

# Papilomatose laríngea – casuística do IPOFG-EPE do Porto

## Laryngeal papillomatosis – casuistry of IPOFG-EPE - Porto

Rita Moura • João Fernandes • Rosário Figueirinhas • Carlos Barreira da Costa • Manuel Jacome • Eurico Monteiro

### RESUMO

Os papilomas são os tumores benignos mais comuns da laringe e podem afectar crianças e adultos.

A infecção pelo papilomavirus humano é responsável pelo desenvolvimento desta entidade patológica também designada de papilomatose laríngea recorrente.

O tratamento mais comum é baseado na remoção cirúrgica das lesões, sendo alta a taxa de recidiva. Estão descritos casos de transformação maligna de papilomas laríngeos.

No presente artigo é feita uma investigação retrospectiva ao longo de um período de 16 anos, respeitante à ocorrência de papilomatose laríngea num Serviço de Otorrinolaringologia Oncológica. Será também abordada a incidência desta patologia relativamente aos casos de carcinomas espinocelulares da laringe surgidos no mesmo período naquele Serviço.

Será ainda pesquisada a coexistência/evolução de algumas formas de papilomatose laríngea do adulto para carcinoma espinocelular.

Embora se trate de uma unidade não direccionada para o tratamento de doentes pediátricos, apresentamos também os casos registados durante este intervalo de tempo.

Palavras-chave: laringe, papiloma, papilomavirus humano, carcinoma espinocelular.

### ABSTRACT

*Papillomas are the most common benign tumours of larynx. Children and adults can be both affected. The infection by human papillomavirus virus is responsible for the development of laryngeal recurrent papillomatosis. The treatment consists of surgical removal of the lesions, although the recurrence rate is high. Some cases of malignant transformation of papillomas are described.*

*In the present article we present a retrospective analysis of a period of 16 years, relative to the occurrence of laryngeal papillomatosis in an oncologic ENT department. The incidence of this pathology comparatively to the cases of larynx carcinomas appeared in the same period of time is also approached. The coexistence/evolution of the forms of adult laryngeal papillomatosis to squamous cell carcinoma was investigated.*

*Although this department isn't specifically directed to observe children, we also report some cases of children treated during this interval of time.*

*Keywords: larynx, papilloma, human papillomavirus, squamous cell carcinoma.*

### RITA MOURA

Interna Complementar ORL

### JOÃO FERNANDES

Assistente Hospitalar Graduado ORL

### ROSÁRIO FIGUEIRINHAS

Interno Complementar ORL

### CARLOS BARREIRA DA COSTA

Chefe Serviço ORL

### MANUEL JACOME

Assistente Hospitalar Graduado Anatomia Patológica

### EURICO MONTEIRO

Director Serviço ORL

### Instituição:

Serviço de Otorrinolaringologia do Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, E.P.E.

### Correspondência:

Rita Lopes de Moura  
Serviço de Otorrinolaringologia do IPOFG-EPE do Porto  
Rua Dr. António Bernardino de Almeida - 4200-072 Porto - PORTUGAL  
Telefone: 00351225084000, 00351965676665  
Fax: 00351225084001

Trabalho apresentado no 54º Congresso Nacional da Sociedade Portuguesa de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

### INTRODUÇÃO

A papilomatose laríngea caracteriza-se pelo crescimento repetido de lesões de aspecto verrugoso na laringe e noutros locais do aparelho respiratório.

Esta entidade ocorre preferencialmente na zona de transição/junção entre o epitélio escamoso e o ciliado, em áreas como as cordas vocais, as bandas ventriculares e a superfície laríngea da epiglote.<sup>1</sup>

Resulta da infecção por papilomavirus humano (HPV – “human papillomavirus”) geralmente dos subtipos 6 e/ou 11, e mais raramente dos subtipos 16 e 18.<sup>2,3,4,5</sup> Muito raramente pode ser uma doença fatal, em resultado de obstrução aguda das vias aéreas, pode sofrer degenerescência maligna ou disseminação traqueobrônquica.

Tem uma distribuição etária bimodal com um pico na infância (antes dos 5 anos) e outro na idade adulta (entre os 20 e 30 anos). Este facto permite a sua classificação em formas juvenil e adulta.<sup>6</sup>

Tem uma incidência de 1,8 por 100000 habitantes na forma adulta e de 3,6 – 4,3 por 100000 habitantes na forma juvenil, sendo a forma adulta mais frequente no sexo masculino e a juvenil atingindo ambos os sexos de modo semelhante.<sup>1,6</sup>

Cerca de 25% dos casos são diagnosticados na infância, estando associados a um maior risco de degenerescência maligna.<sup>1,6</sup>

Pensa-se que a forma pediátrica seja o resultado da transmissão vertical de uma infecção genital materna por HPV, sendo os subtipos mais comuns nas infecções genitais o HPV 6 e o 11, tal como acontece na papilomatose laríngea.<sup>6</sup> No adulto, a transmissão parece ocorrer em grande parte dos casos por via sexual.<sup>1</sup> Os factores que predispoem para a conversão da exposição ao HPV em infecção activa e proliferação epitelial estão mal esclarecidos.<sup>1,6</sup>

O HPV é um vírus de ADN da família Papovaviridae.<sup>4</sup> Estão descritos mais de 100 subtipos de HPV. Possui um genoma de ADN de cadeia dupla circular dentro de um capsídeo icosaédrico. No seu genoma existem 3 regiões distintas: LCR (“long control region”), região E (“early region”) e a região L (“late region”) (fig. 1). A região LCR é não codificante. A região E codifica entre outras, as proteínas E1 e E2 que estão implicadas na transcrição e replicação do genoma viral, e as proteínas E6 e E7 que são responsáveis pelo processo de transformação celular. Estas duas últimas proteínas inibem as proteínas celulares p53 e Rb respectivamente. As proteínas p53 e Rb são inibidoras da progressão do ciclo celular. A região

L codifica as proteínas que constituem o capsídeo (L1 e L2).<sup>1,7</sup>

O HPV tem um tropismo especial para o tecido epitelial. Este tecido é constituído por vários estratos. No estrato basal ficam localizadas as células indiferenciadas dotadas de importante actividade mitótica, células estas que vão gerar as células dos estratos superiores à medida que migram para a superfície e se vão diferenciando. Posteriormente dá-se a apoptose destas células com descamação epidérmica.

O HPV infecta as células do estrato basal através de micro abrasões, libertando o genoma viral no núcleo das células. O passo seguinte é a síntese das proteínas E1 e E2 com replicação limitada do genoma viral até se atingir um determinado número de cópias por célula. A posterior expressão dos genes E6 e E7 condiciona um aumento da taxa de divisão da célula epitelial, levando ao crescimento e à diferenciação do epitélio. Estes factos por sua vez activam a amplificação do genoma viral nas células supra-basais e a síntese das proteínas do capsídeo, com formação dos viriões. Quando os queratinócitos superficiais morrem ocorre a libertação dos vírus. Deste modo se processa o ciclo de replicação viral, sendo consensual que a expressão das diferentes proteínas virais depende da etapa de diferenciação em que se encontra a célula hospedeira. Todo este processo tem como consequência a formação de papilomas (fig. 2).<sup>1,6,7,8</sup>

Assim, os papilomas apresentam-se como lesões exofíticas de epitélio escamoso estratificado queratinizado, assentes num centro fibrovascular (fig. 3). Nestas lesões estão geralmente presentes anomalias da maturação epitelial tais como a disqueratose, a paraqueratose e a hiperplasia da membrana basal. É característica, em mi-

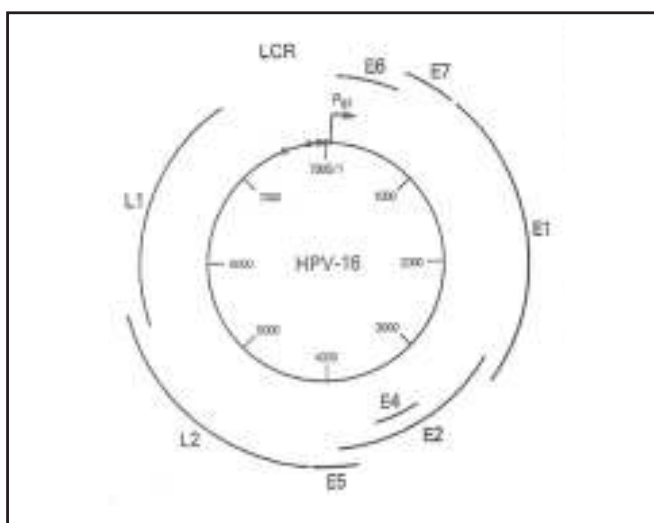


Figura 1 | Representação esquemática do ADN do HPV.7.

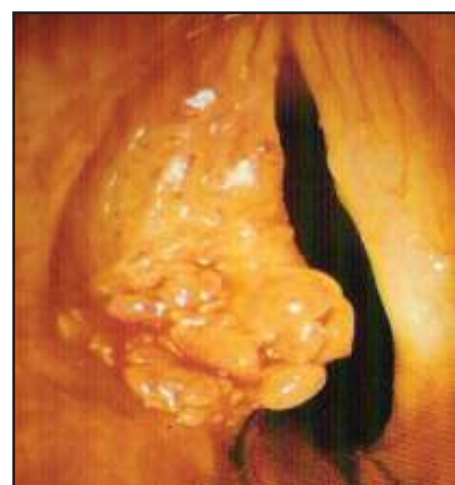


Figura 2 | Imagem endoscópica de papiloma da corda vocal esquerda.



**Figura 3 |** Papiloma escamoso em preparação histológica.<sup>9</sup>

croscopia óptica, a presença de células vacuoladas com inclusões citoplasmáticas claras, denominadas coilócitos, que sugerem infecção viral.<sup>1,9</sup>

A papilomatose laríngea tem um curso clínico variável. Os sintomas típicos de apresentação são a disфония, a dispneia e o estridor.

Nas crianças, o quadro clínico é mais agressivo do que nos adultos, especialmente se os primeiros sintomas aparecem antes dos 3 anos de idade.<sup>6</sup> Este facto traduz-se na necessidade de um maior número de intervenções cirúrgicas para controlo da doença e numa maior exuberância de sintomas do que no adulto.

A probabilidade de disseminação para a árvore traqueobrônquica é também mais elevada.<sup>1,3,6</sup> Esta maior agressividade pode ser explicada pelo facto de as crianças terem uma laringe mais pequena e também por factores imunológicos e de carga viral.<sup>3</sup>

A remissão espontânea da doença é imprevisível e variável. As circunstâncias que levam à remissão são desconhecidas, mas podem estar relacionadas com factores endócrinos, imunológicos ou hormonais.<sup>1</sup>

Não existe nenhum método terapêutico capaz de erradicar o vírus da mucosa do tracto respiratório. O método terapêutico de eleição é o tratamento cirúrgico com laser de CO<sub>2</sub>.

A identificação do vírus no tecido normal adjacente, explica o carácter recorrente desta patologia.<sup>5</sup>

Existem também outros tipos de tratamento cirúrgico, nomeadamente a excisão com recurso ao “microdebrider”, laser KTP, entre outros. O objectivo da cirurgia é manter uma via aérea patente e uma boa qualidade vocal.<sup>1,6</sup>

Em alguns doentes é necessário efectuar traqueotomias, sendo este procedimento mais frequente em crianças. Cerca de 14% das crianças necessitam de traqueotomia, acto que leva à criação de uma nova junção epitelial escamoso-ciliada, facilitadora do aumento de risco de implantação dos papilomas na região peri-estomal (em 50% dos casos) e eventual crescimento distal.<sup>1,3,6</sup>

Actualmente estão disponibilizados vários tipos de tratamento médico adjuvante. Entre estes encontram-se o IFN- $\alpha$ , o ácido 13-cis-retinóico, o indol-3-carbinol, o aciclovir, o metotrexato, a ribavirina, o cidofovir e a vacina do sarampo tópicamente. O grau de eficácia é variável, embora nenhum destes tratamentos seja curativo e muitos tenham efeitos adversos consideráveis.

Existe ainda um método de tratamento combinado recorrendo à associação de terapia fotodinâmica. Esta técnica requer a administração de um agente fotossensibilizante que é preferencialmente captado por tecidos com uma alta actividade proliferativa, como os papilomas. Em seguida faz-se incidir a luz do laser de argón para activar o agente, resultando na destruição dos focos de papiloma. Este tipo de tratamento parece ter mais interesse em lesões endobrônquicas onde o acesso cirúrgico é mais difícil.<sup>1,6</sup>

A transformação maligna na papilomatose respiratória recorrente é mais frequente nos casos originados pelos HPV dos subtipos 16 e 18, podendo ocorrer em cerca de 1-7% dos casos.<sup>5,10</sup>

Os principais factores de risco para malignização referidos na literatura são a irradiação prévia e o tabagismo. Contudo, mesmo na ausência destes factores está descrita a possibilidade de degenerescência maligna.<sup>2,4,10,11</sup>

O genoma viral pode manter-se nas células epiteliais sob 2 formas distintas, a forma epissómica e a forma integrada. Na forma epissómica, o ADN da célula hospedeira e do vírus está intacto, ocorrendo esta forma na maior parte dos papilomas. Em contraste, na forma integrada ocorre a incorporação do genoma viral no ADN da célula hospedeira.<sup>8</sup>

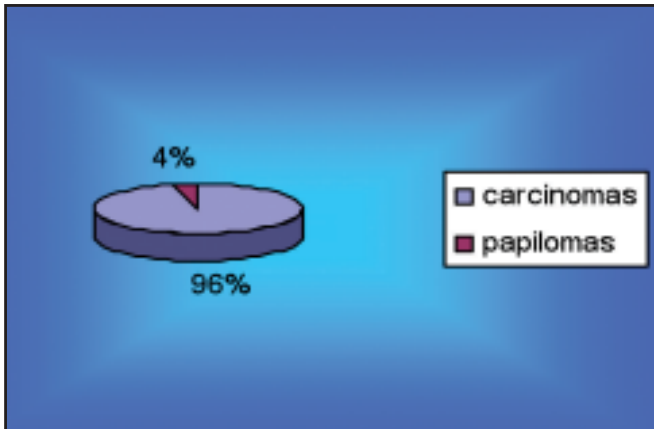
A integração implica a interrupção do genoma viral na região E2. Este acidente tem como consequência a ausência de produção da proteína E2 que é reguladora da transcrição, originando um aumento da produção das proteínas E6 e E7 com consequente inibição de p53 e Rb. Em consequência deste aumento, a célula hospedeira é motivada a dividir-se continuamente o que pode acarretar a acumulação de mutações genéticas.<sup>1,8</sup>

Esta é uma das razões pelas quais o genoma viral integrado condiciona uma maior probabilidade de degenerescência maligna, nomeadamente para carcinoma espinocelular.<sup>8</sup>

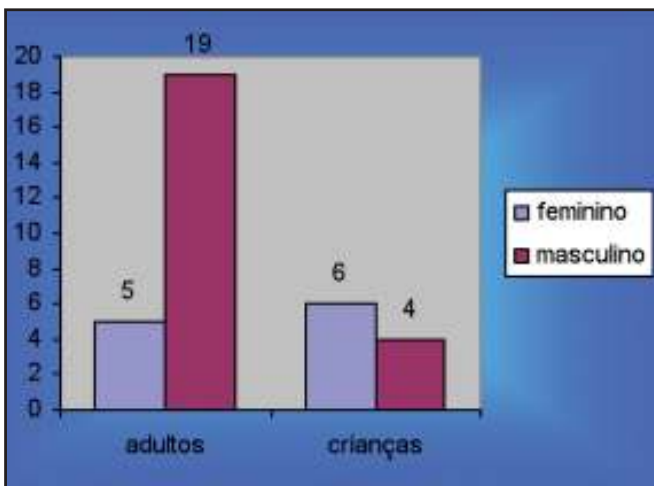
#### CASUÍSTICA

Para elaboração desta análise procedeu-se à revisão de todos os processos clínicos com um diagnóstico histológico de papiloma, seleccionando os que tinham localização laríngea. Os processos foram analisados com recolha de dados. Foi também consultado o Registo Oncológico do IPOFG-EPE.

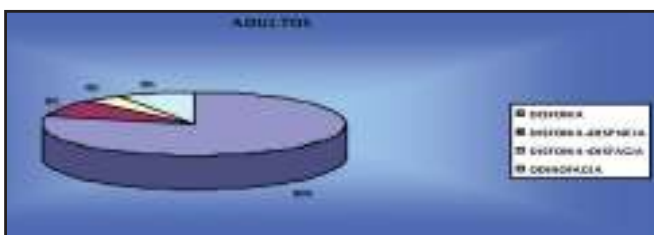
Entre 1990 e 2006 diagnosticaram-se 34 papilomas da



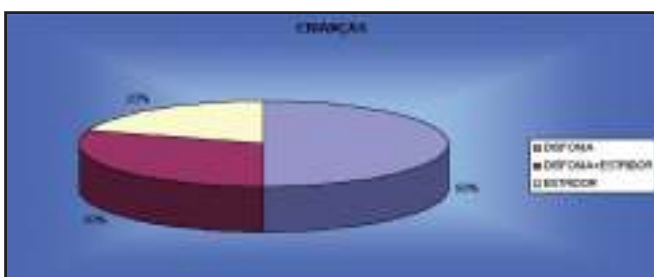
**Gráfico 1** | Proporção relativa de papilomas da laringe e carcinomas espinocelulares da laringe, diagnosticados entre 1990 e 2006 no IPOFG-EPE do Porto.



**Gráfico 2** | Distribuição por sexos.



**Gráfico 3** | Sintomas de apresentação nos adultos.



**Gráfico 4** | Sintomas de apresentação nas crianças.

laringe, tendo no mesmo período dado entrada no Serviço 845 carcinomas epidermóides da laringe (gráfico 1).

Dos 34 casos de papilomas referidos, 24 manifestaram-se na idade adulta (70%) e 10 na infância (30%). Vinte e três indivíduos eram do sexo masculino e 11 do sexo feminino. Na forma adulta verificou-se um predomínio da doença no sexo masculino, enquanto que nas crianças houve uma distribuição semelhante em ambos os sexos (gráfico 2).

Nos adultos a idade de diagnóstico variou entre os 21 e 77 anos com uma média de 54 anos. Na forma juvenil a distribuição de idades à data do diagnóstico variou entre os 5 meses e os 10 anos com uma média de 3,5 anos.

A disfonia foi o sintoma de apresentação mais comum em ambos os grupos. Em cerca de 80% dos adultos a disfonia foi o único sintoma de apresentação, em 8% a disfonia estava associada à dispneia e em outros 8% a disfonia estava associada à disfagia. Num doente o sintoma de apresentação foi a odinofagia (gráfico 3). Metade das crianças também recorreu à consulta por disfonia, mas em 30% dos casos para além da disfonia existiam queixas de estridor, e em 20% o primeiro sintoma foi apenas o estridor (gráfico 4).

Todos os doentes foram submetidos a tratamento cirúrgico, com laser de CO<sub>2</sub>. Os adultos foram submetidos entre uma a seis intervenções cirúrgicas no período de “follow-up” (média 2,2), com um número de cirurgias no pior ano a variar entre uma a três (média 1,4).

Nas crianças foram efectuadas entre duas a vinte e seis cirurgias durante o intervalo de seguimento (média 10,3) e entre uma a sete cirurgias no ano pior (média 3,4).

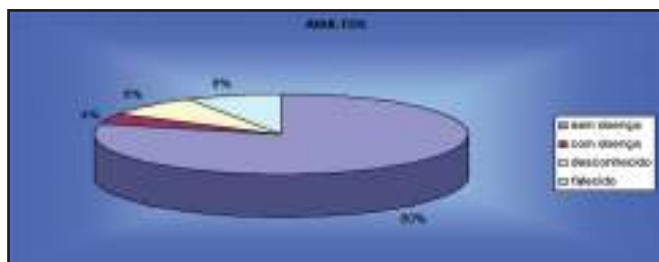
Para além da cirurgia endoscópica com laser, foram realizados outros tipos de cirurgias. Um doente foi submetido a uma cordectomia por via externa e outro a uma cricohiodoepiglottopexia. Estas cirurgias foram necessárias para controlo de uma papilomatose exuberante em dois adultos.

Em 6 crianças devido à gravidade da doença, foram necessárias traqueotomias para manutenção da via aérea, sendo cinco destas posteriormente encerradas. Um doente faleceu, e em quatro eram evidentes lesões de papiloma peri-traqueotomia.

Todos os papilomas anteriormente referidos estavam localizados na laringe. Foram detectados papilomas extra-laríngeos em 4 indivíduos (2 adultos e 2 crianças).

Num dos adultos coexistia um papiloma da língua, e noutro doente na úvula e no esófago. Nas crianças foram observados papilomas na úvula e nos brônquios. Todos estes casos se encontravam livres de doença no fim do período de “follow-up”.

Em 14 doentes foram descritos, em microscopia óptica, sinais sugestivos de infecção por HPV (coilocitose),



**Gráfico 5** | Estado actual (última consulta) dos adultos com papilomatose laríngea.



**Gráfico 6** | Estado actual (última consulta) das crianças com papilomatose laríngea.

não tendo sido efectuada pesquisa do vírus.

Seis doentes apresentavam concomitantemente com a papilomatose, alterações displásicas (2 adultos e 4 crianças).

Em 4 indivíduos uma das biopsias realizadas revelou carcinoma espinocelular.

À data da última observação, 80% dos adultos encontravam-se livres de doença, 4% tinham doença activa, 8% faleceram por causas não mencionadas, tendo 8% faltado à consulta, desconhecendo-se o seu estado actual (gráfico 5).

No fim do período de “follow-up” cerca de 50% das crianças estavam livres de doença, 20% apresentavam doença activa, e em 20% desconhece-se o estado. Uma criança faleceu por causas não referidas no processo clínico (gráfico 6).

## DISCUSSÃO

Com base nos resultados acima referidos constatamos que nos adultos esta entidade foi mais frequente no sexo masculino, enquanto que nas crianças verificou-se um atingimento semelhante em ambos os sexos.

Cerca de 30% dos casos tiveram início na infância, tendo estes doentes tido uma doença mais agressiva relativamente aos casos adultos.

Nas crianças os sintomas respiratórios foram mais exuberantes. Neste grupo etário foram necessárias, em média, um maior número de cirurgias para controlo da doença, tendo mais de metade das crianças necessitado de efectuar traqueotomias para manutenção da via aérea. A maior parte destas crianças desenvolveram lesões

peri-traqueotomia.

Por outro lado, o número de crianças com doença activa no momento da última consulta foi superior ao dos adultos, muito embora a disseminação brônquica tenha sido constatada apenas numa criança.

Algumas destas diferenças relativamente à evolução desta patologia na população adulta poderão estar associadas com as características da via aérea infantil, nomeadamente as suas menores dimensões e também com factores imunológicos ou hormonais.

Nos adultos foram diagnosticados quatro casos de carcinomas espinocelulares (11,7%). Em dois casos estes foram encontrados na primeira biopsia; em outros dois casos verificou-se um intervalo de 5 meses entre a primeira biopsia (positiva para papiloma) e a segunda biopsia (positiva para papiloma e carcinoma).

É consensual para a maioria dos autores que se debruçam sobre esta temática, que para se considerar que houve degenerescência maligna, deverá ser observado um período de tempo de aproximadamente cinco anos entre o diagnóstico de papiloma e o de carcinoma.<sup>11</sup> Com base neste consenso poderemos afirmar que a conclusão mais provável nestes quatro casos seja a de coexistência papiloma/carcinoma, em vez de degenerescência maligna.

Assim, é muito importante considerar esta possibilidade na primeira observação e manter uma vigilância apertada nos doentes com papilomatose devido ao risco de degenerescência maligna, para assim se fazer um diagnóstico e tratamento atempados.

Os resultados globalmente obtidos nesta análise são de uma maneira geral coincidentes com a literatura pesquisada.

## Bibliografia

- Green GE, Bauman M, Smith RJH. Pathogenesis and treatment of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngol Clin North Am* 2000;33(1):187-207.
- Hasan S, Dutt SN, Kini U, Shariff S et al. Laryngeal carcinoma ex-papilloma in a non-irradiated, non-smoking patient: a clinical record and review of the literature. *J Laryngol Otol* 1995;109:762-766.
- Reeves WC, Ruparella SS, Swanson KI, Derkay CS et al. National registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:976-982.
- Sakakura A, Yamamoto Y, Takasaki T, Makimoto K et al. Recurrent laryngeal papillomatosis developing into laryngeal carcinoma with human papilloma virus (HPV) type 18: a case report. *J Laryngol Otol* 1996;110:75-77.
- Velyvytè D, Laiskonis A, Virgilijus Uloza, Godzicka-Josefiak A. Prevalence of human papillomavirus infection among patients with laryngeal papillomatosis and the influence of some risk factors on the persistence of papillomaviruses in the upper respiratory tract. *Medicina* 2002;38(5):83-88.
- Wiatrak BJ, Wiatrak DW, Broker TR, Lewis L. 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;Suppl 114: 1-23.
- DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer Principles & Practice of Oncology* 6th Edition. Lippincot, Williams & Wilkins.2001.
- Major T, Szarka K, Sziklai I, Gergely L et al. The characteristics of human papillomavirus DNA in head and neck cancers and papillomas.

J Clin Pathol 2005; 58: 51-55.

9. Damjanov I, Linder J. Anderson's Pathology. 10th edition (vol 1). Mosby 1996.
10. Gerein V, Rastorgev E, Gerein J, Draf W et al. Incidence, age at onset, and potential reasons of malignant transformation in recurrent respiratory papillomatosis patients: 20 years experience. Otol Head Neck Surg. 2005;132(3):392-394.
11. Klozar J, Taudy M, Betka J, Kana R. Laryngeal Papilloma – Precancerous condition? Acta Otolaryngol (Stockh) 1997;Suppl527: 100-102.