

# Papilomatosis laríngea recurrente con transformación a carcinoma pulmonar

## *Recurrent laryngeal papillomatosis with transformation lung carcinoma*

*Alarcón Leticia<sup>1</sup>; Arias, Jorge<sup>1</sup>; Arce Aranda, Carlos<sup>2</sup>; Lee, Chong<sup>2</sup>; Torres, Alfredo<sup>2</sup>; Yoffe, Ita<sup>3</sup>; Quiroz, José<sup>1</sup>, Soskin, Ana<sup>4</sup>*

### RESUMEN

**Introducción:** La Papilomatosis Laríngea Recurrente (PLR) es causada por el virus del papiloma humano (HPV) de los subgrupos 6 y 11. Un pequeño porcentaje (2%) puede malignizarse, transformándose en carcinoma de células escamosas, sobre todo en los casos con diseminación broncopulmonar y frecuentes recidivas. Se presenta un caso de evolución agresiva de la papilomatosis laríngea juvenil, con transformación maligna del mismo.

**Caso Clínico:** Paciente femenino de 16 años de edad, nacida por parto vaginal, con múltiples microcirugías por papilomatosis laríngea recidivante e inclusive una traqueotomía de urgencia. Consultó por dificultad respiratoria progresiva, sensación febril, tos con expectoración y dolor tipo puntada en base pulmonar izquierda. Ingresó febril, polipneica, con estridor inspiratorio, fistula traqueo - cutánea abierta y lesiones papilomatosas múltiples. La TAC de tórax evidenció masa tumoral en el lóbulo inferior izquierdo, con lesiones asociadas contralaterales. Fue sometida a una lobectomía inferior izquierda por toracotomía. La Anatomía Patológica confirmó presencia de un carcinoma escamoso pulmonar con metástasis ganglionar. La paciente recibió tratamiento complementario, con estabilización de las lesiones contralaterales a los 2 años.

**Conclusión:** La papilomatosis laríngea juvenil es una entidad generalmente benigna que debe ser considerada, no sólo por su eventual malignización sino también por su impredecible evolución local con compromiso respiratorio y séptico que pueden conducir a la muerte.

**Palabras claves:** Papilomatosis laríngea recurrente, Virus del papiloma humano, Carcinoma pulmonar.

### ABSTRACT

**Introduction:** Recurrent laryngeal papillomatosis (RLP) is caused by human papilloma virus (HPV) 6 and 11 subgroups. A small percentage (2%) can become malignant, transforming into squamous cell carcinoma, especially in cases with bronchopulmonary dissemination and frequent relapses.

**Objective:** Report a case of aggressive evolution of juvenile laryngeal papillomatosis with malignant manifestation of it.

**Case Report:** Female patient, 16 years old, born by vaginal delivery, with multiple recurrent laryngeal papillomatosis, even microsurgery and emergency tracheotomy. Consulted for progressive respiratory distress, feeling feverish, coughing and stitch type pain in left lung base. Entry with febrile, polipneica, inspiratory stridor, tracheocutaneous fistula and multiple papillary lesions. Chest CT revealed tumor mass in the left lower lobe, with the other side injuries associated. She underwent a left lower lobectomy by thoracotomy. Pathology confirmed the presence of lung squamous cell carcinoma nodal metastases. The patient received adjuvant treatment, with stabilization the lesions on the other side at 2 years.

**Conclusion:** Juvenile laryngeal papillomatosis is a generally benign entity that should be considered, not only for its eventual malignant transformation but also for its unpredictable local developments and septic respiratory compromise that can lead to death.

**Keywords:** Recurrent laryngeal papillomatosis, Human papillomavirus, Carcinoma of the lung.

1. Cátedra de Otorrinolaringología

2. Departamento de Cirugía Torácica - Primera Cátedra de Clínica Quirúrgica

3. Servicio de Oncología

4. Cátedra de Anatomía Patológica

Hospital de Clínicas - Universidad Nacional de Asunción.

**Autor Correspondiente:** Dr. Alfredo Torres - Dirección: Bernardino Gorostiaga 463 c/ Carios (Asunción)- Email: alfr.torres@gmail.com

**Fecha de recepción:** 12-diciembre-2012 **Fecha de aceptación:** 16- abril-2013

## INTRODUCCIÓN

La papilomatosis laríngea juvenil (PLJ) es una enfermedad infecciosa de la mucosa laríngea causada por el virus del papiloma humano (HPV) que pertenece a la familia papovaviridae constituida por un grupo de virus ADN epiteliotrópicos con gran afinidad por órganos tubulares en contacto con el exterior tales como fosas nasales, cavidad oral, faringe, laringe, tráquea, bronquios, esófago, vagina, etc.<sup>(1,2,3)</sup>. Debido a su elevado potencial de recurrencia, localización múltiple especialmente en laringe y conocimiento incompleto del mecanismo patogénico, el índice de prevalencia de la enfermedad se mantiene elevado y a través del tiempo se ha convertido en un verdadero problema terapéutico<sup>(4,5)</sup>.

Su mayor incidencia en las dos primeras décadas de la vida la colocan como la lesión tumoral benigna de laringe más frecuente de la infancia. En Estados Unidos, la incidencia infantil es de 4,3 por 100.000 niños con una frecuencia mayor entre los 2 y 4 años. El mecanismo de transmisión de la PLJ aunque todavía no se ha determinado en forma exacta, la mayoría de los autores están de acuerdo en que una de las formas más frecuente es debida a la ingestión de partículas virales o de células infectadas durante el paso del niño a través del canal del parto en el momento del nacimiento, de una madre con condilomatosis genital<sup>(6)</sup>.

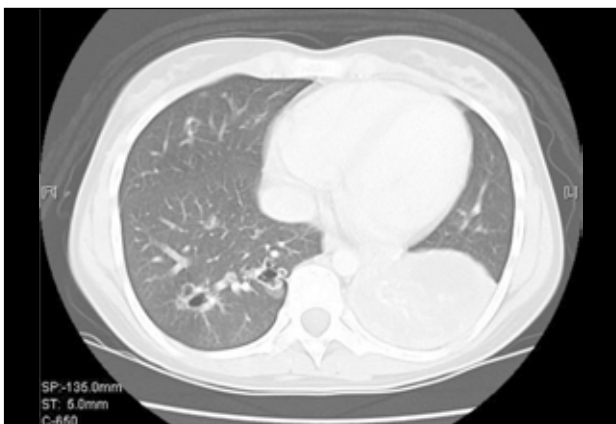
Se presenta un caso de evolución agresiva de la papilomatosis laríngea juvenil, con transformación maligna del mismo.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de sexo femenino, 16 años de edad y nacida por parto vaginal. Se le realizó traqueotomía de urgencia a los 2 años y 9 meses, debido a un paro por hipoxia por papilomatosis laríngea recidivante. A partir de ese momento presenta 85 intervenciones quirúrgicas (microcirugía) para exéresis de lesiones de laringe ubicadas en supraglotis, glotis y subglotis. La broncoscopia rígida permitió la exéresis de lesiones a nivel de fistula traqueocutánea, constatándose lesiones en carina. En 8 oportunidades se realizó infiltración intralesional con interferón alfa, en 6 oportunidades cauterización del lecho con ácido tri-

cloroacético y en una oportunidad infiltración tópica del lecho con aciclovir. Los resultados de anatomía patológica fueron cambiando con el transcurrir del tiempo desde papilomatosis laríngea juvenil compatibles con infección por HPV, y leve atipia (hace 6 años) hasta displasia leve focal (hace 5 años). En este ingreso consultó por cuadro de 48hs de dificultad respiratoria progresiva, sensación febril, tos con expectoración y dolor tipo puntada en base pulmonar izquierda. Ingresó febril, polipneica, con ligero estridor inspiratorio, fistula traqueocutánea abierta, lesiones papilomatosas en epiglotis, comisura anterior y posterior, cuerdas vocales y subglotis, hipoventilación en base pulmonar derecha, murmullo vesicular abolido en base izquierda y roncus aislados bilaterales. La tomografía axial computarizada (TAC) de tórax con contraste informó áreas de consolidación múltiples bilateral (a predominio izquierdo) acompañado de derrame pleural. (Fig. 1). Con el diagnóstico de tumor pulmonar se realizó lobectomía inferior izquierda por toracotomía posterolateral con vaciamiento ganglionar mediastinal (Fig. 2). La anatomía patológica (Fig. 3 al 5) informó papilomatosis laríngea recidivante con transformación maligna a carcinoma escamoso (Grado I-II) y extensión al parénquima pulmonar. Se observó carcinoma escamoso infiltrante en el parénquima pulmonar con exteriorización del mismo a la pleura visceral, acompañado de metástasis ganglionar.

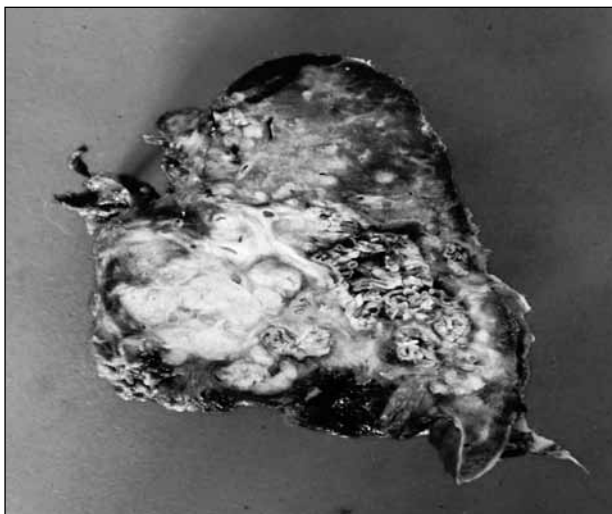
La evolución post-operatoria fue satisfactoria, siendo dada de alta al 9º día. Recibió tratamiento sistémico adyuvante con carboplatino + gemcitabina cada 28 días, con regular tolerancia (infecciones a repetición), disminuyendo la frecuencia de extirpación de los papilomas laríngeos. Cada dos meses requirió de nuevas microcirugías y extirpación de las lesiones laríngeas. Hace cuatro meses acudió al servicio de urgencias con marcada dificultad respiratoria, por lo cual se le realizó recanalización de su traqueostoma (constatándose además embarazo de 12 semanas). Luego de casi siete años de seguimiento se encuentra en buen estado general, cursando actualmente la semana 24 de gestación sin mayores inconvenientes.



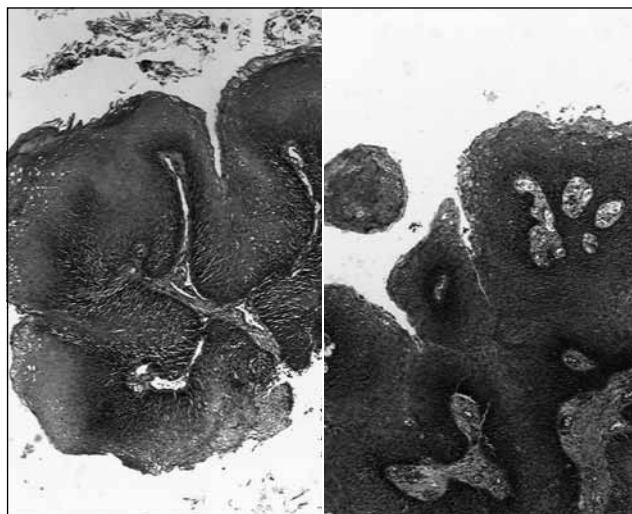
**Fig. 1:** TAC de tórax donde se observa la masa pulmonar izquierda, así como las lesiones contralaterales. (Foto archivo del autor)



**Fig. 2:** Vista macroscópica de la pieza operatoria (lobectomía inferior izquierda), seccionada axialmente donde se observan múltiples lesiones papilares difusas. (Foto archivo del autor)



**Fig. 3:** Vista macroscópica (con fijación de formol al 10%) de la lobectomía inferior izquierda, donde se aprecia las zonas afectadas. (Gentileza Cátedra de Anatomía Patológica)



**Fig. 4 y 5:** Vista microscópica donde se puede observar la progresión de la enfermedad, pasando de displasia a carcinoma invasor. (Gentileza Cátedra de Anatomía Patológica)

## DISCUSIÓN

El diagnóstico antes de los 3 años sugiere un pronóstico más agresivo. La diseminación extralaringea alcanza hasta el 30 % en los niños y la realización de traqueostomía facilita la diseminación. Las regiones más afectadas, por orden de frecuencia son, la orofaringe, la tráquea, los bronquios. La transformación maligna desde la aparición hasta el diagnóstico de carcinoma es de 24 años en promedio.<sup>1-6</sup>

Clínicamente los pacientes se presentan con cuadros progresivos de disfonía, estridor y dificultad respiratoria. El diagnóstico se realiza mediante la observación directa de las lesiones laringeas en la microlaringoscopia o fibronasolaringoscopia, con el hallazgo de lesiones grisáceas, pedunculadas, exofíticas, que están localizadas con mayor frecuencia en las cuerdas vocales, seguidas en frecuencia por compromiso de los pliegues vestibulares y la epiglotis.<sup>(7)</sup>

La traqueotomía puede agravar el curso de la papilomatosis, ya que supone una agresión traumática que favorece la extensión traqueal y bronquial de los papilomas, altera la dinámica mucociliar y permite la llegada directa del aire a las vías bajas sin pasar por el filtro nasal.<sup>(8)</sup>

El tratamiento habitual de esta patología requiere procedimientos quirúrgicos múltiples, debido a su carácter recurrente, en los cuales se resecan las lesiones mediante instrumentos de microcirugía laríngea, microdebridador laríngeo o vaporización de las lesiones con láser de CO<sub>2</sub>. Tópicamente se han empleado sin éxito el alcohol etílico a diversas concentraciones, el aceite de castor, soluciones de ácidos nítrico, acético y láctico, el formaldehído y la solución al 15% de podofilino en alcohol de 95°, 5-Fluoruracilo (5-FU), ácido tricloroacético. También se ha propuesto la inyección intralesional de cidofovir [(S)-1-3-hidroxi-2-fosfonilmetoxipropil] citosina, que inhibe el ADN viral polimerasa y es activo contra el HPV. Se ad-

ministra como complemento de la cirugía, inyectándolo en el lecho quirúrgico tras la extirpación de los papilomas intralesional como por vía inhalatoria. Los Interferones alfa (IFN), proteínas producidas por los leucocitos como respuesta a la estimulación vírica, son estimuladores de las defensas frente a una infección vírica, modulan las respuestas inmunitarias, inhiben el crecimiento celular y activan varios sistemas enzimáticos. Los interferones alfa recombinantes empleados en el tratamiento de la papilomatosis son el alfa 2a (roferon A) y el alfa-2b (intron A), cuya eficacia fue estudiada por diversos autores, que concluyeron que su administración en dosis elevadas implica una manifiesta mejoría, especialmente porque aumenta la duración de los intervalos entre recidivas. En un estudio multicéntrico prospectivo y aleatorio, realizado por el Papilloma Study Group, se encontró una evidente mejoría a largo plazo en el 33% de los pacientes que recibieron interferón alfa-N.<sup>(9)</sup>

La dosis habitual que se inyecta es de cinco millones de U/m<sup>2</sup>/día durante un mes y luego tres veces por semana durante seis meses. Los efectos secundarios menores incluyen un síndrome gripal con fiebre, astenia, anorexia y malestar, y disminuyen con la administración a largo plazo. Como efectos adversos se han descrito la disfunción hepática, leucopenia, coagulopatía, trombocitopenia, incremento de los índices renales y un posible retraso del crecimiento.<sup>(9)</sup>

Un pequeño porcentaje (2%) puede malignizarse, transformándose en carcinoma de células escamosas, sobre todo en los casos con diseminación broncopulmonar y frecuentes recidivas. La capacidad de degeneración depende en gran medida del tipo de virus. Los HPV de tipo 6 y 11 se consideran de bajo riesgo, mientras que el tipo HPV 18 fue detectado en papilomas cancerizados. La malignización suele ocurrir en adultos portadores de una

papilomatosis desde la infancia, a lo que contribuyen factores cancerígenos, especialmente el alcohol, el tabaco, la bleomicina y la radioterapia. (10)

En conclusión, la papilomatosis laríngea juvenil es

una entidad generalmente benigna que debe ser considerada, no sólo por su eventual malignización, sino por su impredecible evolución local con compromiso respiratorio y séptico que pueden conducir a la muerte.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rimel FL, Shoemaker DL, Pou AM, Jordan JA, Post CJ, Ehrlich GD. Pediatric respiratory papillomatosis: prognostic role of viral subtyping and cofactors. *Laryngoscope*. 1997; 107: 915-918.
2. Bennett J, Kurman RJ, Lancaster WD. Human papillomaviruses. In: *Virology*. Edited Fields et al. Raven Press. New York. 1985; 34: 951-968.
3. Shah KV. Papilloviruses. In: *Laboratory diagnosis of viral infections*. Edited by Lennette E.H. Second edition. Marcel Dekker Inc. New York. 1990; 29: 591-610.
4. Derkay CS. Task Force in recurrent respiratory papillomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995; 121: 1386-1391.
5. Derkay CS, Darrow Dh. Recurrent respiratory papillomatosis of the larynx: Current diagnosis and treatment. *American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Instructional Courses*. 1999.
6. Abamson AL, Steimberg BM, Winkler B. Laryngeal Papillomatosis: Clinical, Histopathologic and Molecular Studies *Laryngoscope*. 1987; 97: 687-695.
7. Lusk RP, McCabe BF, Mixm JH. Three year Experience of treating recurrent respiratory papilloma with interferon. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1987; 96: 158-162.
8. Morgan AH, Bitsch RP. Recurrent respiratory papillomatosis in children a retrospective study of management and complications. *Ear, Nose, Throat J*. 1986; 65: 19-28.
9. Puranen M, Yliskoski M, Saarikoski S, Syrjanen K, Syrjanen S. Vertical transmission of human papillomavirus from infected mothers to their newborn babies and persistence of the virus in childhood. *Am J Obst et Gynecol*. 1996; 174: 694-699.
10. Cook TA, Cohn AM, Brunsching JP, et al.. Laryngeal papilloma: etiologic and therapeutic considerations. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1973; 82: 649-655.

# REQUERIDOS

**Miniem**<sup>®</sup>  
(Imipenem 500 mg / Cilastatina 500 mg)

**GRAMBIOT**<sup>®</sup>  
Meropenem



en Unidades de Terapia Intensiva para  
Pacientes con Infecciones Graves, Pacientes  
Hospitalarios que no responden a otros  
Antibióticos, o Pacientes con Deterioro Clínico.

**PHARMETICA**  
LABORATORIOS  
CONFIANZA e INNOVACION



Santa Ana 431 c/ Av. España. Tel.: 608 171 - Fax: 661 480.  
www.scavonehros.com.py