

Ronquido y papilomatosis respiratoria recurrente: una forma de presentación poco frecuente

F.J. Molero Díaz, F. Beddar Chaib
Servicio de Pediatría. Centro de Salud Valle Inclán. Madrid

Resumen

La papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) está causada por el virus del papiloma humano y se caracteriza por la presencia de papilomas, de naturaleza benigna, en la vía respiratoria. Aunque su incidencia es baja, son los tumores laríngeos más frecuentes y la segunda causa de disfonía en la edad pediátrica. Se transmite habitualmente por vía vaginal durante el parto. El diagnóstico requiere la visualización directa de las lesiones y la toma de biopsias por vía endoscópica. Además de la cirugía, se precisa tratamiento coadyuvante en muchos casos; las vacunas terapéuticas se encuentran actualmente en fase de estudio. El pronóstico es incierto debido a su tendencia a la recurrencia, extensión y afectación de la voz. Describimos el caso de un paciente con presentación atípica de PRR.

Palabras clave

Papilomatosis respiratoria recurrente, papilomatosis laríngea, virus del papiloma humano, vacuna del virus del papiloma humano

Abstract

Title: Snore and recurrent respiratory papillomatosis: an infrequent form of presentation

Recurrent respiratory papillomatosis (RRP) is caused by the human papillomavirus and is characterized by the presence of papillomas, of a benign nature, in the respiratory tract. Although its incidence is low, they are the most frequent laryngeal tumors and the second cause of dysphonia in the paediatric age. It is usually transmitted through exposure while traversing the birth canal. The diagnosis requires direct visualization of the lesions and taking biopsies with flexible fiberoptic nasopharyngoscopy. In addition to surgery, adjuvant therapies are necessary in many cases. The therapeutic vaccines are currently under study. The prognosis is uncertain due to its tendency to recurrence, extension and affectation of the voice. We describe a patient with atypical presentation of RRP.

Keywords

Recurrent respiratory papillomatosis, laryngeal papillomatosis, human papillomavirus, vaccine of the human papillomavirus

Caso clínico

Niño de 4 años de edad, que consultó por la aparición de un ronquido nocturno progresivo, despertares frecuentes y episodios de respiración entrecortada de 1 año de evolución. La respiración se fue haciendo más ruidosa, incluso durante el día. No presentaba somnolencia diurna, pero sí cierta hiperactividad. Los síntomas fueron confirmados en una videograbación aportada por la madre.

El embarazo cursó con normalidad, con parto vaginal. Ha tenido 2 episodios de otitis media, pero no ha presentado infecciones respiratorias de repetición. Salvo una hipertrofia amigdalal de grado II, no se obtuvieron otros hallazgos reseñables en la exploración inicial. Se remitió al servicio de otorrinolaringología con la sospecha de trastorno respiratorio obstructivo del sueño, y tras la valoración clínica y radiológica se indicó la realización de una adenoamigdalectomía (figura 1).

Hasta el momento de la intervención fue perdiendo peso, el tono de voz disminuyó sutilmente y la respiración se hizo oral y más ruidosa. Una fibrolaringoscopia realizada durante el acto quirúrgico reveló múltiples lesiones en la glotis y la supraglotis, sugerentes de papilomas laríngeos, que fueron extirpadas parcialmente mediante microcirugía. No se realizó adenoamigdalectomía. El estudio histopatológico reveló la presencia de papilomas escamosos compatible con una papilomatosis laríngea. La genotipificación confirmó

una infección por el virus del papiloma humano (VPH) tipo 6. Un escáner de cuello y tórax identificó múltiples lesiones nodulares en la orofaringe y a lo largo de la laringe, sin afectar el calibre de la vía aérea. No se observaron lesiones en el árbol traqueobronquial ni nódulos pulmonares (figura 2). El estudio inmunológico resultó normal. Con el diagnóstico de papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) se propuso la inyección intralesional seriada de cidofovir en las zonas afectadas como tratamiento adyuvante a la cirugía. Se administró la vacuna tetravalente frente al VPH.



Figura 2. Tomografía computarizada cervical. Lesiones nodulares superficiales en la laringe (corte sagital) y la orofaringe (corte transversal) compatibles con papilomatosis (flechas azules)

Es una enfermedad rara, con una incidencia estimada en la infancia de 4/100.000 niños⁶. En la forma infantojuvenil se adquiere la infección en el nacimiento a través de secreciones infectadas en el canal de parto, aunque la transmisión transplacentaria es posible⁷. Los factores que incrementan el riesgo de transmisión son la condición de primogénito, un parto prolongado y la existencia de condilomas genitales en el embarazo, aunque sólo 1 de 400 casos expuestos desarrollará PRR². A pesar de que un 20-25% de las mujeres en edad fértil están infectadas por el VPH⁶, la papilomatosis es excepcional, lo que sugiere otros factores en el desarrollo de la enfermedad, como una mayor susceptibilidad genética o una disfunción de la inmunidad celular^{8,9}.

La presentación clínica habitual es la ronquera o la disfonía progresiva; sin embargo, los cambios en la voz son sutiles en el niño, pueden pasar desapercibidos y describirse como una respiración ruidosa, confundiendo con otras enfermedades respiratorias. La aparición de estridor inspiratorio y posteriormente bifásico es un signo de gravedad e indica un estrechamiento de la laringe. Otros síntomas menos comunes son la tos crónica, la neumonía recurrente, el fallo de medro, la disnea, la disfagia o la dificultad respiratoria¹⁰.



Figura 1. Radiografía de cavum. Discreta hipertrofia adenoidea. Vía aérea nasofaríngea permeable. Epiglotis y partes blandas prevertebrales sin alteraciones

Un segundo estudio endoscópico de la vía respiratoria realizado a los 2 meses reveló la presencia de papilomas en la glotis, el espacio subglótico, la tráquea, el bronquio principal y el lóbulo medio izquierdo, por lo que se procedió a su exéresis y la instilación de cidofovir intralesional. Los papilomas traqueobronquiales desaparecieron, pero el paciente ha precisado en el último año 5 intervenciones con exéresis de papilomas laríngeos mediante microcirugía endoscópica e instilación de cidofovir. La cirugía ha sido bien tolerada y no se han producido efectos adversos en relación con el uso de cidofovir o la administración de vacuna tetravalente frente al VPH.

Discusión

El niño roncador suele manifestar algún grado de obstrucción de la vía aérea superior, y la hipertrofia adenoamigdalar es la causa más frecuente¹. El ronquido aparece típicamente durante el sueño, asociado o no a pausas de apnea; su presencia durante el día no es habitual, por lo que debería hacernos sospechar otro diagnóstico.

La PRR se caracteriza por la presencia de papilomas en la vía respiratoria. Son los tumores de naturaleza benigna más frecuentes de la laringe; además, un tercio de los niños presenta lesiones en otras localizaciones, como la cavidad oral, la tráquea y los bronquios; la propagación en forma de nódulos pulmonares es rara, pero produce la destrucción del parénquima e insuficiencia pulmonar².

La PRR está producida por el VPH, aunque la etiología vírica de los papilomas laríngeos ya fue descrita por Ullmann en 1923³. Los tipos de VPH 6 y 11 se aíslan en el 90% de los casos, y se han descrito casos de coinfección 6-11 y otros serotipos, como el 16, 18, 31 y 33^{2,4,5}.

La PRR tiene un curso impredecible, con cierta tendencia a remitir en la adolescencia¹⁰. La forma infantil, sobre todo en los niños de menor edad, suele ser más agresiva, con recidivas frecuentes y extensión hacia zonas distales a la laringe⁵. La malignización, generalmente a partir de la adolescencia, es rara (menos del 1%); se ha asociado con una afectación pulmonar extensa y el serotipo 1^{12,11}.

En la mayoría de los casos se establece el diagnóstico a los 2-4 años de edad, pero suele retrasarse algo más de 1 año debido al bajo índice de sospecha y la presentación sutil de los síntomas⁶. El examen endoscópico de la vía aérea, incluidas las zonas distales a la laringe, permite visualizar las lesiones, y la toma de biopsias para el estudio histológico y virológico confirmará el diagnóstico. Mediante un escáner torácico o el estudio inmunológico es posible descartar lesiones pulmonares o inmunodeficiencias.

La microcirugía es la piedra angular del tratamiento mediante la eliminación de los papilomas, preservando al máximo estructuras normales; suele realizarse a través de una laringoscopia rígida con diferentes tipos de láser o microdebridadores^{2,12-14}. El tratamiento adyuvante suele ser necesario debido a la severidad de la enfermedad; su objetivo es reducir la carga viral y/o mejorar la competencia inmunológica frente al VPH. Las indicaciones de tratamiento médico son las siguientes: más de 4 cirugías por año, crecimiento rápido de los papilomas con afectación de la vía aérea y extensión de la enfermedad⁴.

Se han ensayado múltiples tratamientos adyuvantes, la mayoría de ellos sobre un reducido número de casos y con resultados contradictorios^{2,15}. El más utilizado en la actualidad es la inyección intralesional del antiviral cidofovir, que ha mostrado su seguridad y eficacia para prolongar el tiempo de remisión, disminuyendo el número de cirugías, aunque se precisan más estudios para definir la dosis más adecuada, la frecuencia de administración y la duración del tratamiento^{16,17}. El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe la actividad del factor de crecimiento endotelial vascular humano, importante en el desarrollo de la PRR, empleado en altas dosis con resultados prometedores en pacientes pediátricos^{18,19}. En algunos estudios que incluyen niños menores de 5 años con PRR, la vacuna tetravalente frente al VPH ha generado una inmunidad suficiente sin efectos adversos y ha prolongado el tiempo de recidiva^{20,21}, aunque se precisa más experiencia sobre su uso como tratamiento adyuvante en niños con PRR.

La tendencia a la extensión, la recurrencia de las lesiones con múltiples intervenciones quirúrgicas y la frecuente afectación de la voz hacen de la prevención un objetivo primordial en el manejo de esta enfermedad. El papel de la cesárea electiva en madres con una infección conocida o condilomas es controvertido; sin embargo, en los casos con membranas amnióticas íntegras, el parto por cesárea podría disminuir el riesgo de infección por el VPH²². La vacunación sistemática con serotipos de VPH asociados a PRR sería la medida más efectiva en la prevención de esta enfermedad²³.

Conclusiones

El bajo índice de sospecha y la dificultad para identificar los síntomas vocales suele retrasar el diagnóstico de PRR. La hipertrofia adenoamigdalares es la causa más frecuente de ronquido nocturno en el niño; sin embargo, la existencia de respiración ruidosa y ronquido diurno debe llevarnos a plantear otros diagnósticos. El estudio endoscópico de la vía respiratoria superior es bien tolerado en el niño y debería realizarse precozmente. La PRR en el niño suele ser agresiva y requiere múltiples cirugías y tratamiento adyuvante. La medida más eficaz para el control de la enfermedad es su prevención mediante la vacunación universal frente al VPH. ■

Bibliografía

1. Abara S. El niño que ronca: importancia y manejo. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2017; 28(1): 20-28.
2. Venkatesam N, Pine H, Underbrink M. Recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2013; 45(3): 671.
3. Ullmann EV. On the etiology of laryngeal papilloma. *Acta Otolaryngol*. 1923; 5(4): 317-334.
4. Derkay CS, Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: a review. *Laryngoscope*. 2008; 118(7): 1.236-1.247.
5. Buchinsky FJ, Donfack J, Derkay CS, Choi SS, Conley SF, Myer CM, et al. Age of child, more than HPV type, is associated with clinical course in recurrent respiratory papillomatosis. *PLoS One*. 2008; 3(5): e2263.
6. Larson DA, Derkay CS. Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis. *Apmis*. 2010; 118(6-7): 450-454.
7. Rombaldi RL, Serafini EP, Mandelli J, Zimmermann E, Losquiavo KP. Transplacental transmission of human papillomavirus. *Virology*. 2008; 5(1): 106.
8. Bonagura VR, Hatam LJ, Rosenthal DW, DeVoti JA, Lam F, Steinberg BM, et al. Recurrent respiratory papillomatosis: a complex defect in immune responsiveness to human papillomavirus 6 and 11. *Apmis*. 2011; 118(7): 455-470.
9. Stern Y, Felipovich A, Cotton RT, Segal K. Immunocompetency in children with recurrent respiratory papillomatosis: prospective study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2007; 116(3): 169-171.
10. Tasca RA, Clarke RW. Recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Dis Child*. 2006; 91(8): 689-691.
11. Gerein V, Soldatski IL, Babkina N, Onufrieva EK, Barysik N, Pfister H. Children and partners of patients with recurrent respiratory papillomatosis have no evidence of the disease during long term observation. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006; 70(12): 2.061-2.066.
12. Burns JA, Zeitels SM, Akst LM, Broadhurst MS, Hillman RE, Anderson R. 532 Nm pulsed potassium titanyl-phosphate laser treatment of laryngeal papillomatosis under general anesthesia. *Laryngoscope*. 2007; 117(8): 1.500-1.504.
13. Kuet ML, Pitman MJ. Photoangiolytic Laser treatment of recurrent respiratory papillomatosis: a scaled assessment. *J Voice*. 2013; 27(1): 124-128.

14. Pasquale K, Wiatrak B, Woolley A, Lewis L. Microdebrider versus CO2 laser removal of recurrent respiratory papillomas: a prospective analysis. *Laryngoscope*. 2003; 113(1): 139-143.
15. Carifi M, Napolitano D. Recurrent respiratory papillomatosis : current and future perspectives. *Ther Clin Risk Manag*. 2015; 11: 731-738.
16. Broekema FI, Dikkers FG. Side-effects of cidofovir in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2008; 265(8): 871-879.
17. Fusconi M, Grasso M, Greco A, Gallo A, Campo F, Remacle M, et al. Recurrent respiratory papillomatosis by HPV: review of the literature and update on the use of cidofovir. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2014; 34(6): 375-381.
18. Rogers DJ, Ojha S, Maurer R, Hartnick CJ. Use of adjuvant intralesional bevacizumab for aggressive respiratory papillomatosis in children. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013; 139(5): 496-501.
19. Sidell DR, Nassar M, Cotton RT, Zeitels SM, De Alarcon A. High-dose sublesional bevacizumab (avastin) for pediatric recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2014; 123(3): 214-221.
20. Mudry P, Vavrina M, Mazanek P, Machalova M, Litzman J, Sterba J. Recurrent laryngeal papillomatosis: successful treatment with human papillomavirus vaccination. *Arch Dis Child*. 2011; 96(5): 476-477.
21. Tjon Pian Gi REA, San Giorgi MRM, Pawlita M, Michel A, Van Hemel BM, Schuurung EMD, et al. Immunological response to quadrivalent HPV vaccine in treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2016; 273(10): 3.231-3.236.
22. Winckworth L, Nicholl R. Question 2. Do caesarean sections reduce the maternal-fetal transmission rate of human papillomavirus infection? *Arch Dis Child*. 2010; 95(1): 70-73.
23. Lively JM, Shah RK. Recurrent respiratory papillomatosis: a possible role for the HPV vaccine? *JAAPA*. 2013; 26(5): 48, 51-53.