

Papilomatosis respiratoria recurrente. Caso clínico

Recurrent respiratory papillomatosis. Case report

Dr. Tai Cong Luong^a, Dra. Adriana Scrigni^b, Dra. Silvina Ruwinsky^b, Dr. Alejandro Cocciaglia^c y Dr. Hernán Rowensztein^a

RESUMEN

La papilomatosis respiratoria recurrente es una enfermedad rara que se caracteriza por el desarrollo de papilomas en toda la vía aérea. Es causada por el virus del papiloma humano. Su incidencia es de 4 por 100 000 en niños. La forma de transmisión es vertical durante el embarazo o el parto. Hay 130 variedades de virus del papiloma humano, de los cuales los tipos 6 y 11 son los que producen papilomatosis respiratoria recurrente, y especialmente el tipo 11 es el que desarrolla enfermedad más agresiva con recurrencia y progresión en todo el tracto respiratorio y, con menos frecuencia, en la región nasofaríngea. Se presenta un paciente de 7 años de edad con diagnóstico de papilomatosis respiratoria recurrente basado en la radiología y la endoscopia respiratoria, que permitió aislar el virus del papiloma humano tipo 11 en papilomas en laringe y tráquea y en material de lavado broncoalveolar.

Palabras clave: papilomatosis respiratoria recurrente, virus del papiloma humano.

ABSTRACT

Recurrent respiratory papillomatosis (RRP) is a rare condition characterized by recurrent growth of papilloma in the respiratory tract. RRP is caused by human papilloma virus. Its incidence is 4 per 100 000 children. Vertical transmission of the virus during gestation or during delivery is the major route of contracting the disease in children. One hundred and thirty different human papilloma virus types have been identified. Types 6 and 11 are involved in RRP and type 11 develops more aggressive disease with recurrence and progression to the respiratory tract and also nasopharyngeal surface. We present a 7 year old boy with diagnosis of RRP based on radiology and endoscopy.

Key words: recurrent respiratory papillomatosis, human papillomavirus.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2015.e203>

INTRODUCCIÓN

Los papilomas son tumores benignos que afectan el aparato respiratorio (inclusive la región nasofaríngea).¹

La papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) es una enfermedad rara que afecta pacientes en edad pediátrica y adultos. Se caracteriza por el desarrollo de papilomas que comprometen la laringe, las cuerdas vocales y se extiende a todo el árbol bronquial y parénquima pulmonar, y la región nasofaríngea. Es causada por el virus denominado papiloma virus humano (*human papilloma virus*; HPV, por sus siglas en inglés). La forma de transmisión es vertical durante el embarazo o parto. Hay 130 variedades de HPV, de las cuales los tipos 6 y 11 son los que producen PRR, y especialmente el tipo 11 es el que desarrolla enfermedad más agresiva con recurrencia y progresión en todo el tracto respiratorio.

En el presente artículo, se describe un paciente de 7 años con esta patología.

CASO CLÍNICO

Paciente de 7 años con diagnóstico de papilomatosis laríngea desde los 4 años. Requirió múltiples microcirugías laríngeas para la resección de los papilomas. El examen histopatológico confirmó el diagnóstico.

En un procedimiento de microcirugía de laringe, se observaron papilomas en la tráquea y sangrado proveniente de la vía aérea inferior, por lo cual se realizó broncoscopia y lavado broncoalveolar. El niño estaba en buen estado general, con voz disfónica, eupneico y auscultación pulmonar con buena entrada de aire y rales finos aislados. Saturación de oxígeno: 95%. Hemograma y coagulograma normales. Baciloscopia negativa para micobacterias.

La radiografía de tórax mostraba imágenes nodulares radiopacas (Figura 1).

La tomografía computada (TC) de tórax mostraba múltiples imágenes nodulares y micronodulillares dispersas en todo el parénquima pulmonar, la mayoría cavitadas con paredes engrosadas (Figura 2, a y b).

- a. Servicio de Clínica Médica.
b. Servicio de Infectología y Epidemiología.
c. Servicio de Endoscopia Respiratoria.
Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

Correspondencia:
Adriana Scrigni. Ascrigni@intramed.net

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

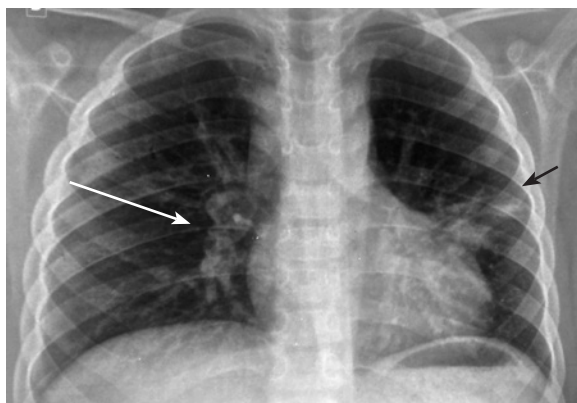
Recibido: 28-11-2014
Aceptado 24-2-2015

Las muestras de los papilomas laríngeos resecados y del lavado broncoalveolar fueron negativas para bacterias comunes, micobacterias, hongos y virus, y fueron positivas para HPV subtipo 11 (método: detección de genoma de HPV por proteína C reactiva con *primers* genéricos e hibridación reversa). La anatomía patológica señaló la presencia de formaciones papilares constituidas por ejes conectivos tapizados por epitelio pavimentoso no queratinizante, con acantopapilomatosis, edema inter/intracelular con disqueratocitos y células binucleadas con halo perinuclear compatible con efecto citopático viral. Conclusión diagnóstica: papilomatosis laríngea.

De acuerdo con el informe histológico y con el rescate de HPV 11 en los papilomas, como en el lavado broncoalveolar, se interpretó el cuadro como papilomatosis pulmonar. Recibió dos dosis de cidofovir de 5 mg/kg/dosis endovenosas y cidofovir local intralesional de 10 mg/ml cada vez que se realizó una endoscopia para la resección de papilomas en la laringe y la tráquea (8 dosis de cidofovir local). A los seis meses de haber iniciado el tratamiento antiviral, se realizó una nueva TC de tórax con persistencia de lesiones cavitadas y nodulares. El paciente continuaba con disfonía.

El control evolutivo de este paciente se realizará con evaluación clínica (cambios en la intensidad del estridor, examen respiratorio, presencia de intercurencias infecciosas respiratorias) y fibrolaringoscopia cada tres meses. En caso de empeoramiento de los síntomas, debe reiterarse la TC de tórax para evaluar la presencia de abscesos o la aparición de lesiones neoplásicas.

FIGURA 1. Radiografía de tórax. Papilomatosis respiratoria



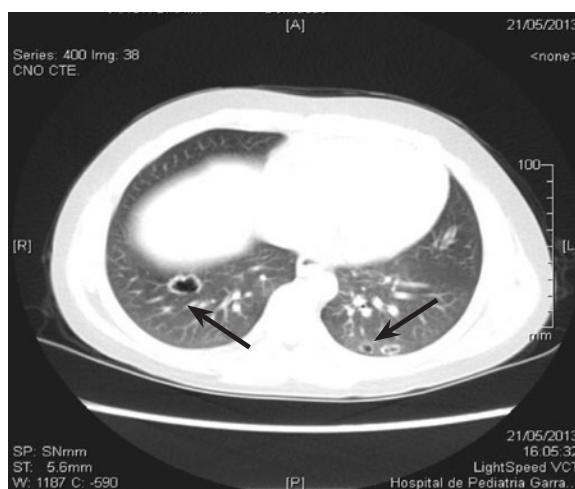
DISCUSIÓN

La PRR es una enfermedad rara, que se caracteriza por la aparición de papilomas que crecen en todo el tracto respiratorio. La incidencia en pediatría es de 4 por 100 000 niños y, en la edad adulta, 2 por 100 000.² El agente causal es el HPV; los tipos 6 y 11 son los responsables de más del 90% de los casos de PRR.

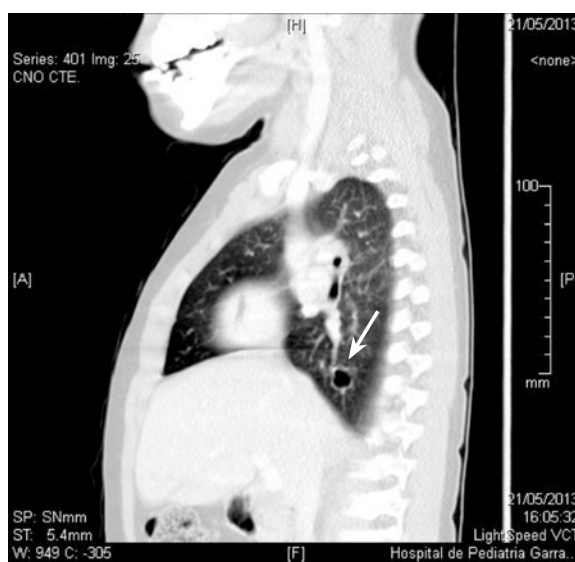
Nuestro paciente había desarrollado papilomas laríngeos en varias oportunidades; en un control de rutina se detectó la progresión de los papilomas en la tráquea. Inmediatamente se realizó TC de tórax, que mostró el compromiso pulmonar bilateral con lesiones cavitadas.

FIGURA 2. Tomografía de tórax. Papilomatosis respiratoria

A. Frente



B. Perfil



En nuestro paciente, se aisló HPV subtipo 11 en los papilomas y lavado broncoalveolar. Se planteó diagnóstico diferencial con lesiones malignas, infecciones y malformaciones congénitas,³ que se descartaron con la anatomía patológica.

Los tipos 6 y 11 de HPV son los más frecuentes y responsables de cambios benignos en la laringe y el tracto respiratorio. Otros genotipos menos frecuentes –16, 18, 31, 45– pueden producir cambios progresivos en el papiloma hacia una transformación maligna.⁴

El paciente aquí analizado presenta papilomatosis de comienzo juvenil, que se inicia entre 1 y 3 años de edad y progresa con afectación en la tráquea y el árbol pulmonar a los 3-7 años y compromiso radiológico pulmonar a los 4-8 años de edad.⁴ El HPV 11 tiene tendencia a extenderse, diseminarse y recurrir, como sucedió en este caso.

La infección en los niños se produce por el pasaje del recién nacido a través del canal del parto de madres infectadas y también por vía hematogena.⁵

Los síntomas que presentan estos niños son disfonía progresiva, tos crónica, estridor y dificultad respiratoria (que se confunden con asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica).^{2,6}

El método ideal de diagnóstico es la laringotraqueobroncoscopia, que permite obtener muestras de biopsia de las lesiones papilomatosas de laringe, tráquea y bronquios. Y es, además, terapéutica, dado que permite la resección de las lesiones. La radiografía de tórax puede mostrar lesiones nodulares sólidas o cavidades presentes en el parénquima pulmonar que no son características. La TC permite ver mejor las lesiones, evaluar su gravedad y extensión; se observan nódulos que invaden la luz traqueobronquial, atelectasias, atrapamiento aéreo, bronquiectasias, lesiones papilomatosas cavitadas o quistes que se presentan como neumatoceles.^{7,8}

El objetivo de tratamiento es reducir la carga viral, disminuir la extensión de la enfermedad, permitir una vía aérea permeable, mejorar la calidad de la voz e incrementar el intervalo de tratamiento entre las cirugías. No hay un tratamiento curativo definitivo, pero la resección quirúrgica de los papilomas es segura y efectiva, aunque la posibilidad de recurrencia es elevada. El procedimiento consiste en la resección endoscópica con micropinzas, láser y microdebridador.²

Los pacientes que tienen enfermedad diseminada, que requieren más de cuatro procedimientos endoscópicos por año, los menores de 2 años, cuando hay crecimiento rápido de los papilomas con obstrucción respiratoria y cuando requieren traqueotomía, necesitan tratamiento médico coadyuvante. La *Recurrent Respiratory Papillomatosis Task Force* recomienda la utilización de cidofovir intralesional en pacientes que requieren procedimientos quirúrgicos laríngeos cada 2 o 3 meses.⁹ Se han probado interferon alpha, antivirales (acyclovir, cidofovir, ribavirin), vacuna contra el HPV, terapia génica. No se ha observado curación con estos tratamientos.

La evolución tórpida de nuestro paciente es característica.^{2,10,11} Menos de 1% de los casos de papilomas de comienzo juvenil pueden tener transformación maligna, especialmente los causados por HPV 11.^{1,2}

Existen dos vacunas contra el HPV: bivalente y tetravalente; esta última, contra los genotipos 6, 11, 16 y 18. Ambas son seguras y eficaces.^{12,13} La vacuna incorporada al Calendario Nacional de Vacunación en Argentina es la bivalente, que tiene los genotipos 16 y 18. En cambio, la tetravalente tiene los otros genotipos que serían potencialmente útiles para PRR.

Se ha incorporado como tratamiento el uso de bevacizumab (un anticuerpo monoclonal), con resultados alentadores, aunque fue utilizado en series pequeñas de casos.¹⁴ ■

REFERENCIAS

- Goon P, Sonnex C, Jani P, Stanley M, Sudhoff H. Recurrent respiratory papillomatosis: an overview of current thinking and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265(2):147-51.
- Katsenos S, Becker H. Recurrent respiratory papillomatosis: a rare chronic disease, difficult to treat, with potential to lung cancer transformation: apropos of two cases and a brief literature review. *Case Rep Oncol* 2011;4(1):162-71.
- Marchiori E, Zanetti G, Mauro Mano C. Tracheobronchial papillomatosis with diffuse cavitary lung lesions. *Pediatr Radiol* 2010;40(7):1301-2.
- Zawadzka Glos L, Jakubowska A, Chmielik M, Bielicka A, Brzewski M. Lower airway papillomatosis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003;67(10):1117-21.
- Brunetto MB, Zelada BU. Uso de cidofovir en la papilomatosis respiratoria recurrente. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2007;67(2):153-6.
- Rojo Conejo P, Martín Puerto MJ, Mendoza Soto A, Malalana Martínez A, Villafruela Sanz MA. Papilomatosis respiratoria recurrente: una causa de dificultad respiratoria progresiva. *An Esp Pediatr* 2001;55(6):558-60.
- Marchiori E, Araujo Neto C, Meirelles GS, Irion KL, et al. Laryngotracheobronchial papillomatosis: findings on computed tomography scans of the chest. *J Bras Pneumol* 2008;34(12):1084-9.
- Glikman D, Baroody F. Recurrent respiratory papillomatosis

- with lung involvement. *N Engl J Med* 2005;352(24):e22.
9. Derkay C, Volsky P, Rosen C, Pransky S, et al. Current use of intralesional cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 2013;123(3):705-12.
 10. Ruan SY, Chen KY, Yang PCh. Recurrent respiratory papillomatosis with pulmonary involvement: a case report and review of the literature. *Respirology* 2009;14(1):137-40.
 11. Kawa MH, Meirelles GS. Recurrent respiratory papillomatosis with pulmonary involvement. *Rev Soc Bras Med Trop* 2008;41(1):89-90.
 12. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler C, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analyses of a double-blind randomized study in young women. *Lancet* 2009;374(9686):301-14.
 13. Joura E, Kjaer S, Wheeler C, Sigurdsson K, et al. HPV antibody levels and clinical efficacy following administration of a prophylactic quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine* 2008;26(52):6844-51.
 14. Rogers D, Ojha S, Maurer R, Hartnick C. Use of adjuvant intralesional bevacizumab for aggressive respiratory papillomatosis in children. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;139(5):496-501.