



Caso clínico

Tratamiento de la papilomatosis recurrente respiratoria juvenil en un paciente pediátrico receptor de trasplante pulmonar



Treatment of juvenile recurrent respiratory papillomatosis in a lung transplantation recipient pediatric patient

Laura Gómez-Ganda^a, Ignacio Iglesias-Serrano^b, Carlos Javier Parramón-Teixidó^{a,*}, Laura Batlle-Masó^c, José Antonio Peña-Zarza^d y Ana Díez-Izquierdo^b

^a Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Vall'Hebron, Barcelona, España

^b Unidad de Neumología Pediátrica, Hospital Universitario Vall'Hebron, Barcelona, España

^c Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría, Hospital Universitario Vall'Hebron, Barcelona, España

^d Unidad de Neumología Pediátrica, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España

Introducción

La papilomatosis respiratoria recurrente juvenil (PRRJ) se origina por una infección crónica del virus del papiloma humano (VPH) en el epitelio respiratorio que provoca el crecimiento de papilomas. Suele estar causada por el VPH-6 o el VPH-11 y localizarse en la laringe. A pesar de ser una enfermedad rara, se trata de la lesión benigna proliferativa del epitelio respiratorio, más frecuente en pediatría, e impacta significativamente en la calidad de vida. Se adquiere principalmente mediante transmisión vertical y la edad media de diagnóstico es a los 5 años¹⁻⁴.

Debido a la capacidad de latencia del VPH en el epitelio respiratorio, los episodios de recurrencia son frecuentes y su evolución es impredecible. Aunque suele ser benigna, puede evolucionar de forma agresiva, llegando a ser mortal. El diagnóstico a edad temprana y el VPH-11 se asocian con mayor agresividad y peor pronóstico^{1,3-5}.

El tratamiento inicial se basa en la resección quirúrgica de los papilomas, pero en la mayoría de los pacientes no es suficiente y se requiere la eliminación del VPH latente mediante terapias adyuvantes. Actualmente no existen recomendaciones bien definidas sobre dichas terapias, siendo el cidofovir intralesional (IL) y el bevacizumab IL o intravenoso (IV) los agentes más empleados¹⁻⁶.

El bevacizumab se ha utilizado como terapia adyuvante, porque inhibe la angiogénesis y el crecimiento del VPH, y en los papilomas existe una sobreexpresión del factor de crecimiento vascular endotelial. Debido a dicho efecto antiangiogénico, puede retrasar los procesos de cicatrización^{2,3,6}. Asimismo, en la PRRJ se ha observado una sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y de la cicloxigenasa-2 (COX-2), por lo que se ha propuesto la combinación erlotinib y celecoxib como alternativa terapéutica^{2,4,7,8}.

Se presenta el primer paciente con PRRJ receptor de trasplante pulmonar y el segundo caso pediátrico que recibe erlotinib y celecoxib para el tratamiento de la PRRJ.

Descripción del caso

Varón diagnosticado a los 15 meses de PRRJ (VPH-6) refractaria a múltiples cirugías y terapias adyuvantes como cidofovir IL. A los 5 años recibió bevacizumab IV con respuesta favorable, pero fue retirado al año por proteinuria. A los 7 años, presentó empeoramiento respiratorio, reiniciándose bevacizumab IV con adecuada respuesta y tolerancia. A los 12 años, a causa de una insuficiencia respiratoria crónica secundaria a las secuelas de diseminación pulmonar de la PRRJ, con destrucción del parénquima, se decidió incluir en lista de trasplante pulmonar, tras una valoración multidisciplinaria y evaluación exhaustiva de los riesgos asociados. Ante un posible retraso en la cicatrización tras el trasplante, se suspendió bevacizumab IV (día 0) y se inició bevacizumab IL a nivel laríngeo, junto con resección quirúrgica y terapia oral con erlotinib (150 mg/día) y con celecoxib (200 mg/12h) (fig. 1).

El paciente desarrolló disfunción renal moderada a las 5 semanas de iniciar erlotinib y celecoxib, por lo que se redujo la dosis de celecoxib (200 mg/día) y posteriormente se retiró tras 5 semanas con dosis reducida. Al cabo de 4 días, mejoró la función renal y se reinició celecoxib a dosis completas, sin efectos adversos.

A pesar de una respuesta inicial adecuada, a los 5 meses del inicio de la terapia con erlotinib y celecoxib se detectaron nuevos papilomas en la laringe, la tráquea y los bronquios. Se decidió reiniciar bevacizumab IV mensual junto con bevacizumab IL y la resección quirúrgica, lo que supuso su exclusión de lista de trasplante, así como retirar erlotinib y celecoxib. Tras 2 dosis de bevacizumab IV se observó una adecuada evolución con estabilización de la papilomatosis, por lo que decidió retirar bevacizumab IV y mantener bevacizumab IL junto con la cirugía.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carlosjavier.parramon@vallhebron.cat (C. J. Parramón-Teixidó).

Transcurrido un mes, debido a empeoramiento respiratorio, se incluyó en lista de trasplante. Una semana después se realizó un doble trasplante pulmonar (fig. 2). Tras el trasplante, se inició inmunosupresión inferior a la habitual con tacrolimus y corticoides, acompañada de monitorización farmacocinética de tacrolimus. Inicialmente, la evolución fue favorable, pero al mes y medio aparecieron nuevos papilomas laríngeos, por lo que se realizó resección quirúrgica y se inició bevacizumab IL. Un mes después, desarrolló ronquera y estridor, reiniciándose bevacizumab IV mensual junto con la resección quirúrgica. Presentó una adecuada evolución clínica, requiriendo espaciar temporalmente la administración de bevacizumab IV por dehiscencia de sutura esternal. Tras 17 meses del trasplante, mantiene el tratamiento con bevacizumab IV mensual con aceptable respuesta y evolución clínica, aunque con reaparición de papilomas a nivel pulmonar y bronquial.

Discusión

Si bien la PRRJ suele ser benigna y localizarse en laringe, puede presentar evolución agresiva. La identificación de los factores de riesgo es esencial para establecer el pronóstico y el tratamiento¹⁻⁵. En el presente caso, la PRRJ se clasificó como grave por la temprana edad de diagnóstico, la presencia de papilomas extralaríngeos y la necesidad de múltiples cirugías. Aunque el VPH-11 se relaciona con evoluciones más agresivas, el caso pone de manifiesto que el VPH-6 también puede provocar PRRJ graves.

El tratamiento de la PRRJ se basa en la resección quirúrgica de los papilomas y en la prevención de recurrencias mediante terapias adyuvantes^{1,3-5}. En el caso que se presenta, el paciente recibió diferentes terapias adyuvantes, mostrando respuesta, únicamente, a bevacizumab IV. Sin embargo, debido a su inclusión en lista de trasplante y con el objetivo de garantizar una correcta cicatrización tras la cirugía, fue necesaria su retirada. Ante la falta de respuesta a terapias previas, se inició bevacizumab IL y erlotinib con celecoxib. Se han reportado casos de pacientes adultos y uno pediátrico con resultados favorables a celecoxib o celecoxib con erlotinib^{9,10}, sin existir consenso sobre su papel en la PRRJ³. En el caso presentado, el paciente mostró una respuesta inicial adecuada, peroposteriormente desarrolló nuevos papilomas. La tolerancia fue correcta, a excepción de la disfunción renal, probablemente de origen multifactorial.



Figura 2. Aspecto macroscópico de los explantes de pulmón.

Finalmente, el paciente presentó respuesta clínica favorable y reducción de los papilomas con bevacizumab IL e IV mensual. Algunos autores sugieren incrementar los intervalos de administración si la respuesta es adecuada.

En conclusión, el caso muestra la evolución agresiva de la PRRJ, que condujo a un trasplante pulmonar, así como la complejidad del manejo farmacológico en dicho contexto. Se requiere una terapia adyuvante optimizada previa y posterior al trasplante y un nivel de inmunosupresión que evite el rechazo del injerto, pero que garantice el control de la PRRJ. Dado que la enfermedad presenta una evolución tan variable, es necesario valorar de forma individualizada cada caso, así como realizar estudios para establecer recomendaciones de tratamiento de la PRRJ, debido al impacto de la enfermedad en la calidad de vida y la larga duración de los tratamientos.

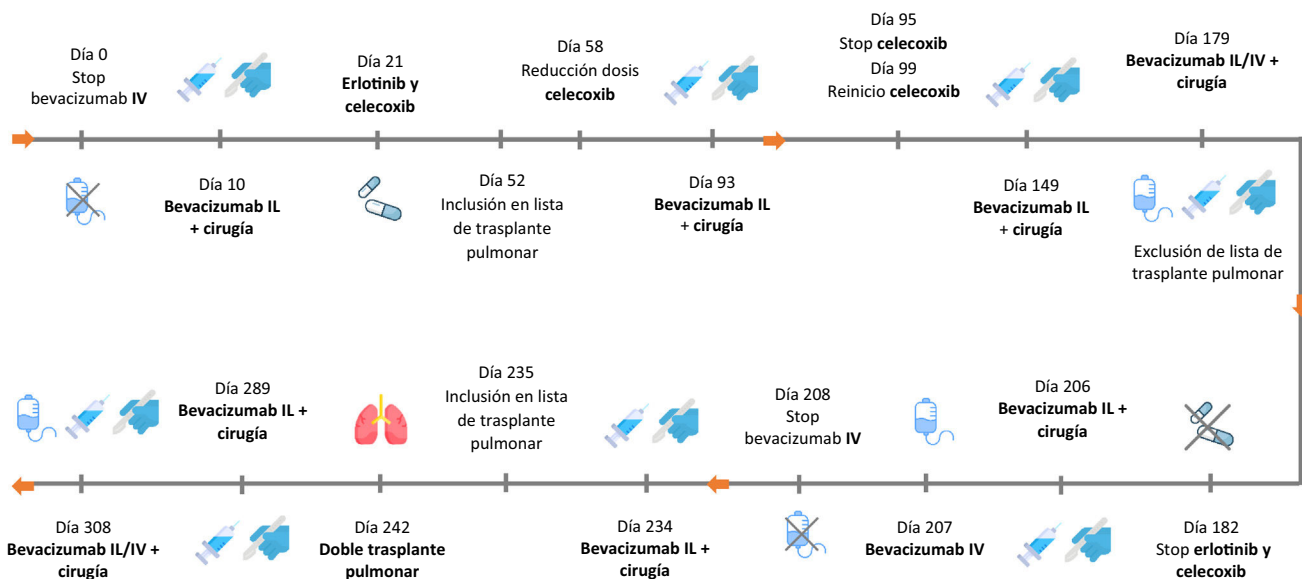


Figura 1. Diagrama de flujo del tratamiento de la papilomatosis respiratoria recurrente juvenil administrado del paciente. VPH: virus del papiloma humano, IL: intralesional, IV: intravenoso.

Consentimiento informado

Se ha obtenido el consentimiento informado del tutor legal del paciente necesario para la elaboración y la publicación del manuscrito.

Financiación

Sin financiación.

Declaración de autoría

Todos los autores incluidos han participado de forma sustancial y significativa en la concepción y diseño del trabajo, así como en su redacción y posterior revisión. Tras la elaboración de la versión final del documento y su revisión por parte de todos los autores, se ha procedido a su aprobación para ser publicada.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Declaración de contribución de autoría CRediT

Laura Gómez-Ganda: Writing – review & editing, Writing – original draft, Methodology, Data curation, Conceptualization. **Ignacio Iglesias-Serrano:** Writing – review & editing, Supervision, Methodology, Conceptualization. **Carlos Javier Parramón-Teixidó:** Writing – review & editing, Validation, Supervision. **Laura Batlle-Masó:** Writing – review & editing, Validation, Supervision, Methodology. **José Antonio Peña-Zarza:** Writing – review & editing, Supervision, Methodology, Conceptualization. **Ana Díez-Izquierdo:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Validation, Supervision, Methodology, Formal analysis, Conceptualization.

Bibliografía

1. Li SL, Wang W, Zhao J, Zhang FZ, Zhang J, Ni X. A review of the risk factors associated with juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: genetic, immune and clinical aspects. *World J Pediatr.* 2022;18(2):75–82. doi: [10.1007/s12519-021-00496-z](https://doi.org/10.1007/s12519-021-00496-z).
2. Donne AJ, Kinshuck A. Pharmacotherapy for recurrent respiratory papillomatosis (RRP): a treatment update. *Expert Opin Pharmacother.* 2021;22(14):1901–8. doi: [10.1080/14656566.2021.1935870](https://doi.org/10.1080/14656566.2021.1935870).
3. Lawlor C, Balakrishnan K, Bottero S, Boudewyns A, Campisi P, Carter J, et al. International pediatric otolaryngology group (IPOG): Juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis consensus recommendations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020;128, 109697. doi: [10.1016/j.ijporl.2019.109697](https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.109697).
4. Ballestas SA, Shelly S, Soriano RM, Klein A. Trends in recurrent respiratory papillomatosis treatment. *Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed).* 2021;72(2):109–20. doi: [10.1016/j.otorri.2019.11.001](https://doi.org/10.1016/j.otorri.2019.11.001).
5. Qu X, Xiao Y, Ma L, Niu Z, Wang J. High recurrence rate in patients with juvenile-onset respiratory papillomatosis and its risk factors. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022;279(8):4061–8. doi: [10.1007/s00405-022-07390-y](https://doi.org/10.1007/s00405-022-07390-y).
6. Wu R, Abramson AL, Shikowitz MJ, Dannenberg AJ, Steinberg BM. Epidermal growth factor-induced cyclooxygenase-2 expression is mediated through phosphatidylinositol-3 kinase, not mitogen-activated protein/extracellular signal-regulated kinase kinase, in recurrent respiratory papillomas. *Clin Cancer Res.* 2005;11(17):6155–61. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-04-2664](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-2664).
7. Wu R, Coniglio SJ, Chan A, Symons MH, Steinberg BM. Up-regulation of Rac1 by epidermal growth factor mediates COX-2 expression in recurrent respiratory papillomas. *Mol Med.* 2007;13(3–4):143–50. doi: [10.2119/2007-00005](https://doi.org/10.2119/2007-00005).
8. Ruiz R, Balamuth N, Javia LR, Zur KB. Systemic bevacizumab treatment for recurrent respiratory papillomatosis: long-term follow-up. *Laryngoscope.* 2022;132(10):2071–5. doi: [10.1002/lary.30021](https://doi.org/10.1002/lary.30021).
9. Limsukon A, Susanto I, Soo Hoo GW, Dubinett SM, Batra RK. Regression of recurrent respiratory papillomatosis with celecoxib and erlotinib combination therapy. *Chest.* 2009;136(3):924–6. doi: [10.1378/chest.08-2639](https://doi.org/10.1378/chest.08-2639).
10. Rojas-Lechuga MJ, Remacha J, González-Sánchez N, Grau JJ, Castillo P, Haag O, et al. Juvenile recurrent respiratory papillomatosis treated with combined erlotinib and celecoxib: Initial report. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020;137:110194. doi: [10.1016/j.ijporl.2020.110194](https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110194).