

Papilomatosis respiratoria recurrente y el rol de la vacunación antiVPH

Recurrent respiratory papillomatosis and the role of HPV vaccination

Sahba Sedaghat N.

RESUMEN

La papilomatosis respiratoria recurrente es una enfermedad infrecuente de la vía aereodigestiva, que afecta a niños y adultos, causada por el virus papiloma humano subtipos 6 y 11. La enfermedad tiene un curso impredecible y ha sido reportada la extensión pulmonar y la transformación maligna.

Actualmente todos los tratamientos disponibles, tanto médicos como quirúrgicos, son sólo paliativos, enfocados a mantener una vía aérea adecuada y una calidad de voz aceptable. Se han desarrollado dos vacunas contra el virus papiloma humano con el fin de prevenir el cáncer cervicouterino causado por éste. Una de estas vacunas también incluye los subtipos asociados a la papilomatosis, por lo que la vacunación masiva podría disminuir drásticamente la incidencia de la enfermedad.

Palabras clave: Papilomatosis, virus papiloma humano, vacunación.

ABSTRACT

Recurrent respiratory papillomatosis is a rare disease of the aerodigestive tract that affects children and adults, caused by the human papilloma virus subtypes 6 and 11. The disease has an unpredictable course and pulmonary spread and malignant transformation have been reported.

All the medical and surgical treatments available are only palliative and are focused on keeping an adequate airway and an acceptable voice quality. Two vaccines have been developed against the human papilloma virus for the prevention of cervical cancer. One of these vaccines also includes the subtypes associated with papillomatosis so widespread vaccination could drastically diminish the incidence of the disease.

Key words: Papillomatosis, human papilloma virus, vaccination.

INTRODUCCIÓN

Sir Morrell Mackenzie (1837-1892), a mediados del siglo XIX, fue el primero en reconocer los papilomas como una lesión laringofaríngea en niños. Pero no fue hasta 1940 que Chevalier Jackson (1865-1958) describió el cuadro como "papilomatosis laríngea juvenil".

La papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) es causada por los tipos 6 y 11 del virus papiloma

humano (VPH) y es caracterizado por la proliferación de papilomas escamosos en el tracto aerodigestivo¹⁻³. PRR es la neoplasia benigna más frecuente en niños y la segunda causa más frecuente de disfonía crónica infantil⁴.

A pesar que es una enfermedad benigna que normalmente involucra solamente la laringe, la PRR tiene un curso clínico impredecible, tiende a la recurrencia, a extenderse al resto del tracto

aerodigestivo y puede sufrir transformación maligna en 3%-7%^{5,6}.

La PRR presenta una distribución bimodal con una forma infantil y otra adulta. La de aparición infantil ocurre en niños menores de 5 años. El segundo pico de aparición ocurre entre los 20 y 40 años, posiblemente por activación de un virus latente desde la niñez o exposición en la vida adulta por contacto sexual. La manifestación clínica de la enfermedad antes de los 3 años es un factor de riesgo para que el paciente presente enfermedad severa⁶⁻¹¹ siendo otro de ellos la infección por el VPH tipo 11. Éste se asocia a presentación más precoz, tiende a requerir cirugía más frecuente, tiene un mayor riesgo de extensión broncopulmonar y más frecuentemente requiere traqueostomía⁴.

La estimación de la incidencia y prevalencia de la PRR es imprecisa. En EE.UU. utilizando un registro nacional se estima que la incidencia en la población pediátrica es de 1,7-4,3 por 100.000 niños y de 1,8 por 100.000 adultos^{12,13}.

El costo estimado en EE.UU. por los múltiples tratamientos quirúrgicos y hospitalizaciones es de \$123 millones de dólares anuales. Esta cifra no considera el importante costo humano sobre los pacientes y sus familias⁶.

Según el Registro Nacional de Niños con PRR de EEUU, los niños con PRR son sometidos a un promedio de 19,7 procedimientos quirúrgicos o en promedio 4,4 procedimientos por año^{7,12}. Esto es equivalente a más de 10.000 cirugías al año en los niños con PRR en EEUU.

Actualmente no hay tratamientos quirúrgicos o médicos curativos para la PRR. El objetivo de cualquier acción terapéutica incluye la erradicación de la enfermedad de la vía aérea, la mejoría en la calidad de la voz, control de la extensión de la enfermedad y disminución en el número de procedimientos quirúrgicos.

La extirpación quirúrgica es actualmente el tratamiento de elección. Ésta se puede realizar mediante instrumental frío de microcirugía, vaporización con láser CO₂ y últimamente se ha introducido el uso del microdebridador, el cual ha tendido a reemplazar al láser al menos en EE.UU. Diversos trabajos han demostrado mejor calidad de voz, menor tiempo quirúrgico, menor daño mucoso y menor costo del microdebridador en comparación con la vaporización con láser CO₂¹⁴⁻¹⁶. Las ventajas en seguridad incluyen la ausencia de quemaduras

o riesgo de fuego por el láser, y el no producir partículas de ADN viral en aerosol, producto de la vaporización de los papilomas, lo que puede llevar a la siembra del VPH en otras partes de la vía aerodigestiva del paciente o la infección del personal quirúrgico que se encuentre en pabellón.

El objetivo quirúrgico es asegurar una vía aérea adecuada, mejorar y mantener una calidad de voz aceptable¹⁷.

Los tratamientos médicos actualmente utilizados incluyen indol-3-carbinol, retinoides, tratamiento antirreflujo con ranitidina, la vacuna de las paperas, terapia fotodinámica, inhibidores de la COX-2 y antivirales como el interferón, la ribavarina y el cidofovir. El cidofovir es uno de los tratamientos adyudantes más utilizados y ha mostrado ser efectivo en disminuir la severidad de la enfermedad y disminuir las recurrencias en algunos estudios¹⁸, pero en el único estudio randomizado, ciego, controlado con placebo reportado a la fecha, no se pudo demostrar resultados favorables con la utilización de dosis bajas de cidofovir aplicado localmente¹⁹.

Al igual que con el tratamiento quirúrgico la persistencia viral ocurre a pesar de estos tratamientos.

VACUNACIÓN

Actualmente han sido desarrolladas 2 vacunas para el VPH. Las vacunas son Gardasil® (Merck) y Cervarix® (GlaxoSmithKline). Gardasil® ha sido aprobada por la FDA de EE.UU. mientras que se espera la aprobación de Cervarix® durante el 2009. Ambas vacunas han sido desarrolladas con partículas que simulan la superficie del VPH combinadas con sales de aluminio para mejorar la inmunogenicidad. El anticuerpo resulta en una respuesta antigénica más potente que la respuesta frente a la infección por VPH.

Cervarix® es una vacuna bivalente que contiene partículas que simulan el VPH 16 y 18. Gardasil® es cuadrivalente, con partículas que simulan además el VPH 6 y 11²⁰.

Grandes estudios randomizados han demostrado que la vacuna cuadrivalente es altamente efectiva en prevenir la infección genital y la displasia cervical asociada por VPH 6, 11, 16 y 18 y los condilomas genitales en mujeres sin infección previa por VPH²¹. La vacuna bivalente también ha sido efectiva en la prevención de la displasia cervical^{22,23} pero no pre-

senta protección para las infecciones por los tipos 6 y 11 por lo que no es esperable que tenga un impacto sobre la incidencia de PRR²⁰.

Estudios adicionales han evaluado la seguridad y la persistencia de la inmunogenicidad en niños de ambos sexos. La vacuna es generalmente bien tolerada e induce una respuesta serológica anti-VPH en niños y niñas que ha durado al menos 3,5 años postérmino del régimen de vacunación lo que hace pensar que dosis *boosters* serán innecesarias²⁴⁻²⁷.

La recomendación por la *Center for Disease Control* (CDC) de EE.UU. es la vacunación para todas las niñas entre los 11 y 12 años y todas las mujeres entre 13 y 26 años que no hayan sido vacunadas²⁸ para la prevención del cáncer cervical, el adenocarcinoma *in situ*, neoplasia intraepitelial cervical, vulvar y vaginal y los condilomas genitales causados por los VPH 6, 11, 16 y 18. Desde el año 2011, se amplió la recomendación de uso de la vacuna cuadrivalente para incluir a niños y hombres en los mismos grupos descritos para niñas y mujeres²⁹.

Algunos autores han postulado que la inmunidad de rebaño podría ser necesaria para proteger a las mujeres de las patologías causadas por el VPH y que el vacunar a los hombres podría ser un mecanismo importante para reducir la transmisión de VPH a las mujeres. Esto fue exitoso en las políticas de vacunación contra la rubéola³⁰, lo que hace aún más relevante la recomendación de la CDC.

Mientras que los grandes estudios se han basado en la prevención del cáncer de cuello uterino y las verrugas genitales, existe el potencial que la vacunación profiláctica contra el VPH podría reducir la aparición de otros cánceres en los cuales está involucrado el VPH. La vacuna cuadrivalente además podría proteger contra condiciones como los condilomas y la papilomatosis respiratoria recurrente^{31,32}.

En lo que respecta a una posible transmisión vertical de la inmunidad durante el embarazo, se ha demostrado que hay presencia de anticuerpos anti-VPH tipo 6 en los recién nacidos de madres portadoras de condilomas, los que habrían sido adquiridos por traspaso transplacentario³³.

Todo esto nos lleva a preguntarnos si la vacuna cuadrivalente podría llegar a jugar un rol en la prevención de PRR en niños.

Un estudio multicéntrico sobre un modificador biológico basado en una proteína de respuesta térmica producida por el HPV 16 que involucró 27 niños con

PRR severa demostró que aquellos niños que recibían este producto tenían incrementos estadísticamente significativos en el tiempo antes de la siguiente intervención quirúrgica posadministración del producto y del tiempo transcurrido entre cirugías³⁴.

Si la vacuna logra ser efectiva a nivel poblacional en reducir la incidencia de la enfermedad cervicovaginal por VPH, podría también disminuir la incidencia de PRR, y posiblemente lograr la erradicación de la PRR en generaciones futuras^{20,35}.

CONCLUSIONES

La papilomatosis respiratoria recurrente es una enfermedad que a pesar de su baja prevalencia presenta repercusiones importantes en la calidad de vida de los pacientes y sus familias, además de grandes dificultades en su manejo.

La vacunación masiva de una vacuna contra el VPH que incluya las cepas 6 y 11 podría lograr para la PRR lo que la vacuna para el *Haemophilus influenzae* tipo B hizo para la epiglotitis, prácticamente eliminando la aparición de casos nuevos en menos de una década.

BIBLIOGRAFÍA

1. BENNETT RS, POWELL KR. Human papillomaviruses: associations between laryngeal papillomas and genital warts. *Pediat Infect Dis J* 1987; 6: 229-32.
2. MOUNTS P, SHAH KV, KASHIMA H. Viral etiology of juvenile and adult-onset squamous papilloma of the larynx. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 5425-9.
3. SILVERBERG MJ, THORSEN P, LINDBERG H, ET AL. Clinical course of recurrent respiratory papillomatosis in Danish children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 711-6.
4. MORGAN AH, ZITCH RP. Recurrent respiratory papillomatosis in children: a retrospective study of management and complications. *Ear Nose Throat J* 1986; 65: 19-28.
5. HOBBS CG, BIRCHALL MA. Human papillomavirus infection in the etiology of laryngeal carcinoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 12: 88-92.
6. LEUNG R, HAWKES M, CAMPISI P. Severity of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis is not associated with socioeconomic status in a setting

- of universal healthcare. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007; 71: 965-72.
7. ARMSTRONG LR, DERKAY CS, REEVES WC. Initial results from the national registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. RRP Task Force. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125: 743-8.
 8. WIATRAC BJ. Overview of recurrent respiratory papillomatosis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 11: 433-41.
 9. WIATRAC BJ, WIATRAC 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. *Laryngoscope* 2004; 114 (Suppl 104): 1-23.
 10. DERKAY C, DARROW D. Recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006; 115: 1-11.
 11. SHYKHON M, KUO M, PEARMAN K. Recurrent respiratory papillomatosis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2002; 27: 237-43.
 12. DERKAY CS. Task force on recurrent respiratory papillomas: a preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121: 1386-91.
 13. REEVES WC, RUPARELIA SS, SWANSON KI, ET AL. National registry for juvenile onset respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 976-82.
 14. PASQUALE K, WIATRAC B, WOOLLEY A, LEWIS L. Microdebrider versus CO2 laser removal of recurrent respiratory papillomas: a prospective analysis. *Laryngoscope* 2003; 113: 139-43.
 15. PATEL N, ROWE M, TUNKEL D. Treatment of recurrent respiratory papillomatosis in children with the microdebrider. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112: 7-10.
 16. EL-BITAR MA, ZALZAL GH. Powered instrumentation in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis: an alternative to the CO2 laser. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 425-8.
 17. ZEITELS SM, AKST LM, BURNS JA, HILLMAN RE, BROADHURST MS, ANDERSON RR. Office-based 532-nm pulsed KTP laser treatment of glottal papillomatosis and dysplasia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006; 115: 679-85.
 18. BRUNETTO B, ZELADA U. Uso de cidofovir en la papilomatosis respiratoria recurrente. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2007; 67: 153-6.
 19. McMURRAY JS, CONNOR N, FORD C. Cidofovir efficacy in recurrent respiratory papillomatosis: a prospective blinded placebo-controlled study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008; 117: 477-83.
 20. FREED GL, DERKAY CS. Prevention of recurrent respiratory papillomatosis: role of HPV vaccination. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70: 1799-803.
 21. KOUTSKY LA, HARPER DM. Chapter 13: Current findings from prophylactic HPV vaccine trials. *Vaccine* 2006; 24: S114-21.
 22. PAAVONEN J, JENKINS D, BOSCH FX, ET AL. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like particle vaccine against infection with HPV types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase II double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 2161-70.
 23. PEDERSON C, PETAJA T, STRAUSS G, ET AL. Immunization of early adolescent females with HPV type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing ASO4 adjuvant. *J Adolesc Health* 2007; 40: 564-71.
 24. REISINGER KS, BLOCK SL, LAZCANO-PONCE E, ET AL. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent HPV types 6, 11, 16 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 201-9.
 25. MAO C ET AL. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 18-27.
 26. CASTELLSAGUE S, RUSCHE A, LUKAC S, ET AL. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of 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: 2135-45.
 27. REISINGER KS, BLOCK SL, LAZCANO-PONCE E, ET AL. Safety and persistent immunogenicity of quadrivalent human papillomavirus types, 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 201-9.
 28. CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Quadrivalent human papillomavirus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56: 1-24.
 29. CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Recommendations on the Use of Quadrivalent

- Human Papillomavirus Vaccine in Males - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60(50): 1706-8.
30. COLGROVE J. The ethics and politics of compulsory HPV vaccination. *N Engl J Med* 2006; 355: 2389-91.
31. SCHAFER A, BROTHERTON J, BOOY R. Do human papillomavirus vaccines have any role in newborns and the prevention of recurrent respiratory papillomatosis in children? *J Paediatr Child Health* 2007; 43(9): 579-80.
32. GALLAGHER TQ, DERKAY CS. Recurrent respiratory papillomatosis: update 2008. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 16(6): 536-42.
33. KAWANA K, YASUGI T, YOSHIKAWA H, ET AL. Evidence for the presence of neutralizing antibodies against HPV type6 in infants born to mothers with condylomata. *Am J Perinatol* 2003; 20:11-6.
34. DERKAY CS, SMITH RJ, MCCLAY J, ET AL. HspE7 treatment of pediatric recurrent respiratory papillomatosis: Final results of an open-label trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005; 114: 730-7.
35. DERKAY CS, BUCHINSKY FJ. Preventing recurrent respiratory papillomatosis and other HPV-associated head and neck diseases with prophylactic HPV vaccines. *Am Acad Otol Head Neck Surg Bulletin* 2007; 26: 60-1.