

Papilomatosis laríngea recurrente con seguimiento multidisciplinario. A propósito de un caso

Recurrent laryngeal papillomatosis with multidiscipline follow-up. A propos of a case

Dra. Diancys Barrera Rivera, Dra. María de Lourdes Arnold Alfonso, Dra. Carmen Lydia Peña Casal, Dr. Javier Alfonso Rodríguez

Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Comandante Faustino Pérez Hernández.
Matanzas, Cuba.

RESUMEN

La papilomatosis laríngea es una enfermedad producida por el virus del papiloma humano, que frecuentemente afecta las cuerdas vocales, la epiglotis, así como las bandas ventriculares, pudiendo extenderse a todo el órgano. La enfermedad tiene un curso impredecible y ha sido reportada la extensión pulmonar y la transformación maligna. En la práctica clínico quirúrgica otorrinolaringológica constituye un reto lograr un manejo adecuado del paciente cuando la evolución tiende a las recidivas. Se presentó el caso de una paciente de 53 años, sin historia conocida de enfermedad anterior, a la que se le diagnosticó papilomatosis laríngea, recibiendo tratamiento con Interferón 82b humano recombinante y microcirugías laríngeas. En un período de 4 meses presentó 6 recidivas: las 5 primeras mediando entre ellas de 10 a 15 días, y la sexta se presentó a 1 mes de la anterior. Se enunció la secuencia utilizada para su estudio, incluyendo dosificación de anticuerpos antiinterferón, estudios serológicos buscando concomitancia con otros virus, tipificación viral, dosificación de inmunoglobulinas y complementos. Se realizó, además, una propuesta de seguimiento clínico teniendo en cuenta el grado y estadio de las lesiones. Se evidenció la importancia del manejo multidisciplinario del paciente por inmunólogos, infectólogos, otorrinolaringólogos y foniatras, para una total recuperación.

Palabras clave: papilomatosis, virus del papiloma humano, vacunación, antivirales.

ABSTRACT

Laryngeal papillomatosis is a disease produced by the human papillomavirus, frequently affecting the vocal cords, epiglottis, and also the ventricular bands, that may extend to the entire organ. The disease has an unpredictable course and the pulmonary extension and malignant transformation has been reported. In the clinic-surgical otorhinolaryngological practice it is a challenge to achieve an adequate manage of the patient when the evolution tends to recidivisms. The case of a female patient aged 53 years was presented; she had no record of previous disease, and was diagnosed of laryngeal papillomatosis, being treated with human recombinant Interferon82b and laryngeal microsurgeries. In a period of 4 months, she presented 6 recidivisms: the first five of them mediated by 10-15 days, and the 6ths one a month after the precedent. The sequence used for the study was enounced, including the dosage of interferon antibodies, serologic studies searching for concomitance with other viruses, viral typing, dosage of immunoglobulins and complements. Besides that, it was carried out a proposal of clinical follow-up taking into account the lesions status and level. It was evidenced the importance of the multidiscipline management of the patient by immunologists, infection diseases specialists, otolaryngologists and phoniatriests for his/her total recuperation.

Key words: papillomatosis, human papillomavirus, vaccination, antivirals.

INTRODUCCIÓN

La papilomatosis laríngea recurrente (PPR) se considera una neoplasia benigna, caracterizada por lesiones excrecentes y friables, pediculadas o sésiles, de coloración grisáceo-blanquecino o rosadas.

El síntoma más frecuente es la disfonía. Se diferencian dos formas clínicas: la papilomatosis laríngea difusa (juvenil) —múltiple, habitualmente en el niño—, y el papiloma del adulto, generalmente único.⁽¹⁾ La PPR presenta una distribución bimodal con una forma infantil y otra adulta. La de aparición infantil ocurre en niños menores de 5 años. El segundo pico de aparición ocurre entre los 20 y 40 años, posiblemente por activación de un virus latente desde la niñez o exposición en la vida adulta por contacto sexual,⁽²⁾ casi exclusivo del adulto, cuya malignización es más frecuente.⁽³⁾ A pesar que es una enfermedad benigna que normalmente involucra solamente la laringe, la PPR tiene un curso clínico impredecible, tiende a la recurrencia, a extenderse al resto del tracto aerodigestivo, y puede sufrir transformación maligna en 3 %-7 %.⁽³⁻⁵⁾ La manifestación clínica de la enfermedad antes de los 3 años es un factor de riesgo para que el paciente presente enfermedad severa, siendo otro de ellos la infección por el VPH tipo 11.⁽⁶⁾ Este se asocia a presentación más precoz, tiende a requerir cirugía más frecuente, tiene un mayor riesgo de extensión broncopulmonar y más frecuentemente requiere traqueostomía.^(6,7)

El virus papiloma humano (VPH) pertenece a la familia de los papovaviridae, incluida en el género papilomavirus. Al menos 58 diferentes (VPH) han sido identificados usando técnicas moleculares, estableciendo su relación con tipos particulares de tumores.⁽⁸⁾ Aún no se conoce cómo este virus tiene la capacidad de

penetrar la piel intacta; se sospecha que los micro traumas facilitan su acceso a las capas más profundas de piel y mucosas.^(8,9) El VPH, a diferencia de otros virus, no crece en cultivos celulares, de una manera que permita la realización de ensayos antivirales adecuados. El VPH conforma un grupo grande de virus de los cuales se han identificado más de cien tipos, de estos cerca de cuarenta son transmitidos sexualmente y afectan principalmente a las células epiteliales de la piel y la mucosa, y generalmente lo hacen en las capas basales.⁽¹⁰⁾ Tanto el diagnóstico como el tratamiento de la infección producida por el virus papiloma humano y el cáncer asociado a este virus, nos plantean uno de los mayores desafíos en la última década. Las principales dificultades radican en:

- La identificación del genotipo viral.
- La ausencia de una terapia antiviral efectiva.
- Las altas tasas de recurrencia y persistencia a pesar de la terapia empleada.^(7,11)

El presente estudio pretende, además de la presentación de un caso clínico y de la sistemática diagnóstica empleada, realizar una aproximación a los tratamientos actuales de la papilomatosis laríngea.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente del género femenino, de 52 años de edad, con antecedentes de salud, que acude a consulta por presentar disfonía de 2 meses de evolución.

El examen físico se constata lesión única en cuerda vocal izquierda, de base sésil y aspecto polipoideo. Se realiza microcirugía laríngea con exéresis de la lesión, diagnosticándose por estudios anatomopatológicos una papilomatosis laríngea y displasia epitelial de bajo grado. (Figura)



Fig. Lesión laríngea por papiloma virus.

La tendencia evolutiva de esta paciente fue hacia la recidiva y a la extensión de las lesiones a más de un subsitio anatómico, involucrando a la cuerda derecha, comisura anterior y subglotis izquierda, pasando del estadio I al II. El intervalo entre recidivas fue de 10-15 días para los 5 primeros eventos, y de 30 días para el último, recibiendo tratamiento con Interferón 8 2b humano recombinante, según protocolo nacional y microcirugías laríngeas⁽⁴⁾ y microcirugía más láser CO₂.⁽²⁾

Después de la última cirugía, se le realiza un estudio a la paciente que incluyó la tipificación viral, así como otros estudios virológicos que demostraron la presencia concomitante en forma activa del virus del papiloma humano⁽¹¹⁾ y del Epstein Barr, además de estar en forma inactiva el virus de la hepatitis B y el citomegalovirus. Las cifras de C3 y C4 estaban por debajo de los valores normales. La encima GGT y la fosfatasa alcalina estaban ligeramente desplazadas por encima de sus valores normales. Los elementos anteriores demuestran la necesidad de una valoración integral y multidisciplinaria en la que participen, además del otorrinolaringólogo, especialidades afines como Infectología e Inmunología.⁽¹²⁻¹⁴⁾ La paciente recibió terapia inmunológica coadyuvante con biomodulina, factor de transferencia, cimetidina e inmunoglobulina humana G.

DISCUSIÓN

El caso que se presenta fue diagnosticado y tratado en múltiples ocasiones con microcirugía, siempre recidivando y extendiéndose las lesiones a otros subsitios de la laringe como la subglotis y comisura anterior, y solo después de realizar los exámenes protocolizados y tratada la paciente de forma multidisciplinaria, se logró curar definitivamente.⁽¹⁵⁾

El diagnóstico positivo de papilomatosis laríngea se basa en el cuadro clínico que presentan los pacientes de disfonía progresiva y disnea, además del examen laríngeo directo que muestra una lesión de color rosado pediculada o sésil, que en adultos rara vez es múltiple. El resultado anatomopatológico de la lesión y la tipificación viral confirman este diagnóstico.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

Sistemática propuesta

- Tipificación viral.
- Estudios hemoquímicos y virológicos del paciente.
- Estadiamiento.⁽¹⁹⁾
- Examen laringoscopia quincenal.
- Tratamiento de las recidivas con microcirugía laríngea más láser CO 2 .
- Tratamiento con Interferón según protocolo nacional.
- Moduladores de la respuesta inmune.
- Rehabilitación foniatría.

Evaluación serológica del paciente

- Estudio hemoquímicos: Hb, eritrosedimentación, leucograma, glicemia, creatinina, enzimas hepáticas.
- Dosificación de inmunoglobulinas.
- Dosificación de complementos.
- VIH, VDRL, antígeno de superficie, anticuerpos VHC.
- Estudios virológicos.

Tratamiento propuesto

Cimetidina. Además de ser antagonista de los receptores H2 de la histamina, se le reconoce el efecto inmunorregulador. Usada vía oral, a altas dosis, aumenta la respuesta inmunitaria bloqueando los receptores de las células T-supresoras. La dosis propuesta es de 800 mg diarios por tres meses.

Interferón 8 2b humano recombinante. Es una citosina natural que se sintetiza por tecnología de ADN recombinante y se aplica de forma sistémica o intralesional. Posee acción antiviral, inmunorregulador y antiproliferativa. El esquema protocolizado en Cuba es el siguiente:

- Primer mes: 6 millones, tres veces a la semana.
- Durante tres meses: 3 millones, tres veces a la semana.
- Durante ocho meses: 3 millones, dos veces a la semana.
- Durante un año: 6 millones, una vez al mes.

De aparecer recidivas, se tratan quirúrgicamente y se regresa a la dosificación anterior.

Biomodulina T. Es un producto natural compuesto por fracciones específicas del timo de naturaleza polipeptídica. Tiene acción citorrestauradora, inmunomoduladora y compensadora de déficit inmunopáticos asociados. La dosis propuesta es de 1 bb (3 mg), tres veces a la semana, hasta completar 12 bb.

Inmunoglobulina humana G. Es un inmunomodulador. Su acción terapéutica se manifiesta en la sustitución de anticuerpos y la inmunomodulación. La dosis recomendada es 2 bb cada 21 días intramuscular hasta completar 12 bb.

Factor de transferencia. Es un inmunoestimulante, y algunos autores plantean que promueve la producción de Interferón. La dosis recomendada es de 1 U en días alternos, hasta 10 U, y seguir 2 veces a la semana hasta 6 U. Continuar con 1 U semanal hasta 4 semanas.

Vacunas. Tanto vacunas preventivas como terapéuticas se encuentran en actual desarrollo.⁽²⁰⁾

La paciente, después de haber llevado el tratamiento anterior, resultó curada definitivamente, por lo que es importante tratar la papilomatosis laríngea según protocolo, ya que la tendencia a la recidiva es bastante frecuente, y es un elemento a tener en cuenta si tenemos presente el papel que juega la misma en la génesis del cáncer laríngeo.

Aunque falte un largo camino por recorrer, en este sentido las bases están procuradas para ampliar la investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1- Vaughn JA, Miller RA. Update on Immunizations in Adults. Am Fam Physician. 2011 Nov 1;84(9):1015-20. Citado en PubMed; PMID: 22046942.

2- Mc Murray JS, Connor N, Ford CN. Cidofovir efficacy in recurrent respiratory papillomatosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. An Otol Rhinol Laryngol. 2008;117(7):477-83. Citado en PubMed; PMID: 18700421.

3- Center for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males-Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011 Dec 23;60(50):1705-8. Citado en PubMed; PMID: 22189893.

- 4- Derkay CS, Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: a review. *Laryngoscope*. 2008; 118(7):1236-47. Citado en PubMed; PMID: 18496162 .
- 5- Gallagher TQ, Derkay CS. Recurrent respiratory papillomatosis: update 2008. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008; 16(6):536-42. Citado en PubMed; PMID: 19005325.
- 6- Kim LY , Cohen NA , Palmer JN , et al. Bacteriology of inverted papilloma. *Rhinology*. 2014 Dec;52(4):366-70. Citado en PubMed; PMID: 25479216.
- 7- Committee on Infectious Diseases. HPV Vaccine Recommendations. *Pediatrics*. 2012; 129(3):602-5. Citado en PubMed; PMID: 22371460.
- 8- Goldman L, Schafer AI, editors. *Goldman's Cecil Medicine*. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2012. p. 2121-5.
- 9- Chang F, Syrjanen S, Shen Q, Cintonino M, et al. Human papillomavirus involvement in esophageal carcinogenesis in the high incidence area of China - a study of 700 cases by screening and type specific in situ hybridization. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2000 [citado 3 May 2015]; 35(2):123-30. Disponible en: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/003655200750024272>
- 10- Patient UK . Egton Medical Information Systems. Nasal polyps [Internet]. 2014 Nov 10 [citado 23 Ene 2015]. Disponible en: <http://www.patient.co.uk/health/Nasal-Polyps.htm>
- 11- National Advisory Committee on Immunization. Update on human papillomavirus (HPV) vaccines. *Can Commun Dis Resp*. 2012; 38(1).
- 12- INFOVAC. Vaccination against HPV. Change from three-dose schedule to a two dose schedule for adolescents under 15 years of age. *Bulletin* [Internet]. 2012 Feb [citado 23 Ene 2015]. Disponible en: <http://www.infovac.ch>
- 13- Safaeian M, Porras C, Pan Y, Kreimer A, et al. Immunogenicity following one and two doses of HPV-16/18 vaccine suggests longevity of responses; results from the Costa Rica HPV 16/18 Vaccine Trial (CVT). Conferencia presentada en: 28 th International Papillomavirus Conference and Clinical and Public Health Workshops; 30 Nov-6 Dec. 2012. San Juan: Conference and Clinical and Public Health Workshops; 2012.
- 14- Alfonso Morales Fuentes G, De Ariño Suárez M, Zárate Osorno A, et al. Pólipo de Vanek o pólipo fibroide inflamatorio. Informe de un caso y revisión de la literatura. *Cir Cir* [Internet]. 2011 [citado 12 Ene 2015]; 79(3). Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=66220802009>
- 15- Dobson S, Dawar M, Kollmann T, et al. A two dose HPV vaccine schedule in girls: immunogenicity at 24 months IPC. Sesión de póster presentado en Montreal; 3-8 July 2010. Montreal; 2010.
- 16- León Espinoza C, Gómez Mateo M, López Mozos F, et al. Does Adult Intestinal Invagination Need Surgery? Report of a Case and Review of Literature. *International J Clin Med* [Internet]. 2011 [citado 12 Ene 2015]; 2(4). Disponible en: http://file.scirp.org/Html/16-2100098_7559.htm

17- Gutu E, Ghidirim G, Misin I, Iakovleva I, Vozian M. Bleeding gastric inflammatory fibroid polyp (Vanek's tumor). *Chirurgia (Bucur)*. 2010; 105(1):137-40. Citado en PubMed; PMID: 20405696.

18- Avelino M, Pontes P, Weckx L. Proposta de estadiamento topográfico para papilomatose laríngea. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2003;69(4):452-6. Citado en LILACS; ID: 344932.

19- Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A, et al. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Oct 5;103(19):1444-51. Citado en PubMed; PMID: 21908768.

20- International Agency for Research on Cancer [Internet]. Ginebra: World Health Organization; c 2015. [citado 1 mar 2015]. Disponible en: <http://screening.iarc.fr/hpvvaccine.php>

Recibido: 21 de septiembre de 2015.

Aceptado: 19 de octubre de 2015.

Diancys Barrera Rivera. Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Comandante Faustino Pérez Hernández. Carretera Central Km 101. Matanzas, Cuba. Correo electrónico: diancysbarreras.mtz@infomed.sld.cu

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Barrera Rivera D, Arnold Alfonso M de L, Peña Casal CL, Alfonso Rodríguez J. Papilomatosis laríngea recurrente con seguimiento multidisciplinario. A propósito de un caso. *Rev Méd Electrón [Internet]*. 2016 Jul-Ago [citado: fecha de acceso]; 38(4). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/1625/3106>