

Papilomatosis respiratoria: un reto diagnóstico y terapéutico. A propósito de un caso

Respiratory papillomatosis: a diagnostic and therapeutic challenge.

Case study

Papilomatose respiratória: um desafio diagnóstico e terapêutico. Relato de caso

Marcela Perrone¹, Catalina Pinchak², Anabel Akiki³, Isabel Moreira⁴, Verónica Amaro⁵, Mónica Pujadas⁶, Fernando Olivera⁷

Resumen

La papilomatosis respiratoria es una neoplasia benigna infrecuente causada por el virus del papiloma humano, principalmente los tipos 6 y 11. Típicamente la papilomatosis laríngea se manifiesta con disfonía y estridor. La presentación clínica de la papilomatosis traqueobronquial es inespecífica. Esta enfermedad tiene un curso clínico impredecible y tendencia a la recurrencia. El objetivo de esta publicación es describir un caso poco frecuente en pediatría, que se presenta inicialmente con sintomatología inespecífica.

Caso clínico: escolar de 6 años que requiere ingreso al sector de internación por insuficiencia respiratoria tipo 2 para estudio. Presenta un cuadro de dos meses de evolución dado por dificultad respiratoria progresiva, estridor y ronquido. Instala en forma aguda síntomas respiratorios altos, con intenso funcional respiratorio y tendencia al sueño, destacándose de la valoración inicial una acidosis respiratoria crónica descompensada, con hipercapnia severa, que

requiere intubación orotraqueal. Mejora el funcional respiratorio, pero persiste al examen tiraje supraesternal, estridor e hipercapnia. Se realiza fibrolaringoscopia que evidencia una lesión supraglótica y otra a nivel traqueal con características de papiloma. Se realiza resección quirúrgica de éstas, tratamiento con bevacizumab y aciclovir intralesional. Se envían muestras para anatomía patológica e inmunohistoquímica, en la cual se detecta el virus del papiloma humano genotipo 11. Presenta buena evolución posoperatoria con retroceso de la sintomatología. Al mes, asintomático y fibrolaringoscopia de control normal.

Conclusiones: el diagnóstico y tratamiento de la papilomatosis respiratoria constituyen un desafío debido a su manifestación clínica inespecífica y naturaleza recurrente.

Palabras clave: Papiloma
Papillomaviridae
Ruidos respiratorios

1. Pediatra. Posgrado Neumología Pediátrica. Facultad de Medicina. UDELAR.

2. Neumóloga Pediatra. Prof. Agda. Pediatría. Clínica pediátrica. Depto. Pediatría. Facultad de Medicina. UDELAR.

3. Neumóloga Pediatra. Prof. Adj. Pediatría. Unidad Docente Asistencial. Facultad de Medicina. UDELAR.

4. Neumóloga Pediatra. Prof. Adj. Pediatría. Unidad Docente Asistencial. Facultad de Medicina. UDELAR.

5. Pediatra. Posgrado Neumología Pediátrica. Facultad de Medicina. UDELAR.

6. Prof. Agda. Pediatría. Coordinadora Diplomatura Infectología Pediátrica. Ex Prof. Adj. Depto. Medicina Preventiva y Social. Facultad de Medicina. UDELAR.

7. Otorrinolaringólogo. Fibroendoscopista. Facultad de Medicina. UDELAR.

Servicio Neumología Pediátrica. CHPR.

Trabajo inédito

Declaramos no tener conflicto de intereses.

Este artículo ha sido aprobado unánimemente por el Comité Editorial.

Fecha recibido: 9 marzo 2020

Fecha aprobado: 30 abril 2020

doi: 10.31134/AP.91.3.5

Summary

Respiratory papillomatosis is an uncommon benign neoplasia caused by the Human Papilloma Virus, mainly by types 6 and 11. The typical symptoms of the larynx papillomatosis are dysphonia and stridor. For tracheobronchial papillomatosis, the symptoms are unspecific. This disease has an unpredictable clinical course and it tends to be recurrent.

The objective of this paper is to describe one infrequent pediatric case, which initially showed unspecific symptomatology.

Clinical case: *six-year old child admitted due to a type 2 respiratory insufficiency. He had had clinical symptoms of progressive respiratory difficulty, stridor and snoring for two months. He developed acute high respiratory symptoms with intense functional respiratory and sleep tendency, and the initial check-up showed decompensated chronic respiratory acidosis with severe hypercapnia that required mechanical ventilation assistance. The respiratory function improved, but the suprasternal retraction, stridor and hypercapnia continued. The fibro laryngoscopy showed a supraglottic and a tracheal lesion with papilloma characteristics. Both were surgically resected and intralesional medical treatment with Bevacizumab and Acyclovir was administered. Samples for immunohistochemistry and pathology anatomy were taken, and the HPV type 11 was detected. Post-Surgical evolution was positive and after one month of follow-up the patient was asymptomatic and the control fibro laryngoscopy was normal.*

Conclusion: *respiratory papillomatosis diagnosis and treatment is a challenge, due to its unspecific clinical manifestation and recurrent nature.*

Key words: Papilloma
Papillomaviridae
Respiratory sounds

Resumo

A papilomatose respiratória é uma neoplasia benigna rara causada pelo vírus do papiloma humano, principalmente pelos tipos 6 e 11. Os sintomas típicos da papilomatose da laringe são disфонia e estridor. Para papilomatose traqueobrônquica, os sintomas são inespecíficos. Esta doença tem um percurso clínico imprevisível e tende a ser recorrente. O objetivo deste artigo é descrever um caso pediátrico pouco frequente, que inicialmente apresentava sintomatologia inespecífica.

Caso clínico: *criança de seis anos internada por insuficiência respiratória tipo 2. Ela apresentava sintomas clínicos de dificuldade respiratória progressiva, estridor e ronco por dois meses. Desenvolveu sintomas respiratórios agudos altos com intensa tendência respiratória e do sono funcional, e o controle inicial mostrou acidose respiratória crônica descompensada com hipercapnia grave que exigia assistência de ventilação mecânica. A função respiratória melhorou, mas a retração supraesternal, estridor e hipercapnia continuaram. A fibrolaringoscopia mostrou lesão supraglótica e traqueal com características de papiloma. Ambas foram ressecadas cirurgicamente e administrou-se tratamento intralesional com Bevacizumabe e Aciclovir. Coletaram-se amostras para teste imuno-histoquímico e anatomia patológica e detectou-se o HPV tipo 11. A evolução pós-cirúrgica foi positiva e, após um mês de acompanhamento, o paciente estava assintomático e a fibroaringoscopia de controle foi normal.*

Conclusão: *o diagnóstico e tratamento da papilomatose respiratória é um desafio, devido à sua manifestação clínica inespecífica e a sua natureza recorrente.*

Palavras chave: Papilloma
Papillomaviridae
Sons respiratórios

Introducción

La papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) es una enfermedad infrecuente, causada por el virus del papiloma humano (VPH), principalmente los tipos 6 y 11^(1,2).

Se caracteriza por la aparición de lesiones papilomatosas en cualquier sector del tracto aerodigestivo⁽¹⁾.

Típicamente está restringido a la laringe, pero ocasionalmente se vuelve más agresivo, resultando en persistencia o recurrencia, involucrando nasofaringe, árbol traqueobronquial y más raramente parénquima pulmonar⁽¹⁾.

Su prevalencia se estima en 4 casos cada 100.000 niños⁽¹⁾.

La forma de transmisión más frecuente en los niños es la vertical durante el embarazo o el parto^(1,2).

El llanto débil o la disfonía son los síntomas de presentación principales y se caracterizan por ser persistentes y progresivos⁽³⁾. Otros síntomas son el ronquido, apneas del sueño, tos crónica, infecciones respiratorias recurrentes, disfagia y retraso del crecimiento⁽³⁾.

Aunque no existe un tratamiento curativo, la extirpación quirúrgica sigue siendo el pilar fundamental para garantizar el funcionamiento de la vía aérea y mantener la calidad de la fonación^(1,4).

El objetivo de esta publicación es presentar un caso clínico poco frecuente en pediatría, que se presenta inicialmente con sintomatología inespecífica.

Caso clínico

Varón de 6 años, sin patología perinatal, con antecedentes personales de sibilancias recurrentes hasta los 2 años de vida que no requirieron internación y desnutrición de un año de evolución con estancamiento ponderal, sin afectación de la talla. Núcleo familiar formado por hermano de 4 años sano y madre con patología de cuello de útero (lesión premaligna).

Presenta un cuadro de dos meses de evolución dado por falta de aire, ruido respiratorio y ronquido durante el sueño. En la evolución presenta cuadro respiratorio dado por tos, rinorrea, sin fiebre, agregando posteriormente tendencia al sueño, por lo que consulta en emergencia. Allí se constata paciente polipneico, tiraje alto y bajo, regular entrada de aire bilateral con estertores secos en ambos tiempos. Se realiza tratamiento sintomático con oxígeno y broncodilatadores. Se solicita radiografía de tórax, observándose elementos de hiperinsuflación, y gasometría venosa que muestra una acidosis respiratoria descompensada con hipercapnia severa (pH 7.2, pCO₂ 94, HCO₃ 37, BE 0.5). Se decide traslado al hospital de referencia para completar valoración. Durante el traslado, peoría del estado clínico con aumento del síndrome

funcional respiratorio y saturación de oxígeno con máscara de flujo libre de 94%, por lo que se decide ingreso a cuidados intensivos, donde se realiza intubación orotraqueal con asistencia ventilatoria mecánica (AVM). Gasometría de control a las dos horas posteriores a la intubación, evidencia mejoría parcial de la hipercapnia. Permanece en AVM por 24 horas, luego ventilación no invasiva durante 48 horas y posteriormente ventilando espontáneamente al aire, con buena dinámica ventilatoria. Se descarta patología infecciosa y afectación del sistema nervioso central (punción lumbar y resonancia nuclear magnética normal). Dada la estabilidad clínica, pasa a sala de pediatría para completar valoración. Al ingreso se constata paciente con tiraje supraesternal y estridor inspiratorio, por momentos bifásico, por lo que se realiza interconsulta con otorrinolaringólogo, quien realiza laringoscopia detectando papilomas a nivel laríngeo y traqueal, este último obstruyendo la luz en 80% (figuras 1 y 2, puntas de flecha señalan los papilomas).

Se solicita tomografía de cuello y tórax con reconstrucción tridimensional que muestra lesión groseramente redondeada de aproximadamente 9 por 4 mm en el sector basal de la epiglotis por cara laríngea; imagen protruyente vegetante de 10 por 7 mm asentada en la pared posterior y lateral derecha de la tráquea a unos 27 mm de la epiglotis, y otra lesión ligeramente elevada de 3 mm aproximadamente a unos 15 mm de la carina (figura 3, se señalan con flechas las alteraciones descritas).

Se realiza resección de éstas en forma coordinada. Se instila bevacizumab y aciclovir intralesional, sin incidentes, retrocediendo posteriormente la sintomatología. Se recibe resultado de anatomía patológica que informa papilomas, elementos de efecto citopático viral, biología molecular genotipo 11. Se indica vacuna VPH, previo consentimiento informado. Se inició bevacizumab intravenoso cada cuatro semanas (seis dosis en total) y propranolol vía oral como tratamiento adyuvante. Gasometría venosa previa al alta normal. Endoscopia de la vía aérea al mes normal.

Discusión

La PRR es una enfermedad rara causada por el VPH; virus ADN de la familia Papilomaviridae⁽¹⁾. Los tipos 6 y 11 son responsables de más del 90% de los casos de PRR^(1,5,6). El tipo 11 se asocia a enfermedad más agresiva con obstrucción aérea que requiere procedimientos quirúrgicos y terapia médica, y a veces traqueotomía para mantener la permeabilidad de la vía aérea⁽¹⁾.

La infección en niños ocurre más a menudo en el nacimiento durante el pasaje a través del canal de parto de

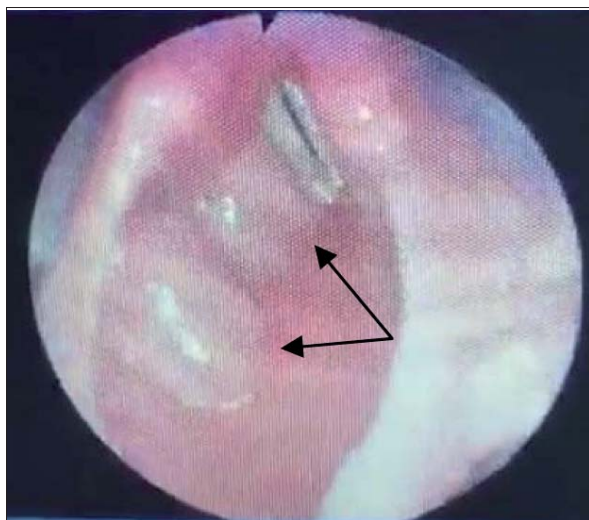


Figura 1. Papiloma laríngeo supraglótico.

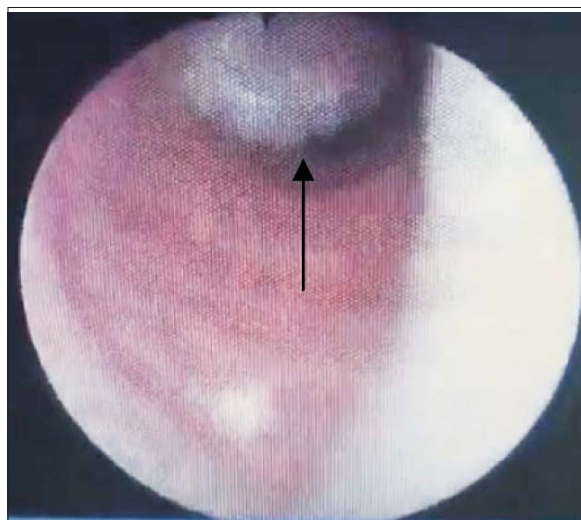


Figura 2. Papiloma traqueal.



Figura 3. Tomografía de tórax y cuello con reconstrucción tridimensional.

madres contaminadas⁽¹⁾. La transmisión ocurre antes del parto, a través de la placenta, en 12% de los casos⁽¹⁾.

Las lesiones afectan principalmente a la laringe. El compromiso de la tráquea y de los bronquios, presente en 8% y 3% de los casos de PRR, respectivamente, ocurre por lo general en conjunción con afectación laríngea. La extensión al parénquima pulmonar se evidencia en menos de 1%^(1,5).

Típicamente los pacientes con papilomatosis laríngea se manifiestan con disfonía y estridor, que suele ser inspiratorio⁽⁵⁾. La voz suele describirse como ronca o débil y varía poco a lo largo del día⁽³⁾. En ocasiones aparece disnea, que suele ser progresiva, pero puede descompensarse rápidamente en el curso de una infección de la vía aérea superior⁽³⁾.

La presentación clínica de la papilomatosis traqueal es inespecífica⁽⁵⁾. Los síntomas incluyen tos crónica, disnea, estridor bifásico, infecciones respiratorias recurrentes o hemoptisis⁽⁵⁾. Esta enfermedad tiene un curso clínico impredecible y tendencia a la recurrencia⁽⁵⁾. La mayoría de los casos son agresivos, requieren múltiples tratamientos quirúrgicos y terapia médica^(1,7).

El método ideal para el diagnóstico es la endoscopia de la vía aérea, la cual permite visualizar directamente las lesiones, recolecta muestras de biopsia para el diagnóstico histopatológico y tipificación viral y además es terapéutica, dado que permite la resección de las lesiones^(1,6).

Debe solicitarse una tomografía computada de tórax para identificar el compromiso pulmonar, principalmente cuando se observa extensión traqueal o bronquial de los papilomas^(3,8).

El diagnóstico de certeza lo proporciona la biopsia, que permite el estudio histopatológico de la lesión y tipificación viral⁽³⁾.

El objetivo del 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 cirugías^(6,9). No hay un tratamiento curativo definitivo, pero la resección quirúrgica de los papilomas es segura y efectiva, aunque la posibilidad de recurrencia es elevada^(1,6,9).

Alrededor de 20% de los pacientes con PRR requieren tratamiento médico adyuvante adicionalmente a la

cirugía, lo cual contribuye a controlar la enfermedad de manera más efectiva⁽¹⁾. Estas terapias ganaron terreno en la práctica médica como un intento de minimizar las recurrencias, sus complicaciones, y reducir o eliminar la necesidad de una cirugía futura⁽¹⁰⁾. Sin embargo, existen controversias sobre la efectividad de estos tratamientos, dado que no contamos con ensayos clínicos controlados por ser una patología poco frecuente⁽³⁾.

Las terapias adyuvantes se indican cuando se precisan más de cuatro intervenciones al año, existe compromiso extralaringeo o crecimiento rápido, con obstrucción respiratoria y en menores de 2 años^(1,3,6).

La mayoría de los tratamientos médicos actúan en la inmunomodulación y en la inhibición de la replicación y proliferación del VPH⁽¹⁾.

El tratamiento adyuvante incluye terapias locales y sistémicas, tales como antivirales (cidofovir, aciclovir), interferón, bevacizumab y vacuna contra el VPH⁽⁵⁾.

En el caso clínico presentado se utilizó bevacizumab intralesional y luego intravenoso como tratamiento adyuvante, ya que nuestro paciente presentaba un compromiso extralaringeo (papiloma traqueal). Este es un anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento endotelial vascular que funcionaría como un inhibidor de la angiogénesis y obstaculizaría el crecimiento de papilomas^(5,11). El bevacizumab sistémico puede representar una estrategia prometedora en el tratamiento de PRR con diseminación traqueal y broncopulmonar⁽⁴⁾.

Además, se realizó tratamiento con aciclovir intravenoso. El mecanismo de acción de los compuestos antivirales es predominantemente la inhibición de la síntesis de ácido nucleico viral. La actividad de aciclovir es dependiente de la presencia de timidina quinasa, una enzima que se sabe que no es codificada por el virus del papiloma. Sin embargo, el aciclovir fue encontrado eficaz en algunos casos⁽¹²⁾.

El propranolol también se ha propuesto como terapia adyuvante y fue utilizado en nuestro paciente. Si bien la calidad de la evidencia con respecto a este fármaco es escasa, ya que no hay estudios controlados que avalen su eficacia⁽¹³⁾, dicho fármaco tiene efecto en el factor de crecimiento vascular tumoral⁽¹⁴⁾. El mecanismo de acción del propranolol en las lesiones de los virus del papiloma humano se ha propuesto de dos maneras: una forma de reducción de la lesión rápida, que depende de un receptor adrenérgico beta 2, donde el flujo de sangre se reduce por la disminución del diámetro de los vasos alimentadores. La segunda teoría de la disminución sostenida del crecimiento es la regulación del factor de crecimiento endotelial, donde tiene un efecto negativo en la angiogénesis tumoral e induce apoptosis celular por activación del receptor adrenérgico beta 2⁽¹⁴⁾.

Existen otras terapias adyuvantes como opción de tratamiento médico.

Aunque históricamente el interferón era la terapia adyuvante más común, actualmente el cidofovir intralesional es el más utilizado⁽⁴⁾.

El cidofovir es un nucleósido monofosfato con actividad contra virus ADN⁽¹⁵⁾. Actualmente es el antiviral más utilizado en el tratamiento médico adyuvante⁽¹⁾. Reduce de manera importante la recurrencia de la papilomatosis laríngea, mejora la calidad de vida del paciente, disminuyendo en forma importante la necesidad de procedimientos quirúrgicos⁽¹⁵⁾.

Actualmente tres vacunas están aprobadas para la prevención de la infección por VPH del tracto anogenital: la vacuna bivalente Cervarix[®], la vacuna tetravalente Gardasil[®] y la vacuna nueve valente Gardasil9[®] (no disponible en Uruguay)⁽¹³⁾. Las dos últimas están aprobadas para hombres y mujeres de 9 a 26 años de edad, aunque en algunos casos puede administrarse antes de los 9 años⁽¹⁶⁾. Para la papilomatosis respiratoria se recomienda la vacuna VPH tetravalente, previo consentimiento informado⁽¹⁶⁾. Se administra en tres dosis, en un esquema de 0-2-6 meses⁽¹⁶⁾. Numerosos estudios clínicos han demostrado la seguridad y efectividad de la vacuna VPH tetravalente en pacientes ginecológicos, y aunque esta vacuna no cura una infección por VPH existente, se ha demostrado que induce una fuerte reacción inmune, con producción de altos títulos de anticuerpos neutralizantes, lo que reduciría la tasa de recurrencia, disminuyendo el número de procedimientos quirúrgicos y el intervalo interquirúrgico^(17,18).

Concluimos que es necesario mantenerse alertas ante síntomas respiratorios recurrentes o progresivos. El diagnóstico y tratamiento de la papilomatosis respiratoria constituyen un desafío debido a su manifestación clínica inespecífica y naturaleza recurrente.

Referencias bibliográficas

1. Fortes H, von Ranke F, Escuissato D, Araujo C, Zanetti G, Hochegger B, et al. Recurrent respiratory papillomatosis: a state-of-the-art review. *Respir Med* 2017; 126:116-21.
2. Carifi M, Napolitano D, Morandi M, Dall'Olio D. Recurrent respiratory papillomatosis: current and future perspectives. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11:731-8.
3. Cuestas G, Rodríguez V, Doormann F, Bellia P, Bellia G. Papilomatosis laríngea: una causa poco frecuente de disfonía en el niño. Serie de casos. *Arch Argent Pediatr* 2018; 116(3):e471-5.
4. Rodríguez H, Cuestas G, Álvarez M, Monaje M. Papilomatosis Respiratoria Recurrente con compromiso pulmonar y de la pared torácica: una rara complicación en una adolescente. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2018; 69(2):110-3.
5. Cuestas G, Rodríguez V, Doormann F, Bellia P, Bellia G. Papilomatosis traqueobronquial y pulmonar sin compromiso

- de la laringe tratada con bevasizumab endovenoso en un niño. *Arch Argent Pediatr* 2019; 117(1):e72-6.
6. **Cong T, Scrigni A, Ruvinsky S, Cocciaglia A, Rowensztein H.** Papilomatosis respiratoria recurrente: caso clínico. *Arch Argent Pediatr* 2015; 113(4):e203-6.
 7. **Tasca R, Clarke R.** Recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Dis Child* 2006; 91(8):689-91.
 8. **Marchiori E, Araujo Neto C, Meirelles G, Irion K, Zanetti G, Missrie I, et al.** Laryngotracheobronchial papillomatosis: findings on computed tomography scans of the chest. *J Bras Pneumol* 2008; 34(12):1084-9.
 9. **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.
 10. **Avelino M, Zaiden T, Gomes R.** Surgical treatment and adjuvant therapies of recurrent respiratory papillomatosis. *Braz J Otorhinolaryngol* 2013; 79(5):636-42.
 11. **Zur K, Fox E.** Bevacizumab chemotherapy for management of pulmonary and laryngotracheal papillomatosis in a child. *Laryngoscope* 2017; 127(7):1538-42.
 12. **Pérez L, De Miguel F.** Papilomatosis respiratoria recurrente: actualización y controversias acerca de cidofovir intralesional. *ORL Aragón* 2014; 17(1):10-7.
 13. **Katsuta T, Miyaji Y, Offit P, Feemster K.** Treatment with quadrivalent human papillomavirus vaccine for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: case report and review of the literature. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017; 6(4):380-5.
 14. **Horcasitas R, Martínez R.** Propranolol como segundo tratamiento adjunto del papiloma respiratorio: experiencia en el Hospital Infantil del Estado de Chihuahua. *An Orl Mex* 2015; 61(1):7-11.
 15. **Horcasitas R.** Cidofovir intralesional en el tratamiento de papilomatosis laríngea: experiencia del Hospital Infantil del Estado de Chihuahua. *An Orl Mex* 2013; 58(4):217-20.
 16. Human Papillomaviruses. En: American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Red Book: 2015 report of the Committee on Infectious Diseases. 30 ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2015: 576-83.
 17. **Mauz P, Schäfer F, Iftner T, Gonser P.** HPV vaccination as preventive approach for recurrent respiratory papillomatosis: a 22-year retrospective clinical analysis. *BMC Infect Dis* 2018; 18(1):343.
 18. **Rosenberg T, Philipsen B, Mehlum C, Dyrvig A, Wehberg S, Chirila M, et al.** Therapeutic Use of the human papillomavirus vaccine on recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis* 2019; 219(7):1016-25

Correspondencia: Dra. Marcela Perrone.
Correo electrónico: marce_85_10@hotmail.com

Todos los autores declaran haber colaborado en forma significativa.

Marcela Perrone ORCID 0000-0002-5502-9092, Catalina Pinchak ORCID 0000-0001-7957-6341, Anabel Akiki ORCID 0000-0001-9781-5772, Isabel Moreira ORCID 0000-0002-5246-0936, Verónica Amaro ORCID 0000-0002-3240-9607, Mónica Pujadas ORCID 0000-0002-6396-5763, Fernando Olivera ORCID 0000-0003-4848-9696
