

Caso clínico

Manejo de la papilomatosis laríngea juvenil con tratamiento intralesional combinado de cidofovir y bevacizumab

Ramón A Horcasitas Pous*

Resumen

El virus del papiloma humano es el agente etiológico de múltiples enfermedades hiperproliferativas de las mucosas y de la piel; las lesiones abarcan desde una displasia leve hasta un carcinoma epidermoide muy agresivo. En la actualidad no hay un tratamiento adecuado contra las infecciones generadas en la vía respiratoria por el virus del papiloma humano. Se reporta el caso de una niña de nueve años de edad con papilomatosis laríngea, cuyo estadio era de 14 en la clasificación de Derkay-Coltrera; en la primera sesión se aplicó una inyección de cidofovir a una concentración de 7.5 mg/mL, seguida de tres inyecciones de Avastin® a una concentración de 15 mg/mL cada una y en un intervalo de 21 días. Seis meses después de la última aplicación se evaluó y las cuerdas vocales se encontraron libres de lesiones, con una voz normal.

Palabras clave:

papilomatosis respiratoria, cidofovir, bevacizumab.

Abstract

Human papillomaviruses (HPV) are the etiologic agent of multiple hyperproliferative mucosal and skin diseases as well, such injuries can range from mild dysplasia to squamous carcinoma. At present time there is no adequate treatment for HPV infections generated in the airway. We report the case of a 9-year-old girl with a stage laryngeal papillomatosis Derkay-Coltrera of 14, initiating treatment with an injection of cidofovir with a concentration of 7.5 mg/mL in the first session, followed by three injections of Avastin™ with a concentration of 15 mg/mL with a time interval of 21 days. We evaluated six months after the last application; the vocal cords are free from injury, with a normal voice.

Key words:

laryngeal papillomatosis, cidofovir, bevacizumab.

Introducción

El virus del papiloma humano (VPH) es un virus ADN de doble cadena, infecta a los queratinocitos y causa varias enfermedades hiperproliferativas en la piel y en las mucosas. El virus probablemente se introduce por una rotura del epitelio, donde en un inicio infecta a los queratinocitos; esta etapa se denomina no

productiva; su ciclo de vida se mantiene con una cantidad muy baja de copias fuera del genoma; cuando la célula infectada se activa, se reproduce una gran cantidad de virus con capacidad para infectar una mayor extensión de tejido, lo cual puede generar una lesión intraepitelial de bajo grado, que puede avanzar a un grado máximo y convertirse en un carcinoma epidermoide invasivo.¹

* Otorrinolaringólogo adscrito al Hospital Infantil del Estado de Chihuahua.

Correspondencia: Dr. Ramón A Horcasitas Pous. Hacienda del Valle 7120, despacho 225, colonia Plazas Las Haciendas, CP 31217, Chihuahua, Chihuahua, México. Correo electrónico: drhorcasitas@yahoo.com

Recibido: marzo, 2011. Aceptado: mayo, 2011.

Este artículo debe citarse como: Horcasitas-Pous RA. Manejo de la papilomatosis laríngea juvenil con tratamiento intralesional combinado de cidofovir y bevacizumab. An Orl Mex 2011;56(3):146-148.

Después de la infección establecida por el VPH, los genes E6 y E7 son expresados inicialmente en un grado bajo; conforme la infección progresa a un grado alto, se dan, como resultado, cambios en la diferenciación celular, y el genoma viral se integra a las células infectadas.² Estos dos genes son necesarios para inmortalizar las células infectadas, aunque se necesitan varios pasos para que se originen tumores sólidos; uno de los pasos más importantes es cuando la célula infectada tiene la capacidad de reclutar vasos sanguíneos de la vasculatura existente, proceso conocido como “angiogénesis”. Aquí entran en función las proteínas supresoras de tumores, que son denominadas “p53” y “pRb” (gen de retinoblastoma).³ Está bien demostrado en la bibliografía que la expresión elevada del gen E6 da como resultado una degradación de p53, mientras que la expresión del gen E7 degrada la proteína pRb. Conforme la actividad de p53 se ve afectada, la producción del factor de crecimiento endotelial vascular y la interleucina 8 (IL-8) se elevan, lo que aumenta la neovascularidad de la lesión sólida, aumento que le da la oportunidad de continuar infectando el tejido aledaño.⁴

El bevacizumab (Avastin®) es un anticuerpo monoclonal que bloquea el factor de crecimiento endotelial vascular; el primero en su tipo que se administró en México está autorizado por la Dirección de Fármacos y Alimentos (FDA) de Estados Unidos para tratar el cáncer de colon, de pulmón (no de células pequeñas), de ovario, de mama y –recientemente– de páncreas. En la actualidad la administración no oncológica más reconocida es para tratar la degeneración macular y la retinopatía diabética, en las cuales se observa una angiogénesis importante.⁵

En septiembre de 2009 Zeitels y col. reportaron que inyectaron localmente bevacizumab en las lesiones de papilomatosis laríngeas y comentaron que así puede bloquearse el paso de angiogénesis del tejido infectado por VPH, con lo que, además, se reduce considerablemente la carga viral en el área.⁶

El cidofovir (Vistide®), un antiviral análogo del nucleótido de la citocina, se administra para tratar la retinitis por citomegalovirus en pacientes con VIH; desde 1995 se administra inyectado en el área afectada, pero esta indicación no es recomendada por la FDA; hace tres años se reportaron dos artículos en los que se comentó que el cidofovir puede ser carcinógeno a largo plazo, por lo cual en la actualidad se busca disminuir su administración intensa o prolongada, o bien, asociarla con uno o varios medicamentos.⁷

Comunicación del caso

Paciente femenina de nueve años de edad, a quien a la edad de tres años se le diagnosticó una papilomatosis laríngea; desde el inicio ameritó alrededor de cuatro operaciones

laríngeas al año; acudió al Hospital Infantil del Estado de Chihuahua para mejorar su voz –ya que tenía una voz ronca, áspera y con disfonía intermitente a la lectura rápida– y para reducir, a su vez, la frecuencia de los procedimientos quirúrgicos.

La laringoscopia inicial se realizó en febrero de 2009; se encontraron lesiones glóticas en ambos lados, las cuales correspondían a 14 (mínima: 1; máxima: 75) en la clasificación de Derkay-Coltrera;⁸ el VPH se determinó por reacción en cadena de la polimerasa y se reportó como tipo 6; se retiraron las lesiones mediante técnica fría y se aplicaron, con ayuda de una aguja tipo mariposa calibre 27, 7.5 mg/mL de cidofovir en ambas cuerdas; en la siguiente sesión, a las tres semanas, se aplicaron –alrededor de las áreas afectadas al inicio del estudio– 15 mg/mL de bevacizumab con ayuda de una aguja tipo mariposa calibre 27; se programaron tres sesiones para una laringoscopia de control cada 21 días y se aplicó la misma dosis de bevacizumab (Avastin®) en cada una de las sesiones. En mayo de 2009 se realizó una laringoscopia de evaluación y se encontraron ambas cuerdas vocales libres de enfermedad; el aspecto de las cuerdas era completamente normal, la clasificación de Derkay-Coltrera fue de 0 en la última laringoscopia, la voz era normal y la voz a la lectura rápida era excelente.

Discusión

La papilomatosis laríngea es una enfermedad viral crónica, con repercusiones muy severas en los pacientes que la padecen; los mecanismos de crecimiento mediante los oncogenes producidos por el virus son múltiples; el bloqueo de la angiogénesis de las lesiones generadas por el VPH es una forma de control novel, la cual puede combinarse con tratamiento antiviral local, como cidofovir, para bloquear los oncogenes E6 y E7 y para poder obtener a largo plazo una sinergia en el tratamiento de la enfermedad, con menor riesgo de displasias o metaplasias en el tejido tratado.

Este reporte confirma la utilidad y seguridad del tratamiento intralesional combinado que se le administró a la paciente –cuya enfermedad era leve–, ya que en los primeros seis meses se mantuvo libre de enfermedad con dicho tratamiento, por lo cual debe considerarse la administración combinada de los dos medicamentos, ya que se logra un efecto sinérgico y un control más prolongado de la enfermedad gracias a que sus mecanismos de acción son diferentes.

Referencias

1. Toussaint-Smith E, Donner D, Roman A. Expression of human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncoproteins in primary foreskin keratinocytes is sufficient to alter the expression of angiogenic factors. *Oncogene* 2004;23:2988-2995.

2. Chen W, Li F, Mead L, Roman A. Human papillomavirus causes an angiogenic switch in keratinocytes which is sufficient to alter endothelial cell behavior. *Virology* 2007;367:168-174.
3. Scheffner M, Werness B, Huibregtse J. Overexpression of HPV 16 E7 results in degradation of pRB. *Cell* 1990;63:1129-1136.
4. Bouck N, Stellmach V, Hsu S. How tumors become angiogenic. *Adv Cancer Res* 1996;69:135-174.
5. Micromedex [http://csia.micromedex.com/framain.asp?derecho de consulta nov 2009](http://csia.micromedex.com/framain.asp?derecho%20de%20consulta%20nov%202009).
6. Zeitels SM, Lopez GG, Burns JA, Lutch M, et al. Microlaryngoscopic and office-based injection of bevacizumab (Avastin) to enhance 532-nm pulsed KTP laser treatment of glottal papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009;201:1-13.
7. Pransky S, Magit A, Kearns D. Intralesional cidofovir for RRP in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;10:1143-1148.
8. Derkay CS, Malis DJ, Zalzal G, Wiatrak BJ et al. A staging system for assessing severity of disease and response to therapy in recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 1998;108:935-937.