

Papilomatosis respiratoria recurrente en paciente pediátrico, reporte de un caso

Recurrent respiratory papillomatosis in a pediatric patient: case report

Felipe M. Benavente^{a,e,g}, Marcelo Contreras^{b,h}, Giancarlo Perferi^{c,i}, Chiara Azzari^{c,j},
Mariela Muñoz^{f,k}, Jaime Inostroza^{a,d,l}

^aLaboratorio de Inmunodeficiencias Primarias, Centro Jeffrey Modell para Diagnóstico de Inmunodeficiencias Primarias, Centro de Excelencia en Medicina Traslacional, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile

^bDepartamento de Otorrinolaringología, Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena. Departamento de Especialidades Médicas, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile

^cDivisión de Inmunología Pediátrica, Departamento de Ciencias de la Salud, Università degli Studi di Firenze y Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer, Florencia, Italia

^dLaboratorio, Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena, Temuco, Chile

^eEscuela de Ciencias de la Salud, Universidad Católica de Temuco, Chile

^fEscuela de Tecnología Médica, Universidad Santo Tomás, Sede Temuco, Chile

^gTecnólogo Médico, Ph.D. Biología Celular y Molecular Aplicada

^hMédico Especialista en Otorrinolaringología

ⁱTécnico Sanitario de Laboratorio Biomédico

^jMédico Especialista en Pediatría y en Alergología e Inmunología Clínica

^kTecnólogo Médico, Laboratorio Clínico, Hematología y Banco de Sangre

^lQuímico Farmacéutico, PhD Inmunología Clínica y Transfusiones Médicas

Recibido el 18 de mayo de 2016; aceptado el 13 de septiembre de 2016

Resumen

Introducción: La variabilidad genética relacionada al sistema inmune del huésped ha sido propuesta como uno de los factores más influyentes en el desarrollo de enfermedades causadas por HPV. **Caso clínico:** Reportamos el caso de un niño de 5 años en cuyo estudio por disfonía crónica se encuentra papilomatosis laríngea probablemente adquirida por vía vertical durante el parto. El diagnóstico de papilomatosis laríngea se confirmó con una biopsia tras una primera cirugía orientada a remover los papilomas. Se utilizó el sistema de clasificación Derkay para evaluar la severidad de la papilomatosis. Se realizó genotipificación en biopsia demostrándose HPV-6. Posteriormente mediante tipificación de alelos HLA se demostró homocigosis para los alelos HLA-DQA1*0505, -DQB1*0301, -DRB1*1101. **Conclusiones:** Se necesitan estudios adicionales que permitan identificar los alelos HLA más prevalentes en población latina y su potencial asociación con la susceptibilidad genética en Papilomatosis Respiratoria Recurrente.

Palabras clave:

Alelos HLA;
papilomatosis respiratoria recurrente.

Abstract

Introduction: Genetic variability related to the host immune system has been proposed as one of the most influential factors in the development of diseases caused by HPV. **Clinical case:** We report the case of a 5-year-old child in whom chronic laryngeal papillomatosis, probably acquired vertically during labor, was detected. The diagnosis of laryngeal papillomatosis was confirmed with a biopsy after a first surgery to remove the papillomas. The Derkay classification system was used to assess the severity of papillomatosis. Biopsy genotyping was performed by demonstrating HPV-6. Later, HLA-DQA1 * 0505, -DQB1 * 0301, -DRB1 * 1101 alleles were homozygous for HLA allele typing. **Conclusions:** Further studies are needed to identify the most prevalent HLA alleles in the Latino population and their potential association with genetic susceptibility in Recurrent Respiratory Papillomatosis.

Keywords:

HLA-alleles;
recurrent respiratory
papillomatosis.

Introducción

La única enfermedad conocida secundaria a la transmisión perinatal del virus del papiloma humano (HPV) tipo 6 u 11 (HPV-6, HPV-11) es la papilomatosis respiratoria recurrente (RRP)¹. Cuando los síntomas comienzan a manifestarse antes de los 5 años de edad generalmente, la RRP se clasifica como “de inicio juvenil” (*juvenile-onset*; JO-RRP). Mientras más temprana sea la edad de inicio de los síntomas, más severa será la enfermedad^{2,3}. La incidencia de RRP en niños varía entre 1,7-4,3/100.000, sin diferencias significativas al separar por raza o sexo^{2,4}.

Existen distintos factores de riesgo involucrados en el desarrollo de una patología por HPV; la variabilidad genética relacionada al sistema inmune del huésped ha sido propuesta como uno de los más influyentes, ya que podría jugar un rol importante en la respuesta defensiva contra el virus^{5,6}. La evidencia indica que la inmunidad celular estaría comprometida en niños con RRP. Pacientes con un curso clínico más agresivo podrían tener una inmunodeficiencia asociada con dicha inmunidad⁷. Sin embargo, aún no está claro si el HPV causa esta alteración en la inmunidad o si los niños con inmunidad alterada desarrollan RRP. Así como la susceptibilidad al cáncer cervical causado por HPV ha sido relacionada con algunos alelos HLA específicos, del mismo modo se ha visto que esta asociación se cumple en pacientes con RRP, donde ciertos alelos influyen en el curso de la enfermedad, favoreciendo la severidad⁸⁻¹⁰ o, por el contrario, cumpliendo un rol protector^{11,12}.

Caso clínico

Un varón de 5 años con disfonía prolongada (desde los 8 meses de edad según la madre) y papilomatosis laríngea como diagnóstico clínico fue admitido en el Servicio de Otorrinolaringología (SORL) del Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena de Temuco (Chile).

Un control ginecológico durante el embarazo de la madre del menor describió condilomas vaginales, sin embargo, tales lesiones no se consideraron contraindicatorias del parto vaginal. Aunque la madre no recibió tratamiento, los condilomas no fueron descritos durante el parto, vaginal y de término.

Una vez admitido el paciente en el SORL, una laringoscopia directa mostró lesiones papilomatosas en las cuerdas vocales, confirmando el diagnóstico de papilomatosis laríngea con una biopsia tras una primera cirugía orientada a remover los papilomas. Se utilizó el sistema de clasificación Derkay (*Derkay Score*) para evaluar la severidad de la papilomatosis¹³, el cual indicó un puntaje de 21, lo que coincidió con un cuadro clínico de grado moderado. Dado que las lesiones papilomatosas y la disfonía eran recurrentes, el niño fue sometido a cinco intervenciones quirúrgicas en total, todas ellas con fines terapéuticos y obteniéndose siempre una muestra para biopsia. No se consideró terapia adyuvante. La estrategia consistió en operar una cuerda vocal primero y tres o cuatro meses más tarde la cuerda vocal contralateral con el fin de evitar sinequia entre dos superficies cruentas. Las cirugías se llevaron a cabo cuando el paciente tenía 5 años 8 meses; 7 años 2 meses; 7 años 5 meses; 8 años 7 meses, y 8 años 11 meses de edad.

Después de la segunda intervención quirúrgica se solicitó una genotipificación para HPV. Utilizando un kit comercial (*HPV type 3.5 LCD-Array Kit*, Chipron GmbH, Berlin, Alemania) y siguiendo las instrucciones del fabricante, se detectó HPV-6 en la muestra de tejido laríngeo del paciente (figura 1).

Exámenes inmunológicos indicaron que los niveles de los marcadores de inmunidad celular eran normales (BD FacScan, San José, CA, USA). Solamente se encontró una leve elevación en el nivel sérico de IgM; el nivel de las otras inmunoglobulinas y el de los componentes del complemento no estaban alterados (BN ProSpec System, Siemens, Health Care Diagnostics, Inc.). Fueron descartadas una inmunodeficiencia primaria cono-

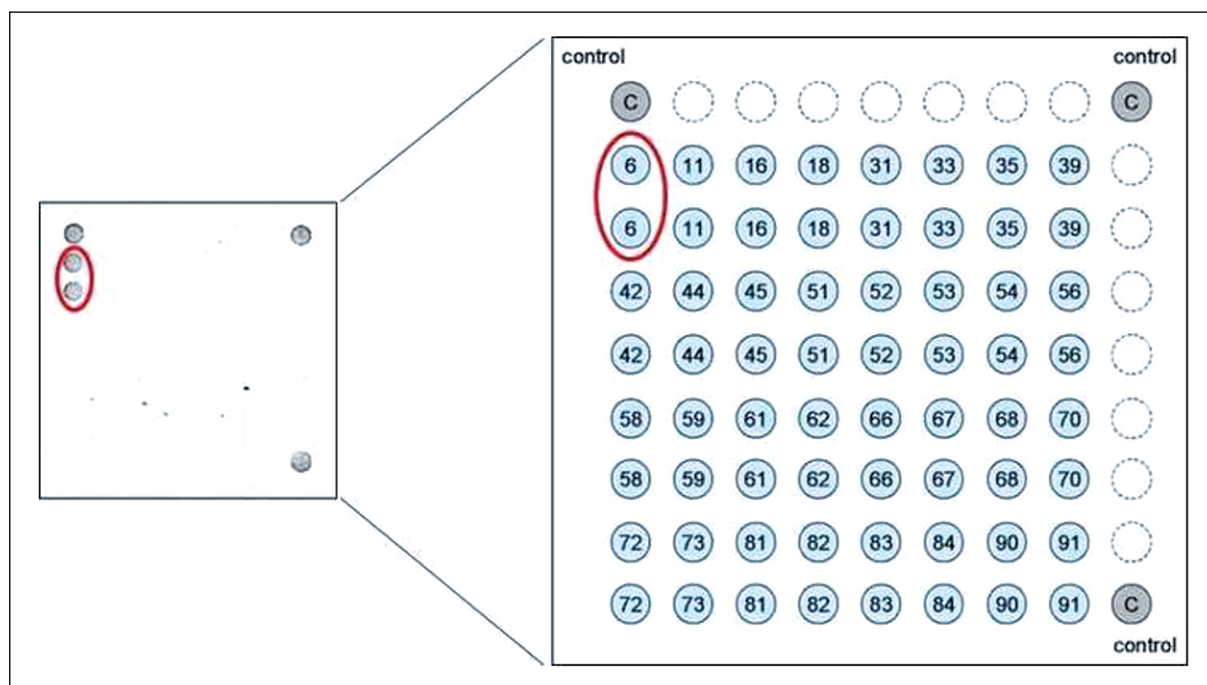


Figura 1.

Tabla 1. Inmunidad celular y marcadores serológicos

Prueba	Resultados	Rango	Método
Leucocitos totales	8.780 x mm ³	5.000 - 15.000 x mm ³	-
CD19 (linfocitos B)	323 x mm ³	200 - 600 x mm ³	Citometría de flujo
CD3 (linfocitos T)	1.956 x mm ³	700 - 3.500 x mm ³	
CD4 (linfocitos T auxiliares)	935 x mm ³	300 - 2.100 x mm ³	
CD8 (linfocitos T citotóxicos)	925 x mm ³	300 - 1.200 x mm ³	
CD4/CD8 ratio	1,01	0,90 - 3,40	-
CD16+56	401 x mm ³	90 - 1.200 x mm ³	Citometría de flujo
C3	122 mg/dL	80 - 170 mg/dL	Nefelometría
C4	19 mg/dL	14 - 44 mg/dL	
IgG	1.334 mg/dL	540 - 1.822 mg/dL	
IgA	211 mg/dL	21 - 291 mg/dL	
IgM	221 mg/dL	41 - 183 mg/dL	
IgE total	70 UI/mL	< 90 UI/mL	Quimioluminiscencia
Antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B (HBsAg)	0,16	< 2,0 (Negativo) ≥ 2,0 (Positivo)	
Virus de la Hepatitis C (anti-HCV)	0,12	< 1,0 (No-reactivo) ≥ 1,0 (Reactivo)	
VIH Ag p24, anti-VIH	Negativo	-	-

cida o una infección por HIV, HCV o HBV (Architect i8200, Abbott, Abbott Park, IL, USA) (tabla 1).

Para la tipificación de alelos HLA del paciente se utilizaron kits comerciales de acuerdo a las instrucciones del fabricante (*Micro SSPTM Allele Specific HLA*

Class II DNA Typing Tray [One Lambda, Inc. 21001 Kittridge Street, Canoga Park, CA]), (*HLA Celiac Disease* [PROTRANS medizinische diagnostische Produkte GmbH, Hockenheim, Alemania]). Los resultados se resumen en la tabla 2.

Tabla 2. Tipificación de alelos HLA clase II

Alelo HLA	Ausente	Heterocigoto	Homocigoto
DQA1*0505	-	-	X
DQB1*0301	-	-	X
DRB1*1101	-	-	X

Actualmente, el paciente tiene 11 años y 9 meses de edad, se encuentra sano y tiene una muy buena calidad de vida, asiste normalmente a clases y está siendo controlado clínicamente con regularidad.

Discusión

Hasta ahora no se han publicado resultados de una tipificación de alelos HLA clase II en niños chilenos con RRP. No obstante, estudios en otras poblaciones, principalmente caucásicas, describen asociaciones entre alelos HLA y susceptibilidad a RRP.

El análisis HLA en nuestro paciente muestra un estado homocigoto para los alelos DQA1*0505, DQB1*0301 y DRB1*1101. Los haplotipos DRB1*1101 y DRB1*1101-DQB1*0301 han sido fuertemente asociados con susceptibilidad a RRP severa en pacientes coreanos¹⁴, aunque un estudio con pacientes con JO-RRP y RRP “de inicio adulto” (*adult-onset*; AO-RRP), principalmente caucásicos y en menor porcentaje afroamericanos e hispanos, reveló que no habría aumento en la prevalencia de DQB1*0301 ni asociación del alelo con la severidad de la enfermedad¹⁵, lo que concordaría más con nuestro paciente que muestra un cuadro clínico moderado y un puntaje Derkey de 21. Hasta ahora el alelo DQA1*0505 no ha sido asociado con susceptibilidad a RRP o con infección por HPV, sin embargo, interesantemente, los alelos DRB1*11-DQA1*0505 se han relacionado con inmunodeficiencia común variable en pacientes iraníes¹⁶. No obstante, en nuestro caso fueron descartadas una inmunodeficiencia primaria conocida y una inmunodeficiencia secundaria a HIV.

A la fecha, la información publicada concerniente a genes HLA y su posible asociación con susceptibilidad a RRP se refiere principalmente a alelos distintos a los publicados en este caso. HLA-DRB1*14 ha sido asociado con susceptibilidad a JO-RRP, mientras que HLA-DRB1*0301 con susceptibilidad a AO-RRP. Interesantemente, pacientes homocigotos para HLA-DRB1*0301 muestran un cuadro clínico más severo⁸. También, ha sido demostrado que los alelos HLA-DQA y HLA-DQB1 se presentan en distintas proporciones en niños con RRP respecto a sus controles. Además de

influir en el riesgo de RRP, las frecuencias de alelos y haplotipos mencionados tienen cierta influencia en el curso de la enfermedad, independientemente del genotipo de HPV involucrado¹⁰.

En 2004 se sugirió por primera vez que una elevada frecuencia de HLADRB1*0102 estaba asociada con predisposición a RRP en individuos caucásicos. Los alelos HLA-DRB1*0301, DQB1*0201 y DQB1*0202 mostraron frecuencia aumentada en caucásicos con enfermedad severa, lo que indicaba que tales alelos podrían estar involucrados en regular la severidad de la enfermedad. Interesantemente, HLA-DRB1*0301 y DQB1*0201 se relacionaron con expresión reducida de interferon-gamma (IFN- γ). Por otra parte, el alelo HLA-DQB1*0602 fue más frecuente en controles que en caucásicos con enfermedad severa, lo que sugiere un efecto controlador de la severidad por parte de dicho alelo. Mientras DQB1*0602 se observó ausente, los alelos DQB1*0201 y DQB1*0202, mostraron frecuencia aumentada en afroamericanos⁹. Más recientemente, sólo los resultados que indicaban un potencial rol protector para DQB1*0602 pudieron ser replicados por Rodier C et al¹¹. De forma similar, otro estudio muestra que cerca del 80% de pacientes con RRP severa carece de dicho alelo protector¹². Una diferencia étnica importante tiene que ver con el alelo HLA-DQA*0102, cuya presencia se asocia con alto riesgo de desarrollar RRP en pacientes caucásicos pero con remisión de la enfermedad en pacientes afroamericanos¹⁰.

De la tipificación HLA de nuestro paciente se infiere que los alelos HLA-DQA*0102, DQB1*0201, DQB1*0202, DQB1*0602, DRB1*0102, DRB1*0301 y DRB1*14 no están presentes.

A la fecha, los estudios reportados sobre genes HLA y susceptibilidad a RRP involucran principalmente trabajos con pacientes caucásicos, existiendo cierta variabilidad étnica en los resultados. Creemos necesarios estudios futuros en poblaciones latinas que permitan determinar la prevalencia de alelos HLA, su potencial asociación con susceptibilidad genética a RRP, la severidad del cuadro clínico y la influencia sobre el curso de la enfermedad en estos pacientes. Del mismo modo, se hace importante determinar un vínculo entre dichos alelos y alguna inmunodeficiencia primaria conocida o desconocida, la cual podría ser un antecedente previo que facilite la infección por HPV o una consecuencia de la misma.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

do: Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informa-

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Conflicto de intereses

Referencias

- Singhal P, Naswa S, Marfatia YS. Pregnancy and sexually transmitted viral infections. *Indian J Sex Transm Dis.* 2009;30(2):71-8.
- Derkay CS, Wiatrak B. Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Review. *Laryngoscope.* 2008;118(7):1236-47.
- Gallagher TQ, Derkay CS. Pharmacotherapy of recurrent respiratory papillomatosis: an expert opinion. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10(4):645-55.
- Armstrong LR, Preston EJD, Reichert M, et al. Incidence and Prevalence of Recurrent Respiratory Papillomatosis among Children in Atlanta and Seattle. *Clin Infect Dis.* 2000;31(1):107-9.
- de Freitas AC, Gurgel APAD, Chagas BS, Coimbra EC, do Amaral CMM. Susceptibility to cervical cancer: An overview. *Gynecol Oncol.* 2012;126(2):304-11.
- de Araujo Souza PS, Sichero L, Maciag PC. HPV variants and HLA polymorphisms: the role of variability on the risk of cervical cancer. *Future Oncol.* 2009;5(3):359-70.
- Stern Y, Felipovich A, Cotton RT, Segal K. Immunocompetency in children with recurrent respiratory papillomatosis: prospective study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2007;116(3):169-71.
- Gelder CM, Williams OM, Hart KW, et al. HLA Class II Polymorphisms and Susceptibility to Recurrent Respiratory Papillomatosis. *J Virol.* 2003;77(3):1927-39.
- Bonagura VR, Vambutas A, DeVoti JA, et al. HLA alleles, IFN-gamma responses to HPV-11 E6, and disease severity in patients with recurrent respiratory papillomatosis. *Hum Immunol.* 2004;65(8):773-82.
- Gregoire L, Reidy PM, Rabah R, Lancaster WD. HLA-DQ alleles in white and African American patients with juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129(11):1221-4.
- Rodier C, Lapointe A, Coutlée F, et al. Juvenile respiratory papillomatosis: Risk factors for severity. *J Med Virol.* 2013;85(8):1447-58.
- Bonagura VR, Du Z, Ashouri E, et al. Activating KIR receptors 3DS1 and 2DS1 protect against developing the severe form of recurrent respiratory papillomatosis. *Hum Immunol.* 2010;71(2):212.
- Derkay CS, Malis DJ, Zalzal G, Wiatrak BJ, Kashima HK, Coltrera MD. A staging system for assessing severity of disease and response to therapy in recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope.* 1998;108(6):935-7.
- Song EY, Shin S, Park KU, et al. Associations of HLA-DRB1 and -DQB1 alleles with severe recurrent respiratory papillomatosis in Korean patients. *Hum Immunol.* 2013;74(8):961-4.
- Vambutas A, Bonagura VR, Reed EF, et al. Polymorphism of Transporter Associated with Antigen Presentation 1 as a Potential Determinant for Severity of Disease in Recurrent Respiratory Papillomatosis Caused by Human Papillomavirus Types 6 and 11. *J Infect Dis.* 2004;189(5):871-9.
- Amanzadeh A, Amirzargar AA, Mohseni N, et al. Association of HLA-DRB1, DQA1 and DQB1 Alleles and Haplotypes with Common Variable Immunodeficiency in Iranian Patients. *Avicenna J Med Biotechnol.* 2012;4(2):103-12.