

CASO CLÍNICO

Uso de la Vacuna para el Papiloma Virus Humano en el Tratamiento de la Papilomatosis Laríngea Recurrente Juvenil.

Juvenile Recurrent Laryngeal Papillomatosis Treatment with Human Papillomavirus Vaccine.

Fernando Salazar Reyna¹, Francisco Campos Guevara²

RESUMEN

Se presenta el caso de una niña de 2 años de edad con diagnóstico de papilomatosis laríngea recurrente (papiloma virus humano tipo 11) que requería de cirugía cada dos meses para el control de la enfermedad. Se observa una disminución importante en la severidad de la enfermedad después de la aplicación de la primera dosis de la vacuna para el Papiloma Virus Humano (GARDASIL®) y un periodo libre de síntomas por los últimos 11 meses desde la última dosis. Los autores concluimos que la vacuna para el papiloma virus humano (PVH) es una opción terapéutica para casos similares pero no podemos explicar el mecanismo de acción que pueda universalizar esta recomendación.

SUMMARY

The authors present the case of a 2 year old girl with recurrent laryngeal papillomatosis (human papillomavirus type 11) who required surgical treatment each two months. We noticed less severity of the disease after the first "off label" HPV vaccination (GARDASIL®) and 11 months

follow up without symptoms since the last doses. The authors conclude that HPV vaccination is a therapeutic option in similar cases but we can't explain the mechanism of action for universalize this recommendation.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 2 años de edad, nacida de parto normal, sin complicaciones; desarrollo psicomotor normal, vacunas completas para la edad y controles postnatales completos. Madre sin antecedentes ni signos clínicos de infección por el papiloma virus humano. Comienza su enfermedad a la edad de 9 meses presentando disfonía y dificultad respiratoria progresiva por lo que es referida a un hospital de asistencia pediátrica donde diagnostican papilomatosis laríngea. Durante el tiempo que acudió a ese hospital fue sometida a la escisión quirúrgica del tumor cada uno o 2 meses para aliviar el distress respiratorio que ocasionaba. Al año y 9 meses es transferida al Hospital San Bartolomé por dificultad respiratoria aguda desde el hospital donde habitualmente se realizaba la cirugía, siendo sometida a cirugía de urgencia evidenciándose el 90% de la glotis ocupada por papilomas que además invadían la subglotis. Al cabo del primer mes se realizó la segunda intervención mediante

cirugía electiva para eliminar la mayor cantidad de papiloma, y después fue intervenida en cuatro oportunidades más durante 09 meses espaciándose la frecuencia de las cirugías hasta en 2.5 meses.

Al no obtener resultados satisfactorios con estas cirugías, se decidió el uso de la vacuna comercial contra el papiloma virus humano basado en reportes previos⁽⁶⁾. Para este fin, durante la cirugía número siete (en el Hospital San Bartolomé), se tomaron biopsias y se enviaron a un laboratorio clínico particular (Instituto Arias Stella) con el objeto de tipificar el virus y confirmar si correspondía a los contenidos en la vacuna. Las muestras se enviaron en medio líquido (Liqui-PREP™ preservative solution) con código B1102006. En el laboratorio se extrajo el ADN de la muestra y se realizó PCR multiplex para la detección de 5 tipos de papiloma virus humano (PVH) utilizando cebadores específicos para los genes E6 del tipo 6,

1 Médico Otorrinolaringólogo del Hospital Nacional Materno Infantil San Bartolomé.

Correo electrónico: fernandosalazar99@yahoo.com

2 Médico Infectólogo/Pediatra del Hospital Nacional Materno Infantil San Bartolomé.

Correo electrónico: panchocampos@terra.com.pe

Recibido: 16 de Setiembre del 2103

Aceptado: 21 de Diciembre del 2103

11, 16, 18 y 33 de PVH. Los productos amplificados se analizaron mediante electroforesis en un gel de poliacrilamida donde se encontró la presencia de secuencias de ADN viral de PVH tipo 11.

Con el resultado de la tipificación se procedió a preparar al paciente para su octava cirugía, a los 12 meses de haber realizado la primera en nuestro hospital. Se tuvo cuidado de extraer todo el papiloma de la cuerda vocal izquierda y parcialmente la derecha y una porción subglótica por temor a la estenosis. A las dos semanas de la cirugía se le inyectó la vacuna comercial contra el papiloma virus humano (GARDASIL® Merck). A los dos meses, se procede a la cirugía número nueve y se retira el papiloma residual de la cuerda vocal derecha y de la subglotis evidenciándose cambios macroscópicos como disminución de la congestión en la mucosa laríngea y las lesiones con un color blanquecino como si no estuvieran en actividad. Aún así, se deja un porcentaje pequeño de papiloma residual en la subglotis por el temor constante a la estenosis laríngea post operatoria. Se administra la segunda dosis de la vacuna contra el papiloma virus humano cuando la paciente tenía 2 años 11 meses de edad.

Durante el postoperatorio de la última cirugía se le realizó una nasofibroscofia flexible cada mes por los subsiguientes 3 meses sin observar lesiones significativas y sin que la paciente presente cambios clínicos como incremento de la disfonía o distres respiratorio. Luego de 6 meses de la primera dosis de la vacuna se administra la tercera dosis según esquema preventivo continuando el silencio clínico. A los nueve meses de la última cirugía la paciente acude al consultorio por empeoramiento de la disfonía, se realiza la nasofibroscofia y se observa una recurrencia subglótica en la misma región en la que se había dejado una pequeña porción para evitar estenosis; no se evidenció recurrencia en la zona glótica o supraglótica, las cuerdas vocales estaban libres de enfermedad y se procedió a cirugía esa misma semana. Actualmente han transcurrido 11 meses de la última cirugía y no se aprecia recurrencia.

DISCUSIÓN

El papiloma virus humano pertenece a la familia Papovaviridae, es un virus DNA y es epiteliotropo; es decir, infecta las células epiteliales. Hay casi 110 tipos de papiloma virus agrupados en su similitud genética y patofisiología(2). Los tipos más comunes encontrados en la vía aérea fueron el 6 y 11, los mismos que producen el 90 % de todos

los condilomas genitales. Los niños afectados por el tipo 11 están más asociados a la obstrucción de la vía aérea y generalmente en la laringe^(3,4,5).

La papilomatosis laríngea recurrente en niños es rara, crónica y severa. Es la neoplasia benigna más frecuente de la laringe en niño que afecta la calidad de vida del paciente, pudiendo producir la muerte. El tratamiento quirúrgico muchas veces es decepcionante, aún con la tecnología más avanzada, debido a su naturaleza recurrente; por ejemplo, cuando uno hace el diagnóstico de papilomatosis laríngea antes de los 3 años de edad tiene 3.6 veces más posibilidades de tener más de 4 cirugías por año y casi 2 veces más posibilidades de tener papiloma en otras partes del cuerpo que si tuviera la enfermedad después de los 3 años⁽¹⁾. Por esta razón, siempre se están probando nuevas opciones terapéuticas como el interferon alfa, bevacizumab, infiltración intralesional con cidafovir; sin embargo, son medicamentos que presentan riesgos potenciales de toxicidad sistémica, recurrencia de las lesiones después de la suspensión de la medicina⁽⁶⁾, que no son autorizados por la DIGEMID para su uso en Perú, excesivo costo o que sólo prolonguen el tiempo entre las cirugías anuales⁽⁷⁾.

La vacuna contra el papiloma virus humano está diseñada para conferir al paciente anticuerpos séricos contra el papiloma virus, específicamente contra la cápside, antes de que el paciente se exponga al virus y sin producir cambios significativos en la inmunidad celular⁽⁷⁾. Se trata de una vacuna comercial que se coloca a los 0, 2 y 6 meses de haberse aplicado la primera dosis para pacientes pre púberes y como prevención del contagio con el papiloma virus humano. Nuestra opción fue usarla como tratamiento con la esperanza de disminuir la severidad de las recidivas y mejorar el pronóstico de la enfermedad debido a los criterios de mal pronóstico, como edad temprana de presentación. Pensamos que, por la edad de la paciente, su sistema inmune (producción de anticuerpos) no estaba desarrollado completamente; y por esta razón, no podía enfrentar adecuadamente al papiloma. El uso de la vacuna aumentaría su inmunidad humoral y con ello el virus del papiloma estaría mejor controlado por su propio organismo. Es claro que la inmunidad celular mediada por el linfocito T CD4 sería la opción más adecuada pensando como tratamiento de la infección papilomatosa ya establecida en la laringe; sin embargo, creemos que la inmunidad humoral de la paciente no estaba del todo desarrollada puesto que la infección no

había ingresado tanto al organismo como para estimular un sistema inmune inmaduro^(6,9). Bajo esa premisa se decidió la colocación de la vacuna comercial contra el papiloma virus humano.

Esta indicación, que está fuera de las recomendaciones de uso por el fabricante, fue discutida ampliamente con la madre de la paciente y se tomó una decisión conjunta mediante un consentimiento informado. La evolución clínica cambió radicalmente inmediatamente después de la vacunación disminuyendo el número de recurrencias con la esperanza de la aparente resolución de la enfermedad.

Nuestra experiencia usando la vacuna para papiloma virus ha sido discutida en otros reportes de caso con pacientes portadores de papilomatosis laringea recurrente en otros países^(6, 8,9), teniendo resultados variables pero con la satisfacción de haber disminuido la tasa de recurrencia por año de esta enfermedad con potencial mortal pero que en su mayoría altera grandemente la calidad de vida de los pacientes.

CONCLUSIÓN

La papilomatosis laringea recurrente es una enfermedad crónica de etiología viral que se presenta en niños y adultos. A pesar de los intentos por tratar de curar esta enfermedad, tanto médica como quirúrgicamente, ninguno ha sido realmente efectivo y a pesar de tener una naturaleza benigna usualmente recurre e invade la vía aerodigestiva presentando una conversión a la malignidad, complicaciones quirúrgicas o diseminación bronquial.

Los autores concluimos que la vacuna para el papiloma virus humano (PVH) debe considerarse como opción terapéutica para casos similares pero no podemos explicar el mecanismo de acción que pueda universalizar esta recomendación. Esperamos que este reporte ayude a incrementar el uso de la vacuna contra el papiloma virus humano en la población afectada por esta enfermedad para poder definir las indicaciones y sobretodo el mecanismo de acción de la vacuna en una enfermedad ya establecida, como en este caso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Derkay C, Task Force on Recurrent Respiratory Papillomas. A preliminary report. Arch Otolaryngol Head Neck Surg1995;121:1386–1391.
2. Draganov P, Todorov S, Todorov I, et al. Identification ofHPV DNA in patients with juvenile-onset RRP usingSYBR real-time PCR. Intl J PedOtorhinolaryngol2006;70:469–473.
3. Wiatrak BJ, Wiatrak DW, Broker TR, Lewis L. Recurrent respiratory papillomatosis: a longitudinal study comparing severity associated with human papilloma viral types 6 and 11 and other risk factors in a large pediatric population. Laryngoscope2004;114:1–23.
4. Rimell FL, Shoemaker DL, Pou AM, et al. Pediatric respiratory papillomatosis: prognostic role of viral typing and cofactors. Laryngoscope1997;107:915–918
5. Chhetri DK, Blumin JH, Shapiro NL, Berke GS. Officebased treatment of laryngeal papillomatosis with percutaneous injection of cidofovir. Otolaryngol Head NeckSurg2002;126:642–648.
6. Peter Mudry, Martin Vavrina, et al. Recurrent laryngeal papillomatosis: successful treatment with human papillomavirus vaccination. ArchDisChildpublished online January 10, 2011. doi: 10.1136/adc.2010.198184 BMJ
7. Maturo S, Hartnick CJ. Use of 532-nm pulsed potassium titanyl phosphate laser and adjuvant intralesionalbevacizumab for aggressive respiratory papillomatosis in children: initial experience. ArchOtolaryngol Head NeckSurg2010 ;136 : 561–5.
8. Förster G, Boltze C, Seidel J, et al. Juvenile laryngeal papillomatosis-immunisation with the polyvalent vaccine gardasil. Laryngorhinootologie2008 ;87 : 796 – 9 .
9. Pawlita M, Gissmann L. Recurrent respiratory papillomatosis: indication for HPV vaccination? DtschMedWochenschr2009 ;134 (Suppl 2): P100 – 2 .