

# Papilomatosis laríngea recurrente complicada con extensión pulmonar

## Recurrent respiratory papillomatosis with pulmonary extension

Olalla Castro Macía • Ana Quintana Sanjuás • Nieves Rodríguez Acevedo • Estrella Pallas Pallas • José Luis Fariña Conde  
Miriam Hamdan Zabarce • Antonio Sinde Morón

### RESUMEN

**Introducción:** La Papilomatosis laríngea recurrente es una enfermedad crónica que consiste en la proliferación de lesiones benignas exofíticas en el tracto respiratorio superior, afectando fundamentalmente a las cuerdas vocales. En el 30% de las ocasiones puede extenderse al tracto respiratorio inferior y digestivo.

**Caso Clínico:** Varón de 37 años diagnosticado de papilomatosis laríngea recurrente desde los cinco años. Ha sido intervenido en 42 ocasiones de microcirugía laríngea siendo necesario el uso de terapia adyuvante, con intron-A y cidofovir intralesional. Desde hace 7 años afectación pulmonar bilateral, complicación muy poco frecuente que ensombrece gravemente la evolución de la enfermedad.

**Discusión:** La enfermedad es a menudo difícil de tratar y controlar debido a su recurrencia y extensión a lo largo de la vía respiratoria. Hasta el momento no existe tratamiento que erradique la enfermedad, siendo el láser CO<sub>2</sub> junto con la inyección intralesional de cidofovir las técnicas más empleadas.

**Palabras Clave:** Cidofovir, papilomatosis pulmonar, microcirugía laríngea, láser CO<sub>2</sub>, virus del papiloma humano.

### ABSTRACT

**Introduction:** Recurrent respiratory papillomatosis is a chronic disease that is characterized by the proliferation of benign exofitic lesions within the superior respiratory tract, most often in vocal cords. In about 30% of cases tends to spread to the inferior respiratory and digestive tracts.

**Case Report:** A 37 year old man was diagnosed with recurrent respiratory papillomatosis at age of five. Since then he has been undergone laryngeal microsurgery for 42 times with complementary adjuvant therapy with intron-A and cidofovir. Seven years ago the disease affected the pulmonary parenchima, a very uncommon complication that overshadows the evolution of the disease.

**Discussion:** This disease is often difficult to treat and control because of the recurrence and the extension to aerodigestive tract. At moment, there is no treatment to cure the papillomatosis. The laser CO<sub>2</sub> with intralesional injection of cidofovir are currently the most used techniques.

**Key Words:** Cidofovir, pulmonary papillomatosis, laryngeal microsurgery, laser CO<sub>2</sub>, human papilloma virus.

### INTRODUCCIÓN

La papilomatosis laríngea recurrente es una enfermedad crónica caracterizada por la presencia de lesiones benignas exofíticas en el tracto respiratorio superior. La localización de dichas lesiones afecta de manera más frecuente a las cuerdas vocales, siendo el resto de la laringe, mucosa oral y nasal menos frecuentes.<sup>1</sup> En el 30% de las ocasiones puede extenderse al tracto respiratorio inferior y digestivo, siendo posible la malignización en el 5% de los casos.<sup>2</sup>

El agente causal de la enfermedad es el virus del papiloma humano. Los serotipos implicados en la papilomatosis laríngea son el 6 y 11 fundamentalmente, responsables también de los condilomas genitales.<sup>3</sup> Aunque también pueden estar implicados otros como 16, 18, 31 y 33. El serotipo 11 se asocia a cuadros de mayor severidad, debido a que existe obstrucción de la vía aérea de forma más temprana y por lo tanto necesidad de realización de traqueotomía.<sup>4</sup>

#### OLALLA CASTRO MACÍA

Residente Hospital Xeral-Ciés (CHUVI)

#### ANA QUINTANA SANJUÁS

Residente Hospital Xeral-Ciés (CHUVI)

#### NIEVES RODRÍGUEZ ACEVEDO

Adjunto Hospital Xeral-Ciés (CHUVI)

#### ESTRELLA PALLAS PALLAS

Adjunto Hospital Xeral-Ciés (CHUVI)

#### JOSÉ LUIS FARIÑA CONDE

Adjunto Hospital Xeral –Ciés (CHUVI)

#### MIRIAM HAMDAN ZABARCE

Residente Hospital Xeral-Ciés (CHUVI)

#### ANTONIO SINDE MORÓN

Servicio ORL Hospital Xeral-Ciés (CHUVI)

#### CORRESPONDENCIA:

Olalla Castro Macía.  
C/ Pizarro nº 20-22. Servicio ORL – Hospital Xeral-Ciés  
(Vigo-Pontevedra-España).  
Email: olallacastro82@hotmail.com

#### REUNIÓN CIENTÍFICA

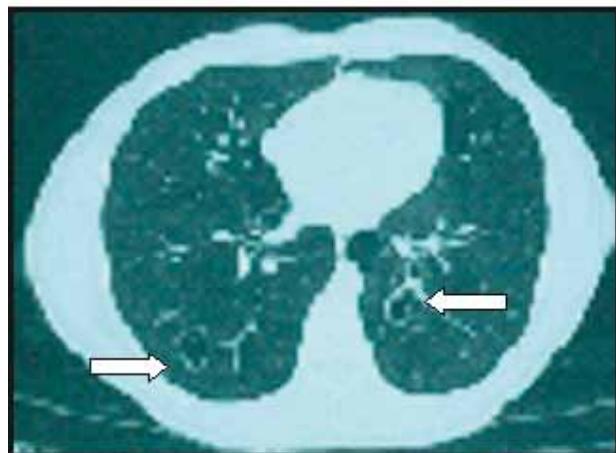
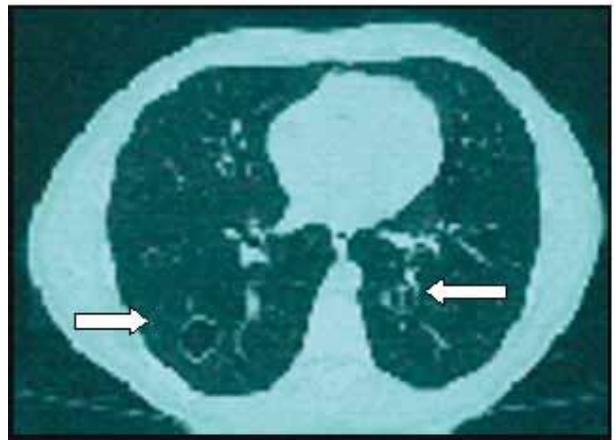
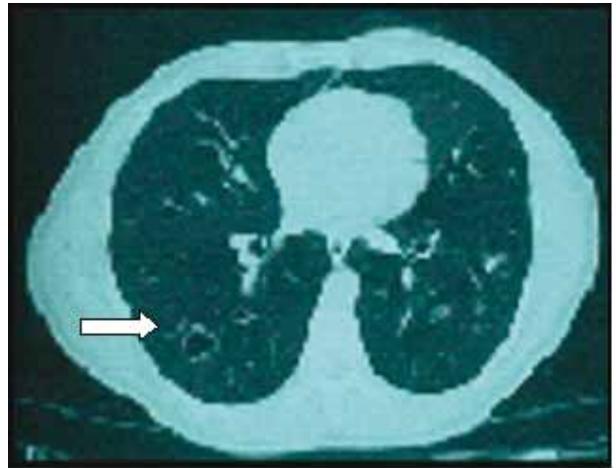
56 Congreso de la Sociedad Portuguesa de Otorrinolaringología y Patología Cérvico-Facial.

El mecanismo de transmisión es vertical, mujeres con infección del tracto genital por virus del papiloma, que a través del canal de parto lo transmiten a sus hijos.<sup>1</sup>

#### DESCRIPCIÓN CASO CLÍNICO:

Presentamos el caso de un varón sin antecedentes médico-quirúrgicos de interés, diagnosticado en el año 1975, con cinco años de edad, de papilomatosis laríngea tras acudir a consultas externas de ORL por presentar disfonía progresiva de un año de evolución y disnea severa de presentación brusca. Siendo intervenido de urgencia mediante microcirugía laríngea por técnica de suspensión, realizándose exéresis de los papilomas laríngeos que ocupaban toda la región glótica, liberando así la vía aérea, sin necesidad de realizar traqueotomía. Posteriormente fueron necesarias ocho intervenciones más hasta el año 1982. Tras un periodo clínico asintomático en donde realizaba controles periódicos, no se evidenció recidiva de enfermedad hasta el año 1990, ocho años después de la última intervención. En esta ocasión los papilomas se extendían a región subglótica y parte superior de tráquea, precisando de 14 intervenciones más hasta el año 1995 para la exéresis de los mismos mediante microcirugía laríngea. Ante una nueva recidiva de la enfermedad, tres meses después de la última intervención, a partir del año 95, se realiza exéresis de las lesiones mediante microcirugía laríngea y vaporización del lecho quirúrgico con láser CO<sub>2</sub> (Sharplan® 20, Israel), potencia 5w en modo superpulso y disparo continuo. Se toman biopsias de las lesiones y se obtiene la confirmación anatómico-patológica de los serotipos 6 y 11 del virus del papiloma humano (mediante hibridación in situ primero y después PCR), como agentes causales de la enfermedad. Posterior a la realización del láser, presentó una sinequia en comisura anterior, que se liberó sin complicaciones.

A pesar del tratamiento con láser CO<sub>2</sub>, las lesiones vuelven a recidivar con frecuencia, aproximadamente cada tres-cuatro meses, siendo necesarias ya más de treinta intervenciones, se decide en el año 1999 el uso de terapia co-adyuvante con INTRÓN-A intramuscular en dos ocasiones. En julio de 2001 tras controles radiográficos de rutina, se visualizan en la placa de tórax lesiones quístico-cavitarias localizadas fundamentalmente en lóbulo inferior izquierdo, confirmándose en el TC dichas lesiones en ambos lóbulos inferiores y la afectación del parénquima pulmonar (Fig.1). Tras nueva recidiva de la enfermedad, en mayo del 2002 se empieza a utilizar cidofovir intralesional, (dosis de 1cc por inyección en un total de 30 cc, solución preparada en 100 cc de suero fisiológico a una concentración de 3,73 mg/ml), en el mismo acto quirúrgico y tras la vaporización con láser CO<sub>2</sub>, disminuyendo



**Figura 1** - Lesiones quístico-cavitarias en ambos lóbulos pulmonares inferiores.

desde entonces el número de intervenciones quirúrgicas, como se refleja en la Tabla 1. La última intervención, realizada en abril de 2009, corresponde a la número 42 y a la octava aplicación de cidofovir intralesional. Se visualizaron lesiones en cara laríngea de epiglotis, glotis y región subglótica (Figs. 2 y 3). La única complicación

Tabla 1

1990-1995	Microcirugía laríngea	14 Cirugías
1995-2002	Láser CO <sub>2</sub>	11 Cirugías
2002-2009	Láser CO <sub>2</sub> + Cidofovir	8 Cirugías

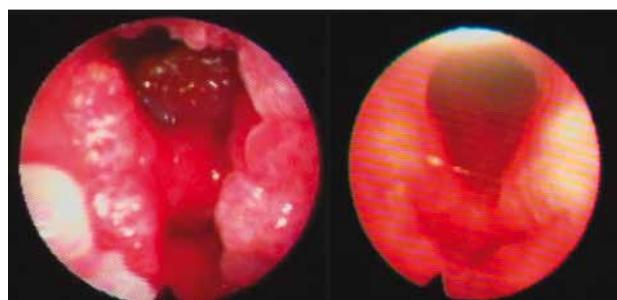
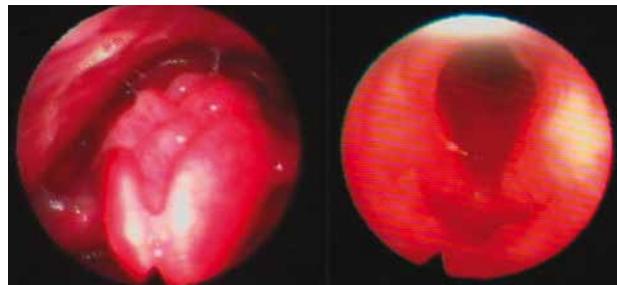


FIGURA 2 y 3 - Antes y después de microcirugía laríngea con láser CO<sub>2</sub> e infiltración de cidofovir.

que presentó el paciente tras la aplicación de cidofovir, fue la aparición de un síndrome febril y astenia a los tres días de la intervención que cedió con antipiréticos. La afectación pulmonar se ha mantenido estable hasta Noviembre del 2008 en donde el TC de control revela progresión de la enfermedad Fig 4. Se le propone al paciente terapia intravenosa con cidofovir, encontrándose actualmente a la espera de recibir tratamiento.

#### DISCUSIÓN:

La papilomatosis laríngea recurrente es una infección viral que normalmente afecta a la vía aérea superior, sin embargo, puede extenderse a través de todo el tracto aéreo digestivo: faringe, tráquea y bronquios, parénquima pulmonar, y esófago.

Más del 25% de mujeres en edad fértil van a presentar infección por este virus, y hasta el 50% de mujeres de hijos con la enfermedad tienen condilomas genitales.<sup>2</sup> Por lo tanto, el principal factor de riesgo para adquirir la enfermedad es la presencia de condilomas.<sup>5</sup> Pero no todas aquellas mujeres con verrugas genitales, van a transmitir la infección (el riesgo de que un niño contraiga la enfermedad de una madre con lesión condilomatosa durante el parto es de 1 entre 231-400 casos).<sup>6</sup> Existen otros factores de riesgo implicados:

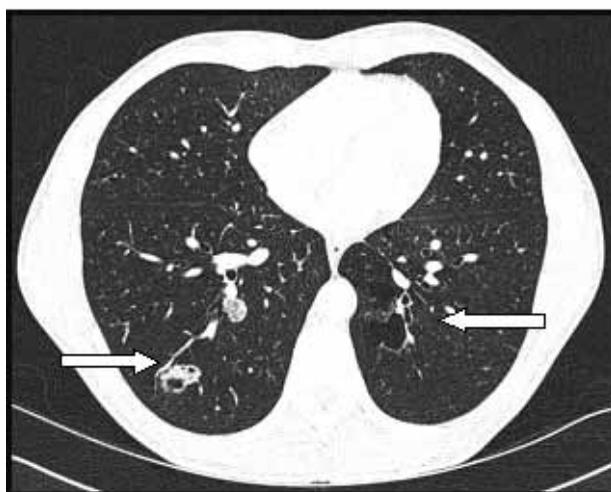


Figura 4 - Se observan en ambos lóbulos inferiores, nódulos de contornos y morfología irregular, opacidades inhomogéneas de morfología irregular y lesiones quísticas de paredes finas. A notar el aumento de tamaño de las lesiones en comparación con las imágenes del 2001.

- **Primigrávida:** está relacionado con un mayor tiempo de período expulsivo, y por lo tanto de más contacto. La duración del parto más de diez horas supone multiplicar por dos el riesgo de contagio.
- **Parto vaginal:** aunque existen casos descritos en la literatura de transmisión mediante cesárea. Se cree que en este caso el contagio sería vía hematogena.
  - Mujer joven (menor de veinte años).
- **Varón.**
- **Otros:** genéticos, inmunológicos, serotipo VPH.

La diseminación pulmonar es poco frecuente, menos del 1% de los casos están descritos en la literatura, pero cuando ocurre, nos indica gravedad de la enfermedad ya que se asocia a peor pronóstico y mayor probabilidad de malignización.<sup>5</sup> La mayor parte de los casos ocurre en población pediátrica, y el número de casos de pacientes adultos en la literatura es relativamente pequeño, no como ocurre con nuestro paciente en donde se diagnostica la diseminación pulmonar de la enfermedad a la edad de 29 años. La afectación pulmonar suele asociarse a una historia de múltiples resecciones y manipulación de la vía aérea superior en donde pequeños fragmentos de papilomas son desprendidos e implantados en pulmón<sup>6</sup>, lo cual es compatible con nuestro caso en donde el número de microcirugías laríngeas supera la cuarentena. Las lesiones pulmonares son características, siendo el TC la prueba de imagen más sensible para su diagnóstico y valoración de su extensión. Se trata de lesiones quísticas y nódulos que fundamentalmente afectan a los lóbulos inferiores, pero la afectación de los superiores no es infrecuente. Los quistes suelen ser de paredes finas y regulares, normalmente menores de cinco cm, en ocasiones con nivel en su interior. Los nódulos, en cambio, son menores de tres cm y de morfología más irregular.<sup>6</sup> La naturaleza de estas lesiones es controvertida; se cree que los nódulos son papilomas, y los quistes, neumatoceles formados por la obstrucción de un bronquio y sobre distensión de alveólos distales a éste.<sup>5</sup> Atelectasias post-obstructivas, bronquiectasias o neumonías secundarias a consolidación pueden asociarse en ocasiones.

La papilomatosis laríngea localizada puede ser fácilmente reseca, debiendo ser cuidadoso en destruir todo el papiloma e incluso su base. La forma diseminada puede mostrar una base ancha submucosa, por lo que es difícil resecaarlos completamente y la regla será por lo tanto la recurrencia.<sup>9</sup> A diferencia de las lesiones malignas, en este caso los márgenes quirúrgicos negativos no son necesarios. El objetivo es realizar una técnica conservadora, sobre todo en

aquellas regiones anatómicas más vulnerables.<sup>7</sup>

No existe hasta el momento actual tratamiento único efectivo para erradicar la papilomatosis laríngea recurrente.<sup>7</sup> Disponemos de dos estrategias terapéuticas: el tratamiento quirúrgico e el tratamiento co-adyuvante.

El principal objetivo que buscamos con la exéresis de las lesiones, es la liberación de la vía aérea intentando preservar las estructuras sanas. En lo que se refiere a la terapia co-adyuvante, están establecidos los protocolos de uso:

- Necesidad de más de cuatro intervenciones al año.
- Rápida reproducción de la enfermedad con compromiso aéreo.
- Diseminación distal.<sup>8</sup>

Existen diversas modalidades quirúrgicas, siendo la resección con Láser CO<sub>2</sub> la más empleada hoy en día. La energía producida por el rayo láser, se transforma en calor en los tejidos, vaporiza el agua celular y quema los tejidos inflamables dejando un cráter carbonizado poco profundo. La cicatrización de estas heridas es excelente.<sup>5</sup> Otros tipos de láser empleados son KTP, 585 nm flash dye o el argón. El principal inconveniente del láser está relacionado con su seguridad: por una parte el haz de rayos puede alcanzar el metal y dañar al cirujano y a los tejidos no protegidos, por ello empleamos una protección adecuada del instrumental de microcirugía laríngea y un tubo de intubación más rígido, recubierto con protección metálica y con dos balones: uno distal insuflado con suero fisiológico y otro proximal con azul de metileno. Por otro lado, la vaporización se convierte en un aerosol de partículas que contienen el virus, y este puede extenderse a tracto respiratorio más inferior, o bien salir al ambiente y propagarse, se recomienda el uso de mascarillas con filtros especiales.<sup>9</sup> La mayoría de las complicaciones son menores, como daño en la dentadura, estenosis, edema laríngeo, cicatrices y formación de sinequias. De hecho, la complicación más frecuente relacionada con el láser, es la formación de sinequias en comisura anterior con una incidencia en la literatura de 0-40%.<sup>7</sup> En nuestra experiencia la sinequia en comisura anterior ha sido la única complicación derivada del láser. Para evitar estas posibles alteraciones prescribimos tratamiento corticoideo i.v. previo a la cirugía y en el postoperatorio inmediato, con mantenimiento vía oral en pauta descendente durante aproximadamente 15-20 días. El número total de intervenciones realizadas en el mismo paciente y la localización de las lesiones influyen en el grado de las mismas. Otras técnicas quirúrgicas, como es el caso de la excisión con micropinzas laríngeas, que

van a minimizar el riesgo de formación de cicatrices, han sido el método de elección durante años, y hoy en día se emplea en casos seleccionados de papilomas muy extensos y obstructivos.<sup>5</sup> Recientemente, el empleo de un microdesbridador laríngeo, parece dar resultados mejores a los del láser, sin riesgo de provocar fuego o explosión, ni aerosol con partículas virales. Pasquale et al. demuestran mejoría en la calidad de la voz, menor daño mucoso y mejor coste beneficio que la técnica láser.<sup>5</sup>

La terapia co-adyuvante, se emplea en más del 20% de los casos.<sup>8</sup> Existen múltiples modalidades, algunas de ellas todavía en período de investigación. Algunos ejemplos: interferon (primera terapia adyuvante empleada por nosotros), ribavirina, acyclovir, índole-<sup>3</sup>-carbinol, celebex, retinoides, terapia fotodinámica o terapia genética. Pero la más utilizada actualmente es el cidofovir, tanto en aplicación intralesional, como intravenosa en caso de afectación pulmonar. Es un análogo nucleósido, que tiene actividad antiviral contra un amplio rango de virus DNA. Aprobado por la Food and Drug Administration para el uso de la retinitis por CMV en pacientes VIH.<sup>10</sup> El potencial de cidofovir en esta patología ha sido demostrado en pacientes con papilomatosis severa y múltiples recurrencias, consiguiendo con él, una remisión completa o parcial de las lesiones en la mayoría de los pacientes, mejorando calidad de voz, estado de la vía aérea y disminución del número de intervenciones quirúrgicas.<sup>9</sup> Se ha comprobado que con el uso combinado de cirugía y cidofovir se obtienen mejores resultados y, por ello, es actualmente el tratamiento estándar en la papilomatosis laríngea severa<sup>7</sup> y el que se ha empleado en las últimas ocho intervenciones realizadas en nuestro paciente. Pocos efectos secundarios han sido descritos hasta el momento tras su aplicación intralesional: rash cutáneo, cefalea, reacción inflamatoria local, cicatrices, edema de glotis.<sup>11</sup> En nuestra experiencia en una ocasión presentó síndrome febril y astenia a los tres días de la intervención, que remitió tras tratamiento antipirético. En cuanto al posible potencial carcinogénico, algún estudio asocia la displasia al uso del cidofovir. Pero, como sabemos, la degeneración espontánea a la malignización es posible, entorno al 5% de los casos. En una metaanálisis realizado de 31 artículos (118 pacientes con papilomatosis laríngea) en donde se utilizaba el cidofovir intralesional, el porcentaje de pacientes que desarrollaron displasia fue de 2,7%, siendo este valor coincidente con la incidencia de malignización espontánea, por lo que el papel del cidofovir en la malignización permanece todavía incierto.<sup>11</sup> El cidofovir intravenoso, ha sido

descrito en casos con afectación pulmonar. El principal efecto secundario es la afectación renal. Para evitar la nefrotoxicidad, es importante la hidratación con sueroterapia y el uso de probenecid. También se han descrito: irritación ocular, hipotensión ocular, fatiga, debilidad, síndrome febril y en animales hipospermia. En los últimos años se ha demostrado la capacidad inmunogénica de las vacunas contra el virus del papiloma humano y el cáncer de cérvix. Actualmente existe la vacuna bivalente, que incluye los serotipos 16 y 18 (alto riesgo oncogénico) y la cuatrivalente que incluye además de los serotipos 16 y 18, los asociados a la papilomatosis laríngea y verrugas genitales, 6 y 11 ( bajo riesgo oncogénico). La efectividad de la vacuna se ha demostrado en la patología cérvicovaginal, por lo que la erradicación de la papilomatosis podría ser posible en futuras generaciones, y en el caso de que se ampliase el calendario vacunal a varones. Sin embargo la OMS no se ha pronunciado todavía en el uso de la vacuna para la prevención de esta patología. Por lo que la papilomatosis laríngea continúa siendo en el momento actual una enfermedad sin tratamiento curativo efectivo.<sup>12</sup>

#### REFERÊNCIAS:

1. Mascareñas de los Santos A, Ortiz de la Peña A, Cruz A, Sams S. Virus del Papiloma Humano. Revista de enfermedades infecciosas en Pediatría 2007; Vol XX Num 80.
2. Silverberg M, Thorsen P, Lindeberg H, Grant L *et al.* Condyloma in Pregnancy is strongly Predictive of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis. Am Coll Obstet Gynecol. April 2003; 101(4): 645-52.
3. Lupiani MP, Fraga ME Vacuna del virus del papiloma humano: se amplia el calendario vacunal. Canar Ped 2008; 32(1): 11-16.
4. Gerein V, Rastorguev E, Gerein J, *et al.* Incidence, age at onset, and potential reasons of malignant transformation in recurrent respiratory papillomatosis patients: 20 years experience. Otolaryngol Head Neck Surg. 2005;132:392-394.
5. Ruan S, Chen K, Yang P. Recurrent respiratory papillomatosis with pulmonary involment: A case report and review of the literature. Respirology 2009;14:137-140.
6. Derkay C, Wiatrak B. Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Review. The Laryngoscope 2008;118:1236-47.
7. Preuss SF, Klusmann JP, Jungehulsing M, *et al.* Long-term results of surgical treatment for recurrent respiratory papillomatosis. Acta Oto-Laryngologica 2007; 127:1196-1201.
8. Brunetto B, Zelada Ursula. Uso del cidofovir en la papilomatosis respiratoria recurrente. Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello 2007; 67:153-156.
9. Castillo P, García R, Flores S, Núñez C. Tratamiento combinado de la Papilomatosis laringotraqueal con láser ND- YAG y cidofovir intralesional. Neumología y Cirugía de Tórax 2005;64(1):30-33.
10. Zabawski EJ Jr. A review of topical and intralesional cidofovir. Dermatology Online J 2000;6(1):3
11. Broekema F, Dikkers F. Side-effects of cidofovir in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. Eur Arch Otorhinolaryngol 2008;265:871-879.
12. Gillison M, Chaturvedi A, Lowy D. HPV Prophylactic vaccines and the potential prevention of noncervical cancers in both men and women. Cancer Supplement 2008;113(10):3036-46.
13. Sidhu TS, Sharma AK, Sharma N, *et al.* Otolaryngol Head Neck Surg. 2007 Feb;136(2):321-3
14. Bonilla M, Barrientos J.C, Ferrera A. Caracterización clínico-epidemiológica e identificación molecular del virus papiloma humano en papilomatosis respiratoria recurrente. Revista Médica de los PostGrados de Medicina 2008; 11(1): 55-61.