

Papilomatosis Respiratoria Recurrente en Pediatría

Charles Q. Yang y Diego A. Preciado

Introducción

La papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) de la laringe es una respuesta directa a la infección por el virus del papiloma humano (VPH), principalmente los tipos 6 y 11. Estas lesiones benignas son recurrentes y pueden ocurrir en cualquier parte del tracto aerodigestivo, pero más comúnmente en las zonas de transición epitelial, tal como en la unión de los epitelios columnar pseudo-estratificado y escamoso estratificado a nivel de los pliegues vocales. Los síntomas de presentación en el paciente pediátrico pueden incluir disfonía, estridor, infecciones respiratorias recurrentes, disfagia y dificultad respiratoria.

El diagnóstico debe realizarse mediante biopsia del tejido. Los factores de riesgo incluyen: ser el primer hijo nacido, las verrugas genitales maternas activas durante el parto vaginal, y haber nacido de una madre menor de 20 años de edad. La edad media al diagnóstico, en la población pediátrica, es de 3,8 años. Una edad de presentación más temprana se asocia con una enfermedad más agresiva ¹. Se cree que la patogénesis se debe a la infección de las células madre de la capa basal de la mucosa y a la subsecuente inactivación viral de los genes supresores de tumores de la célula huésped, lo que conduce a la proliferación celular. Las teorías de la activación viral por la desregulación inmune han ganado apoyo, pues muchos portadores del VPH permanecen libres de la enfermedad, toda su vida.

No hay cura para esta condición; los pacientes sintomáticos reciben tratamiento quirúrgico periódico. A menudo los pacientes con PRR se someten entre 50-100 cirugías en su vida. No se ha demostrado que la resección más agresiva mejore el control a largo plazo de la enfermedad, la duración entre las recurrencias, o los resultados funcionales. El sistema de estadificación de Derkay cuantifica la carga anatómica de PRR y se correlaciona positivamente con el índice de incapacidad vocal o *Voice Handicap Index-10* (VHI-10) en la población adulta ². La documentación del estadio de Derkay es útil para registrar la extensión de la enfermedad y puede ser un sustituto útil para evaluar la calidad de vida relacionada a la voz.

Tratamiento quirúrgico

Un principio clave en el manejo de la PRR pediátrica es el mantenimiento de una vía aérea permeable, sin necesidad de una traqueotomía, ya que la creación de un nuevo sitio de transición epitelial en la vía aérea y la aparición de PRR en el traqueostoma resulta en un aumento significativo en la complejidad y en el cuidado del paciente. Los pacientes pediátricos tienen un mayor riesgo de diseminación extralaringea de la PRR que los adultos ³.

La tasa de transformación maligna a carcinoma de células escamosas es baja, por lo que la cirugía enfatiza la preservación de la anatomía normal para optimizar la voz y la deglución, y minimizar las complicaciones post-operatorias como la cicatriz del pliegue vocal, la membrana glótica, o la estenosis de la vía aérea.

Históricamente se prefiere el láser de dióxido de carbono (CO₂) sobre los instrumentos fríos en la PRR, por los beneficios de la precisión y la hemostasia. Se vaporiza el tejido mediante la entrega de energía en el agua intracelular, de una manera enfocada y controlada, bajo microlaringoscopia. Los inconvenientes incluyen el riesgo de incendio de la vía aérea y la seguridad del personal del quirófano expuesto al “humo” del láser, que se ha encontrado que contiene ADN viral. El láser de potasio-titanil-fosfato (KTP) proporciona energía a una longitud de onda de 532 nm, específica para la oxihemoglobina. Induce la coagulación vascular evitando daños a la lámina propia superficial. Además, su fibra más delgada (0,3 mm) se puede utilizar a través del canal de trabajo del broncoscopio flexible, permitiendo el tratamiento, en unidades de sedación. El láser de pulso de tinte (PDL) funciona a una longitud de onda de 585 nm, específica para la sangre. Induce la coagulación microvascular mientras preserva los tejidos suprayacentes, y sus ventajas se maximizan en papilomas sésiles y áreas con cicatrices previas.

Una encuesta reciente de los miembros de la ASPO (**Figura 1**) encontró que la mayoría de los otorrinolaringólogos pediátricos prefieren el microdebridador endoscópico en lugar del láser KTP para los niños, mientras que el láser KTP es más popular para los laringólogos que tratan al paciente adulto con PRR. Pasquale *et al* realizaron un pequeño estudio aleatorio que mostró mejoría de la voz, menor tiempo de cirugía, menor lesión de la mucosa, y costo beneficio del microdebridador frente al láser de CO₂⁴. Se recomienda mantener la cuchilla del microdebridador 1-2 mm sobre el papiloma y permitir la succión del papiloma dentro de la cuchilla para minimizar el daño a las estructuras normales adyacentes. Las lesiones bilaterales de la comisura anterior pueden tratarse de manera escalonada, para minimizar la

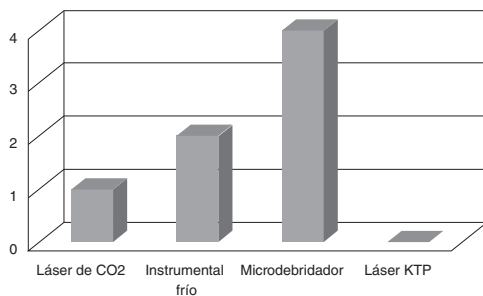


Figura 1. Instrumentos quirúrgicos preferidos por los otorrinolaringólogos pediátricos (n = 59) que tratan la PRR. Cada instrumento quirúrgico utilizado para el desbridamiento de los papilomas se clasificó desde “No utilizado” (0) a “El más utilizado” (4). Se muestran los valores promedios. KTP = potasio-titanil-fosfato.

Tomado de: Derkay CS, Volsky PG, Rosen CA, Pransky SM, McMurray JS, Chadha NK, Froehlich P. Current use of intralesional cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope*. 2013 Mar;123(3):705-12

formación de cicatrices por la aposición de superficies cruentas.

Las técnicas de instrumental frío pueden ser aconsejables para las lesiones en los pliegues vocales verdaderos donde el riesgo de transferencia inadvertida de calor con un láser, o la remoción excesiva de tejido con un microdebridador serían inaceptables. Si se realiza un micro-colgajo, la incisión debe ser adyacente a la interfase de PRR y mucosa normal. Las lesiones de los pliegues vocales verdaderos pueden ser agarradas con micropinzas y avulsionadas de forma cefálica o caudal para minimizar el desprendimiento de la mucosa normal de los pliegues. Los telescopios angulares pueden ayudar a visualizar los papilomas en el intraoperatorio.

Modalidades adyuvantes

Aunque la cirugía es el estándar en la atención de la PRR, el 20% de los pacientes con esta enfermedad requerirá terapia adyuvante. Los criterios ampliamente aceptados para la “PRR grave” que requieren tratamiento adyuvante son:

1. cuatro o más procedimientos por año;
2. propagación de la enfermedad a sitios distales;
3. rápido crecimiento con compromiso de la vía aérea.

El interferón es una histórica terapia inicial adyuvante para la PRR. Estas proteínas modulan la respuesta inmune del huésped codificando endonucleasas que escinden el ADN viral e inhiben la replicación viral. Los interferones están asociados con efectos secundarios significativos incluyendo convulsiones febriles, náuseas, vómitos, trombocitopenia, hepatotoxicidad, diplejía espástica, erupción cutánea, alopecia y prurito. Un ensayo aleatorio multicéntrico de 1988 incluyó a 169 pacientes (85 niños), en un ensayo de brazo único de 2 años, encontró que el 73% concluyó sin lesiones pero el 77% presentó recaída ⁵. En los últimos 10 años, el uso de interferón ha disminuido del 10% de los niños con PRR a menos del 4% a la luz de nuevas terapias, con mejores perfiles de toxicidad ⁶.

Cidofovir es un análogo nucleósido que se incorpora al ADN viral e inhibe la replicación del virus del *Herpes viridae*. Actualmente cuenta con la aprobación de la FDA para el tratamiento de pacientes con HIV con infección por CMV. En los últimos 10 años, numerosos informes de la inyección intralesional de cidofovir en PRR han estimulado el interés para su uso, distinto del que fue aprobado, como un tratamiento adyuvante eficaz. Ahora es el fármaco adyuvante más utilizado para la PRR. Una revisión sistemática de 158 pacientes que recibieron cidofovir intralesional, a través de 17 series de casos en 2007, mostró resolución completa en el 57%, respuesta parcial en el 35%, y sin mejoría en el 8% ⁷. Múltiples estudios muestran resultados igualmente prometedores, sin embargo, existe una enorme variabilidad en la literatura con respecto a la dosis de tratamiento, la frecuencia y el intervalo. En nuestra experiencia la inyección de cidofovir a 5 mg/ml en alícuotas de 1-3 ml con una aguja de calibre fino en el plano subepitelial, en la base de las lesiones, al mismo tiempo que la escisión quirúrgica logra el mejor control de la PRR. Las inyecciones en serie se pueden hacer hasta 5 veces quincenalmente. El tratamiento exitoso de la PRR grave con diseminación pulmonar en pacientes pediátricos, también se ha informado con cidofovir inhalado y sistémico ⁸. El cidofovir ha sido asociado con displasia y transformación maligna. Gilead emitió una advertencia mandada por la FDA en 2003, después de que los roedores que recibieron cidofovir intravenoso desarrollaron tumores sólidos después de 19 semanas de inyecciones semanales, aunque estos estaban en niveles 0,04 veces la exposición sistémica humana a la dosis intralesional recomendada ⁹. Un metaanálisis reciente mostró displasia en el 2,7% de los pacientes que recibieron inyección intralesional, en comparación con la tasa de transformación espontánea del 2,3% en la progresión natural de la PRR ¹⁰. Estos resultados se corroboraron en una revisión retrospectiva de muestras de biopsia pediátrica ¹¹. Una encuesta a 82 cirujanos ORL que manejan colectivamente 3043 pacientes con PRR dio como resultado la aprobación de 18 declaraciones consensuadas por el Grupo de Trabajo de PRR

patrocinado por la ASPO, recomendando: (1) cidofovir intralesional como una opción viable de tratamiento, para pacientes con enfermedad moderada-grave que no mejora con la cirugía frecuente (cada 2-3 meses) en conjunción con la terapia adyuvante menos mórbida; (2) no se recomienda el cidofovir para pacientes con enfermedad leve, hasta que se logre una mejor comprensión del perfil de efectos secundarios a largo plazo; (3) el consentimiento informado y el asesoramiento del paciente sobre el estado desconocido de los efectos adversos a largo plazo de la terapia para incluir el potencial carcinogénico y nefrotóxico de esta droga; (4) la estrecha vigilancia de los eventos adversos y cualquier evidencia de transformación maligna de los pacientes que reciben tratamiento con cidofovir por la PRR, deben ser reportados a la FDA y al Grupo de Trabajo PRR.

Indol-3-Carbinol (I3C) es un suplemento nutricional, de venta libre, que se encuentra naturalmente en el brócoli, repollo y coliflor. Se cree que el I3C inhibe la proliferación del VPH al inhibir el estrógeno, el cual se ha demostrado que aumenta la expresión génica del VPH¹². Los estudios han mostrado una reducción en la formación de tumores inducidos por el VPH en ratones inmunocomprometidos tratados con I3C en un 75%. Un estudio prospectivo en 2003 de pacientes adultos y pediátricos con PRR mostró una respuesta parcial o mejor en el 70% de los pacientes tratados con I3C, aunque los niños no respondieron tan bien como los adultos¹³. Aunque el I3C es bien tolerado con mínimos efectos secundarios, no hay estudios bien controlados, a gran escala, que muestren beneficios.

Se sabe que la exposición al ácido relacionada con el reflujo causa cambios inflamatorios de la mucosa aerodigestiva. No está claro qué papel tiene esta inflamación local en la virulencia del VPH. Una pequeña serie de casos demostró un mejor control de la PRR con antihistamínicos H2 como la cimetidina¹⁴. En nuestra experiencia, el control óptimo del reflujo es un complemento útil con una excelente relación beneficio/riesgo para el paciente pediátrico con PRR.

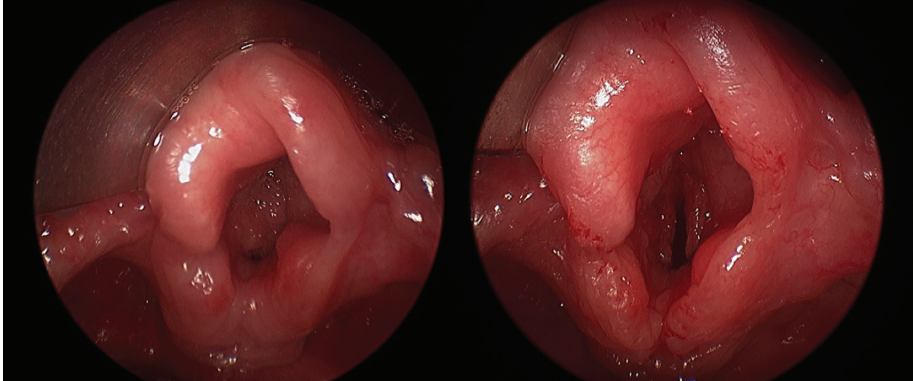
El Bevacizumab intralesional (Avastin) es un anticuerpo monoclonal murino contra VEGF que afecta la angiogénesis. Está aprobado por la FDA para el cáncer colorrectal metastásico y también es ampliamente utilizado con éxito para el cáncer de pulmón de células no pequeñas, no escamoso avanzado, carcinoma de células renales metastásico y glioblastoma multiforme. El uso reciente de este medicamento, en la investigación, ha demostrado eficacia como terapia adyuvante intralesional en la PRR pediátrica grave. Un estudio prospectivo para evaluar la seguridad de altas dosis de Bevacizumab en 43 pacientes mostró relativa seguridad y tolerabilidad en adultos¹⁵. Una serie de casos de 3 niños con PRR grave sometidos a desbridamiento quirúrgico, láser KTP y 1,25 mg de Bevacizumab intralesional mostraron una mejoría significativa en la puntuación de Derkay y un aumento del tiempo entre las intervenciones quirúrgicas¹⁶. Otra serie de 10 niños con PRR grave sometidos a 3 inyecciones consecutivas de Bevacizumab a 2,5 mg/ml, a intervalos de 2-3 semanas, mostró un mayor intervalo de tiempo entre las cirugías en 5,9 semanas, el número de procedimientos por año disminuyó en 4, el estadio de Derkay disminuyó en 6 y hubo una mejoría significativa en la puntuación de Calidad de Vida Relacionada con la Voz Pediátrica (PVRQOL) en el año después del tratamiento con Bevacizumab en comparación con el año anterior¹⁷.

El Bevacizumab intralesional es una nueva terapia adyuvante para la PRR grave que es bien tolerada y prometedora. Se necesitan más estudios para evaluar la superioridad sobre inyecciones intralesionales más ampliamente utilizadas como el cidofovir. Series de casos recientes han demostrado eficacia y sugieren un rol potencial del Bevacizumab sistémico para las lesiones severas diseminadas o lesiones endoscópicamente inaccesibles. Una serie de casos de 5 pacientes con enfermedad grave con papilomas extralaríngeos (en pulmón y senos paranasales) que recibieron Bevacizumab IV presentaron una regresión inmediata y sostenida de los papilomas en los cinco pacientes¹⁸. Cabe destacar que el número de intervenciones disminuyó de 18 a 1 en el año posterior al tratamiento en comparación con el año anterior. Aunque 3 pacientes mostraron progresión de la enfermedad después de suspender el tratamiento, ninguno de los pacientes mostró progresión de la enfermedad mientras el tratamiento estaba en curso. Es necesaria una investigación adicional en ensayos clínicos sobre el rol del Bevacizumab intralesional y del IV.

La vacuna tetravalente contra el VPH Gardasil® (Merck Co.) está aprobada por la FDA de Estados Unidos y está indicada para la prevención de la displasia/carcinoma vaginal y cervical asociada a VPH 6, 11, 16 y 18 en mujeres de 9 a 26 años de edad. Los datos del ensayo FUTURE I y FUTURE II de la Fase 3 sugieren que la vacuna puede ser más eficaz si se administra a individuos, antes de comenzar la actividad sexual⁵. La CDC de los Estados Unidos ha recomendado que todos los varones y las mujeres de 11 a 12 años sean vacunados. Una serie de casos de once pacientes de 13 a 46 años de edad con PRR agresiva que recibieron 3 dosis de vacuna tetravalente de VPH fueron seguidos durante 12-52 meses. El número promedio de cirugías disminuyó de 2,16 a 0,93 del año anterior al año después de la vacunación. Un paciente mostró remisión completa de la enfermedad. Siete pacientes tuvieron respuesta parcial y tres no respondieron¹⁹. Aunque actualmente no existe un rol terapéutico del Gardasil® en pacientes con PRR, el uso generalizado de la vacuna tetravalente, en el mundo desarrollado, puede reducir teóricamente la transmisión vertical de PRR y la incidencia de cáncer de cabeza y cuello asociado al VPH. Se necesitan estudios más amplios con un seguimiento más largo para determinar el papel de la vacunación contra el VPH en la prevención y en el tratamiento de la PRR.

Conclusión

La papilomatosis respiratoria recurrente pediátrica es una enfermedad rara y agresiva. No hay cura, pero la cirugía sigue desempeñando un rol crucial en el tratamiento y mantenimiento de una vía aérea permeable y funcional (**Figura 2**)²⁰⁻²². Las terapias adyuvantes emergentes han ampliado el arsenal terapéutico y muestran potencial para mejorar la carga de la enfermedad y la frecuencia de la cirugía en los casos severos de PRR. Hasta que se disponga de ensayos clínicos más amplios, recomendamos una selección cuidadosa de los pacientes y una revisión crítica de los datos de la investigación para apoyar el uso de estas modalidades.

Figura 2. Lactante de 4 meses. Pre y post microdesbridamiento de papilomas.

Referencias bibliográficas

1. Buchinsky FJ, Donfack J, Derkay CS, *et al.* Age of child, more than HPV type, is associated with clinical course in recurrent respiratory papillomatosis. *PLoS ONE.* 2008;3(5):e2263.
2. Kupfer RA, Çadalli tatar E, Barry JO, Allen CT, Merati AL. Anatomic Derkay Score Is Associated with Voice Handicap in Laryngeal Papillomatosis in Adults. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;154(4):689-92.
3. Derkay CS: Task force on recurrent respiratory papillomas. A preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 121:1386, 1995.
4. Pasquale K, Wiatrak B, Woolley A, Lewis L. Microdebrider versus CO2 laser removal of recurrent respiratory papillomas: a prospective analysis. *Laryngoscope.* 2003;113(1):139-43.
5. Healy GB, Gelber RD, Trowbridge AL, Grundfast KM, Ruben RJ, Price KN. Treatment of recurrent respiratory papillomatosis with human leukocyte interferon. Results of a multicenter randomized clinical trial. *N Engl J Med.* 1988;319(7):401-7.
6. Schraff S, Derkay CS, Burke B, Lawson L. American Society of Pediatric Otolaryngology members' experience with recurrent respiratory papillomatosis and the use of adjuvant therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130(9):1039-42.
7. Chadha NK, James AL. Antiviral agents for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review of the English-language literature. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;136(6):863-9.
8. Ksiazek J, Prager JD, Sun GH, *et al:* Inhaled cidofovir as an adjuvant therapy for recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngology Head Neck Surg* 144(4):639-641, 2011.
9. Derkay C. Cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis (RRP): a re-assessment of risks. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005;69(11):1465-7.
10. Broekema F, Dikkers F: Side-effect of cidofovir in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 265:871-879, 2008.
11. Lindsay F, Bloom D, Pransky S, *et al:* Histological review of cidofovir treated recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 117(2):113-117, 2008.
12. Newfield L, Goldsmith A, Bradlow HL, *et al:* Estrogen metabolism and human papillomavirus-induced tumors of the larynx: chemo-prophylaxis with indole-3-carbinol. *Anticancer Res* 13:3371, 1993.
13. Rosen CA, Bryson PC. Indole-3-carbinol for recurrent respiratory papillomatosis: long-term results. *J Voice.* 2004;18(2):248-53.
14. McKenna M, Brodsky L: Extrasophageal acid reflux and recurrent respiratory papilloma in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngology* 69:597, 2005.

15. Best SR, Friedman AD, Landau-Zemer T, *et al*: Safety and dosing of bevacizumab (Avas-tin) for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 121(9):587–593, 2012.
16. Maturo S, Hartnick CJ: Use of 532-nm pulsed potassium titanyl phosphate laser and adjuvant intralesional bevacizumab for aggressive respiratory papillomatosis in children: initial experience. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 136(6):561–565, 2010.
17. 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.
18. Mohr M, Schliemann C, Biermann C, *et al*. Rapid response to systemic bevacizumab therapy in recurrent respiratory papillomatosis. *Oncol Lett*. 2014;8(5):1912-1918.
19. Carifi M, Napolitano D, Morandi M, Dall’olio D. Recurrent respiratory papillomatosis: current and future perspectives. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:731-8.
20. Derkay CS, Volsky PG, Rosen CA, *et al*. Current use of intralesional cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope*. 2013;123(3):705-12.
21. Lee AS, Rosen CA. Efficacy of cidofovir injection for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *J Voice*. 2004;18(4):551-6.
22. Block SL, Nolan T, Sattler C, *et al*. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics*. 2006;118(5):2135-45.