Papilomatosis laríngea: una causa poco frecuente de disfonía en el niño. Serie de casos

Laryngeal papillomatosis: A rare cause of dysphonia in the child. Case series

Dra. Giselle Cuestas^a, Dra. Verónica Rodríguez^a, Dra. Flavia Doormann^a, Dr. Patricio Bellia Munzón^a y Dr. Gastón Bellia Munzón^b

RESUMEN

La papilomatosis laríngea juvenil es una enfermedad infrecuente causada por el virus del papiloma humano, principalmente, los tipos 6 y 11. Es el tumor laríngeo benigno más común en los niños.

Debe pensarse, en esta patología, en todo niño con disfonía persistente y progresiva, acompañada o no de estridor y dificultad respiratoria. La laringoscopia flexible con anestesia local permite visualizar las típicas lesiones de características verrugosas. El diagnóstico se confirma mediante la anatomía patológica.

El tratamiento existente es paliativo y consiste, principalmente, en la escisión quirúrgica de los papilomas para mantener la vía aérea sin obstrucción y mejorar la calidad de la voz, pero tiene una alta tasa de recidiva.

Se presentan 20 pacientes con papilomatosis laríngea juvenil. Se describen las manifestaciones clínicas, el diagnóstico y el tratamiento de esta patología.

Palabras clave: disfonía, papilomatosis laríngea, niño.

ABSTRACT

Juvenile laryngeal papillomatosis is an uncommon disease caused by human papilloma virus, mainly types 6 and 11. It is the most common benign laryngeal tumor in children.

This condition should be suspected in any children with persistent and progressive dysphonia with or without stridor and respiratory distress. Flexible laryngoscopy under local anesthesia allows to visualize the typical wart-like lesions. The diagnosis is confirmed by pathological anatomy.

Existing treatment is palliative and consists mainly of the surgical excision of the papillomas to maintain the airway without obstruction and to improve the quality of the voice, but it has a high rate of relapse.

We present 20 patients with juvenile laryngeal papillomatosis. We describe the clinical manifestations, the diagnostic methods and the treatment of this pathology.

Key words: dysphonia, laryngeal papillomatosis, child.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e471>

Cómo citar: Cuestas G, Rodríguez V, Doormann F, et al. Papilomatosis laríngea: una causa poco frecuente de disfonía en el niño. Serie de casos. Arch Argent Pediatr 2018;116(3):e471-e475.

INTRODUCCIÓN

La papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) es una enfermedad infrecuente de la vía aéreo-digestiva que se caracteriza por la proliferación de lesiones epiteliales exofíticas, fundamentalmente, en la laringe.¹ Su prevalencia se estima en 1,45-2,93 cada 100 000 niños.² Esta enfermedad tiene un curso clínico impredecible, tendencia a la recurrencia y a la diseminación extralaríngea.³ La morbilidad puede ser significativa y ocasionar una obstrucción potencialmente mortal o progresar hacia el desarrollo de neoplasias malignas, principalmente, con el virus del papiloma humano (VPH) tipo 11.^{4,5}

En el 75% de los niños, los síntomas se inician antes de los 5 años.¹ Como las cuerdas vocales suelen ser la localización inicial y predominante, el llanto débil o la disfonía son los síntomas de presentación principales. La disfonía se caracteriza por ser persistente y progresiva, sin períodos de voz normal.

El retraso diagnóstico puede conducir a la obstrucción de la vía aérea superior. A medida que los papilomas aumentan su tamaño, comienzan a obstruir la vía aérea, lo que se manifiesta con dificultad respiratoria progresiva y estridor inspiratorio de tono grave, que con la extensión de la enfermedad, puede ser bifásico. Otros síntomas son los ronquidos y apneas del sueño, la tos crónica, las infecciones respiratorias recurrentes, la disfagia y el retraso del crecimiento.

Actualmente, no existe un tratamiento curativo. Todos los tratamientos disponibles, tanto médicos como quirúrgicos, son paliativos, enfocados en lograr una vía aérea segura, mejorar la calidad de la voz, disminuir la extensión de la enfermedad e incrementar el intervalo de tiempo entre las cirugías.⁶

a. Sección de Endoscopia Respiratoria, División de Otorrinolaringología.

b. Servicio de Cirugía.
Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde",
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Giselle Cuestas: giselle_cuestas@yahoo.com.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 1-11-2017

Aceptado: 22-12-2017

CASOS CLÍNICOS

Se presenta a 20 pacientes (13 femeninos) con PRR tratados por la Sección de Endoscopía Respiratoria entre octubre de 2000 y octubre de 2017.

Dos pacientes nacieron por cesárea. Cuatro madres refirieron citología cervical positiva para VPH. Un paciente presentaba serología positiva para el virus de la inmunodeficiencia humana y otro tenía tuberculosis laríngea al momento del diagnóstico.

En 19 casos, el síntoma de presentación principal fue la disfonía. El restante paciente presentó dificultad respiratoria grave, que requirió intubación endotraqueal. Cuatro pacientes presentaron, además, estridor inspiratorio. La edad al inicio de las manifestaciones clínicas varió desde el nacimiento hasta los 12 años.

Todos los pacientes fueron evaluados con endoscopía con anestesia local (con fibra óptica flexible) y con anestesia general (con instrumental rígido) para determinar la extensión de la lesión (compromiso de la vía aérea inferior y/o del esófago) (*Figura 1*). Se tomaron muestras para la anatomía patológica.

La edad media en el momento del diagnóstico fue de 3,5 años (rango: de 8 meses a 12 años). El intervalo entre los primeros signos y/o síntomas clínicos y el diagnóstico varió de 1 mes a 3 años.

El tratamiento en todos los casos consistió en

la exéresis de las lesiones mediante microcirugía laríngea con instrumental frío. El número de intervenciones por paciente varió de 1 a 20 (menos de 10 cirugías: 16 pacientes; más de 10 cirugías: 4 pacientes).

Dos pacientes, que necesitaban cirugías frecuentes para mantener permeable la vía aérea, recibieron tratamiento médico adyuvante: cidofovir intralesional (5mg/ml cada 2-3 semanas, 5 dosis) y bevacizumab intralesional (25mg/ml cada 2 semanas, 4 dosis) (*Figura 2*).

Dos pacientes, con microcirugías laríngeas previas en otra institución, presentaban sinequia de la comisura anterior como complicación posquirúrgica. Además, padecían apneas del sueño debido a la hipertrofia amigdalina no diagnosticada, las cuales se resolvieron tras la amigdalectomía.

La anatomía patológica fue concordante con papilomatosis. Se realizó la tipificación viral en 4 pacientes: se identificó, en 2 casos, el VPH-11; en un caso, el VPH-6 y 11; y en el restante, el VPH-6 y 18.

Tres pacientes (15%) presentaron diseminación extralaríngea: al paladar, a la hipofaringe y a la tráquea (*Figura 3*).

El tiempo medio de seguimiento fue de 3 años. Ninguno de los pacientes requirió traqueotomía. En 15 casos, se logró una buena calidad de la voz. Cinco pacientes permanecen con disfonía.

FIGURA 1. Imágenes endoscópicas de pacientes con papilomatosis laríngea

A y B. Compromiso de las cuerdas vocales. C. Lesión que obstruye la glotis. D. Imagen ampliada de las lesiones papilomatosas de aspecto verrugosas, blanco-rosadas, semejantes a “frambuesas”

DISCUSIÓN

El VPH se transmite verticalmente de la madre al hijo en el canal de parto (infección genital activa o latente). También la transmisión puede ser transplacentaria (1%).¹

Si bien la infección se produce en el nacimiento o antes, la mayoría de los pacientes no presentan los síntomas inmediatamente. En nuestra serie, solo 4 pacientes presentaron llanto débil desde el nacimiento.

Debido al sutil comienzo de los síntomas y a la falta de sospecha clínica en los niños y, más aún, en los lactantes, el diagnóstico de papilomatosis, a menudo, se demora. Lo habitual es que se diagnostique entre los 2 y los 5 años de edad, un año después del comienzo de los síntomas, cuando la disfonía es marcada o comienza el estridor y la obstrucción respiratoria.⁷

En nuestros casos, el intervalo promedio entre los primeros signos clínicos y el diagnóstico fue de 1 año, y la mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 3 años.

El primer síntoma de alerta es siempre la disfonía. La voz suele describirse como ronca o

débil y varía poco a lo largo del día. En ocasiones, aparece disnea, que suele ser progresiva, pero puede descompensarse rápidamente en el curso de una infección de la vía aérea superior. Otro signo de alerta es el estridor, que suele ser inspiratorio.

No es infrecuente el diagnóstico de asma, nódulos vocales, crup, alergia o bronquitis antes del diagnóstico definitivo. Hay que mantenerse atentos ante síntomas respiratorios recurrentes o progresivos, que no siguen el curso natural de las enfermedades más comunes y no mejoran con el tratamiento convencional.⁸

Si bien la mayoría de las disfonías infantiles se deben a la mala utilización de la voz, es importante evaluar la vía aérea para excluir una patología tumoral, parálisis cordal, anomalías congénitas (como quistes y membranas), entre otras causas. El estudio laringoscópico puede ofrecer un diagnóstico precoz y evitar, así, el desarrollo de complicaciones.

La laringoscopia flexible con anestesia local permite visualizar las típicas lesiones planas o vegetantes, muy vascularizadas, de características

FIGURA 2. Imagen del preoperatorio (A) y del posoperatorio inmediato (B) de la microcirugía laríngea de resección de las lesiones papilomatosas. C. Inyección de bevacizumab intralesional en la cuerda vocal derecha

FIGURA 3. A. Papilomas en la glotis y en la hipofaringe (flecha). B. Papiloma en la tráquea (flecha)

verrugosas blanco-rosadas (semejantes a “frambuesas” o “racimos de uvas”). Es importante realizar una evaluación endoscópica bajo anestesia general para determinar la extensión de la lesión.⁷ Se debe solicitar una tomografía computada de tórax para identificar el compromiso pulmonar (<1%), principalmente, cuando se observa extensión traqueal (8%) y/o bronquial (3%) de los papilomas.¹ El diagnóstico de certeza lo proporciona la biopsia, que permite el estudio histopatológico de la lesión y, eventualmente, la tipificación del VPH.³

La evolución natural puede ser impredecible: puede remitir espontáneamente, mantenerse estable o presentar un crecimiento agresivo, si bien lo más frecuente es la remisión espontánea conforme aumenta la edad y tras numerosas intervenciones para la exéresis de las lesiones.⁸

En el 30% de los niños, se ha documentado la diseminación hacia la tráquea, los bronquios, los pulmones, el esófago y la cavidad oral, y en raros casos (1%) de larga evolución, la degeneración maligna de PRR en carcinoma escamoso.^{1,7}

La edad de aparición es el factor más importante para el pronóstico de la progresión de la PRR; antes de los 3 años, sugiere un pronóstico agresivo.^{5,9} La realización de la traqueotomía facilita la diseminación, por lo tanto, debe evitarse.¹⁰ También el serotipo viral estaría relacionado con la gravedad de la enfermedad y el curso clínico. La presencia del VPH-11 en los papilomas se asocia a la enfermedad más agresiva.^{5,9} Dos de nuestros pacientes con compromiso extralaringeo presentaron VPH-11 y el restante, VPH-6 y 18.

El mantenimiento de una vía aérea adecuada es la razón principal para la intervención. La resección completa de todos los papilomas es poco realista e innecesaria. Los intentos excesivos de eliminar todos los papilomas visibles en cada operación pueden conducir a un daño permanente de la laringe, lo que resulta en disfonía por sinequias o estenosis laríngea.¹¹

Las terapias adyuvantes se indican cuando se precisan más de cuatro intervenciones al año, existe compromiso extralaringeo y/o crecimiento rápido con obstrucción respiratoria y en menores de 2 años.¹ Existen controversias sobre la efectividad y los efectos secundarios de los diversos agentes adyuvantes. El más utilizado es el cidofovir (antiviral). No todos los niños experimentan resultados exitosos y su uso no está exento de riesgos. Se han informado efectos cancerígenos en estudios en animales y

transformación maligna en pacientes con PRR que recibieron cidofovir intralesional en altas dosis.¹² El bevacizumab intralesional (anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento endotelial vascular) parece ser una opción terapéutica segura y eficaz. La vascularización sería un factor determinante en la rapidez con la que los papilomas reaparecen y el bevacizumab funcionaría como un inhibidor de la angiogénesis y obstaculizaría el crecimiento de papilomas.^{2,12}

La mayor esperanza reside en la vacuna cuadrivalente contra los subtipos 6, 11, 16 y 18 del VPH. La vacunación tanto de las mujeres como de los varones antes de comenzar la vida sexual activa promete disminuir notablemente la incidencia de la PRR.^{13,14}

Es fundamental reconocer los trastornos de la voz y evaluar la vía aérea en todo lactante o niño con disfonía persistente, a fin de establecer el diagnóstico preciso y el tratamiento adecuado. La demora en el diagnóstico puede tener consecuencias clínicas negativas debido a la progresión de la enfermedad.¹⁵ ■

REFERENCIAS

1. Monnier P. Recurrent respiratory papillomatosis. En: Monnier P, ed. *Pediatric airway surgery. Management of laryngotracheal stenosis in infants and children*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2011. Págs.220-7.
2. Marsico M, Mehta V, Chastek B, et al. Estimating the incidence and prevalence of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis in publicly and privately insured claims databases in the United States. *Sex Transm Dis* 2014;41(5):300-5.
3. Fortes HR, von Ranke FM, Escuissato DL, et al. Recurrent respiratory papillomatosis: A state-of-the-art review. *Respir Med* 2017;126:116-21.
4. Onyirioha K, Seguias L. A 16-year-old boy with a rare respiratory papillomatosis complication. *Pediatr Ann* 2016;45(3):e78-80.
5. Xiao Y, Wang J, Han D, et al. A case of the intrapulmonary spread of recurrent respiratory papillomatosis with malignant transformation. *Am J Med Sci* 2015;350(1):55-7.
6. Rodríguez H, Cuestas G, Álvarez M, et al. Papilomatosis respiratoria recurrente con compromiso pulmonar y de la pared torácica: una rara complicación en un adolescente. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2017. [En prensa]
7. Cuestas G, Rodríguez D'Aquila JA, Rodríguez D'Aquila M, et al. Recurrent respiratory papillomatosis in children. En Welch D, ed. *Voice Disorders: Epidemiology, treatment approaches and long-term outcomes*. New York: Nova Science Publisher; 2016. Págs.17-32.
8. Fita AM, Díaz Manzano JA, Reyes Domínguez SB, et al. Disfonía infantil precoz como síntoma de alerta de la papilomatosis laríngea juvenil. *An Pediatr (Barc)* 2015;83(3):211-2.
9. Carifi M, Napolitano D, Morandi M, et al. Recurrent respiratory papillomatosis: Current and future perspectives. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:731-8.
10. Wang J, Han DM, Ma LJ, et al. Risk factors of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis in the lower

- respiratory tract. *Chin Med J (Engl)* 2012;125(19):3496-9.
11. Willging JP. Laryngeal neoplasms. En: Myers C, Cotton R, Shott S, eds. *The pediatric airway. An interdisciplinary approach*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1995. Págs.263-76.
12. Rogers DJ, Ojha S, Maurer R, et al. Use of adjuvant intra lesional bevacizumb for aggressive respiratory papillomatosis in children. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;139(5):496-501.
13. Wangu Z, Hsu KK. Impact of HPV vaccination on anogenital warts and respiratory papillomatosis. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(6):1357-62.
14. Katsuta T, Miyaji Y, Offit PA, et al. 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.
15. Silva L, Gonçalves CP, Fernandes AM, et al. Laryngeal papillomatosis in children: The impact of late recognition over evolution. *J Med Virol* 2015;87(8):1413-7.