yararlı olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (13). İntralezyonel uygulanan kabakulak aşısının da mekanizması bilinmemesine rağmen tekrar oranını azalttığı gösterilmiştir (14). Laringofaringeal reflüyü, simetidini ve proton pompa inhibitörleriyle tedavi etmekte papillom tekrarını önlemede etkili bulunmuştur (15).

Sonuç

Olgumuzda cerrahi girişim sırasında trakeostomiye ihtiyaç duyulmadı. Cerrahi sonrası stridoru tamamen düzelen hastanın ses kısıklığı ve kalitesi de bir aylık dönem sonunda iyi bir şekilde düzeldi. Tekrarlayan krup ve astım atakları olan çocuklarda iki haftayı geçen kronik ses kısıklığı veya ses değişikliği varsa laringeal papillomatosis akla gelmeli ve kulak burun boğaz konsültasyonu istenmelidir.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the parents of the patient who participated in this study.

Author Contributions

Concept - A.V.T.; Design - A.V.T.; Supervision - M.A.N.; Materials - E.A.; Data Collection and/or Processing - M.A.N.; Analysis and/or Interpretation - M.A.N.; Literature Review - A.V.T.; Writing - A.V.T.; Critical Review - E.A.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Hasta Onamı: Çalışmaya katılan hasta ebeveynlerinden yazılı onam alınmıştır.

Yazar Katkıları

Fikir - A.V.T.; Tasarım - A.V.T.; Denetleme - M.A.N.; Malzemeler - E.A.; Veri toplanması ve/veya işlenmesi -

E.A.; Analiz ve/veya yorum - M.A.N.; Literatür taraması - A.V.T.; Yazıyı yazan - A.V.T.; Eleştirel inceleme - E.A.

Kaynaklar

- Farmer TL, Wohl DL. Diagnosis of recurrent intermittent airway obstruction ("recurrent croup") in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001; 110: 600-5.
- Yellon RF, Goldberg H. Update on gastroesophageal reflux disease in pediatric airway disorders. *Am J Med* 2011;111:78-84. [\[CrossRef\]](#)
- Tasca RA, Clarke RW. Recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Dis Child* 2006; 91: 689-91. [\[CrossRef\]](#)
- Wiatrak BJ, Wiatrak DW, Broker TR, et al. Recurrent respiratory papillomatosis: a longitudinal study comparing severity associated with human papilloma viral types 6 and 11 and other risk factors in a large pediatric population. *Laryngoscope* 2004; 114: 1-23. [\[CrossRef\]](#)
- Reeves WC, Ruparella SS, Swanson KI, et al. National registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 976-82. [\[CrossRef\]](#)
- Lee LA, Cheng AJ, Fang TJ, et al. High incidence of malignant transformation of laryngeal papilloma in Taiwan. *Laryngoscope* 2008; 118: 50-5. [\[CrossRef\]](#)
- Pontes P, Weckx LL, Pignatari SS, et al. Local application of cidofovir as adjuvant therapy in recurrent laryngeal papillomatosis in children. *Rev Assoc Med Bras* 2009; 55: 581-6. [\[CrossRef\]](#)
- Naiman AN, Ayari S, Nicollas R, et al. Intermediate-term and long-term results after treatment by cidofovir and excision in juvenile laryngeal papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006; 115: 667-72.
- Zenner HP, Kley W, Claros P, et al. Recombinant Interferon-Alpha-2C in Laryngeal Papillomatosis: Preliminary Results of a Prospective Multicentre Trial. *Oncology* 1985; 42: 15-8. [\[CrossRef\]](#)
- McMurray JS, Connor N, Ford CN. Cidofovir efficacy in recurrent respiratory papillomatosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008; 117: 477-83.
- Tjon Pian Gi RE, Dietz A, Djukic V, et al. Treatment of recurrent respiratory papillomatosis and adverse reactions following off-label use of cidofovir. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012; 269: 361-2. [\[CrossRef\]](#)
- Broekema FI, Dikkers FG. Side-effects of cidofovir in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008; 265: 871-9. [\[CrossRef\]](#)
- Rosen CA, Bryson PC. Indole-3-carbinol for recurrent respiratory papillomatosis: long-term results. *J Voice* 2004; 18: 248-53. [\[CrossRef\]](#)
- Pashley NR. Can mumps vaccine induce remission in recurrent respiratory papilloma? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 787-8. [\[CrossRef\]](#)
- McKenna M, Brodsky L. Extraesophageal acid reflux and recurrent respiratory papilloma in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005; 69: 597-605. [\[CrossRef\]](#)