



0873-9781/11/42-5/228

Acta Pediátrica Portuguesa

Sociedade Portuguesa de Pediatria

CASO CLÍNICO

Papilomatose respiratória recorrente

Vera Viegas¹, Rita Calado², António Marques³, Inês Cunha e Sá³, Deolinda Barata⁴

1. Serviço de Pediatria, Hospital de São Bernardo, Setúbal
2. Serviço de Pediatria, Hospital Espírito Santo, Évora
3. Serviço de Otorrinolaringologia, Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa
4. Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa

Resumo

A papilomatose respiratória recorrente da criança é uma doença rara, mas potencialmente ameaçadora da vida, e que atinge o trato respiratório com predileção pela laringe e traqueia. É causada pelo papiloma-vírus humano (tipo 6 e 11). É uma das causas de rouquidão e obstrução da via aérea. É necessário um elevado grau de suspeição diagnóstica, tendo em conta as várias formas de apresentação. Apresenta-se o caso de uma criança de quatro anos de idade, com antecedentes de papilomatose laríngea, internada por obstrução respiratória alta grave e necessidade de traqueotomia de emergência. A tipagem viral realizada posteriormente revelou tratar-se do papilomavírus humano tipo 11 e 72. Nos catorze meses seguintes foi submetida a seis intervenções cirúrgicas, inicialmente por técnicas convencionais e laser de CO₂, e de seguida utilizando o novo método de microdebridador e aplicação de cidofovir intralesional. Trata-se de um caso ilustrativo de doença extremamente agressiva, que pôs em risco a vida da criança e com óbvia repercussão na sua qualidade de vida. A papilomatose respiratória recorrente, embora rara, deve estar presente nos diagnósticos diferenciais de estridor na criança, de modo a prevenir o crescimento de papilomas e a consequente obstrução grave das vias aéreas.

Palavras Chave: Vírus do papiloma humano, papilomatose respiratória recorrente

Acta Pediatr Port 2011;42(5):228-31

Recurrent respiratory papillomatosis

Abstract

Recurrent respiratory papillomatosis in children is a rare but potentially life-threatening disease, which affects the respiratory tract with preference for the larynx and trachea. It is caused by the human papilloma virus (types 6 and 11) and is one of the causes of hoarseness and airway obstruction. A

high degree of diagnosis suspicion is needed, bearing in mind its various presentation forms. It is presented the case of a 4-year-old with background history of laryngeal papillomatosis, admitted for severe upper respiratory obstruction and need for emergency tracheotomy. Later viral sorting revealed that it was the human papillomavirus type 11 and 72. In the following fourteen months the child was submitted to six surgeries, initially by conventional techniques and CO₂ laser, and afterwards through the new microdebrider method and application of intralesional cidofovir. This is an illustrative case of an extremely aggressive disease, which endangered the child's life and provoked obvious repercussions on the subject's quality of life. Recurrent respiratory papillomatosis, although rare, should be considered in the differential diagnosis of stridor in children, in order to prevent the growth of papillomas and the resulting severe airway obstruction.

Keywords: Human papillomavirus, recurrent respiratory papillomatosis

Acta Pediatr Port 2011;42(5):228-31

Introdução

A papilomatose respiratória recorrente tipo juvenil é uma doença rara mas potencialmente grave, que pode afectar profundamente a qualidade de vida da criança¹. É o tumor benigno epitelial da via aérea que mais frequentemente afecta a laringe, podendo estender-se a todo o tracto respiratório^{2,3}. A incidência entre as crianças nos E.U.A está estimada em 4,3 casos por 100.000 crianças^{1,3}. O papilomavírus humano (PVH) é o agente responsável pela doença sendo os PVH tipo 6 e 11 os mais frequentes; os PVH 16 e 18 estão associados a transformação maligna^{1,2,3}. A doença associada ao PVH 11 é a mais grave e a necessidade de traqueotomia pode atingir os 70%.¹ A laringe é o local mais frequente dos papilomas, pelo que a sintomatologia de obstrução da via respiratória superior é predominante. A rouquidão é o sintoma mais comum de

Recebido: 21.06.2011

Aceite: 17.11.2011

Correspondência:

Vera Viegas

vera.r.viegas@netcabo.pt

apresentação, seguido de estridor, inicialmente inspiratório mas tornando-se bifásico com a progressão da doença.¹⁻³

Habitualmente trata-se de um primeiro filho de mãe adolescente, de baixa condição social, com condilomas genitais e parto por via vaginal¹. O diagnóstico é feito na maioria das crianças antes dos cinco anos de idade. No entanto, devido à raridade da doença, o diagnóstico na maior parte dos casos ocorre tardiamente, promovendo a morbidade destas crianças^{2,3} com consequente aumento da mortalidade. O tratamento consiste em manter a patência da via aérea e melhorar a qualidade de voz nos casos de menor gravidade. A traqueotomia deve ser realizada apenas em casos que impliquem risco de vida, uma vez que está associada à disseminação da doença para toda a árvore respiratória^{1,5}. A excisão cirúrgica é o tratamento actual e a terapêutica médica está indicada em apenas 10-20% dos casos como terapêutica adjuvante^{1,5,6}. O prognóstico é difícil de prever, dependendo da agressividade da doença.^{1,6}

Relato de caso

Criança de quatro anos de idade, sexo feminino, negra, natural e residente em Angola. Primeira filha de pais jovens, produto de gestação de termo aparentemente sem intercorrências e parto eutócico. Após o primeiro ano de vida iniciou estridor inspiratório associado a episódios de dificuldade respiratória, inicialmente tratados como asma. Aos dezasseis meses é feito o diagnóstico de papilomatose laríngea e efectuada remoção cirúrgica dos papilomas da laringe num país africano. Foi submetida a mais três intervenções cirúrgicas por obstrução importante da via aérea, a última efectuada em Novembro de 2009. Deve realçar-se que as duas últimas foram realizadas com um intervalo de dois meses, não sendo a criança seguida regularmente em consulta de especialidade.

Três dias antes do internamento iniciou quadro grave de dificuldade respiratória com estridor marcado, sem febre, motivo pelo qual foi trazida para Portugal. Recorreu ao Serviço de Urgência hospitalar, e na história obtida não foi revelado pelos familiares acompanhantes o diagnóstico de papilomatose laríngea já efectuado anteriormente. Apresentava-se muito prostrada, apirética, com tiragem global associada a adejo nasal, estridor inspiratório ligeiro e necessidade de aporte de oxigénio (5L/min) para saturações de oxigénio acima de 94%. A auscultação pulmonar evidenciava diminuição global do murmúrio vesicular. A gasometria capilar mostrou: pH 7.177, pCO₂ 87.5 mmHg, HCO₃⁻ 31,7 mmol/L, compatível com acidose respiratória grave. O estudo laboratorial revelou: hemoglobina 13,2 g/dl, leucócitos 12,6x10⁹/L (N:79,7%, L:13,6%), Plaquetas 563x10⁹/L e Proteína C reactiva 0,02 mg/dl. A radiografia do tórax postero-anterior não revelou alterações significativas, eventualmente apenas sinais duvidosos de hiperinsuflação pulmonar. A situação foi interpretada como crise aguda de asma e foi medicada com oxigenoterapia, aerossolterapia com broncodilatadores e corticoterapia. Duas horas após terapêutica, ocorreu discreta melhoria clínica e gasométrica, mas rapidamente, por agravamento da insuficiência respiratória com obstrução respiratória alta muito grave, foi transferida

para a Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP). De referir que só então os familiares acompanhantes revelaram o diagnóstico acima referido.

Tendo em conta a gravidade da situação, de imediato foi providenciado a ida ao Bloco Operatório para intubação traqueal, a qual não foi possível, pelo que foi realizada traqueotomia de emergência, ficando ventilada.

No segundo dia de internamento, após fibroscopia que identificou volumosos papilomas que obstruíam a via aérea (distribuindo-se pela superfície superior das cordas vocais, pavimento dos ventrículos laríngeos e bandas ventriculares com oclusão total do espaço glótico e supraglótico), foi submetida a Microcirurgia Laríngea em Suspensão (MCLS). Procedeu-se à exérese dos mesmos por técnica convencional e laser CO₂. Necessitou de ventilação mecânica com pressão controlada durante três dias, após o que ficou em respiração espontânea.

No oitavo dia de internamento, decorrente de avaliação com vista a possibilidade de descanulação, verificou-se recorrência localizada das lesões, tendo sido feita excisão dos papilomas com microdebridador Medtronic (Medtronic, Jacksonville, FL, EUA), *skimmer* 2,9 mm. Foi pedida tipagem viral nos papilomas excisados.

No décimo segundo dia de internamento foi transferida para o internamento de Otorrinolaringologia (ORL), onde foi feita substituição de cânula de traqueotomia com colocação de cânula Shiley nº 4, o que permitiu o início de treino de adaptação a válvula fonatória, que decorreu sem queixas respiratórias, obtendo-se voz áspera, de timbre grave, mas perceptível.

O internamento prolongou-se devido a intercorrência médica não relacionada com a situação de base, tendo a doente alta após três semanas de internamento.

Manteve seguimento em consulta de ORL, onde foi efectuada, três semanas mais tarde, reavaliação endoscópica que revelou recorrência das lesões, com volumosos papilomas nas bandas ventriculares e cordas vocais. Dada a elevada taxa de crescimento das lesões foi proposta nova cirurgia, desta vez com administração intralesional de Cidofovir (5mg/ mL, volume total 1 mL). A fibroscopia laríngea de controlo realizada cerca de duas semanas depois revelou lesões pouco volumosas, dispersas nas bandas e comissura anterior.

Ainda na tentativa de obter controlo da doença, possibilitando assim o encerramento da traqueotomia, foi realizada uma semana depois uma última MCLS com excisão dos papilomas remanescentes e segunda aplicação intralesional de Cidofovir (5 mg/ml, volume total 2 mL).

No entanto, a necessidade de a doente se deslocar ao país de origem (onde não tem assistência médica ORL disponível), por um período de três meses, determinou a decisão de manter a traqueotomia, ficando programada posterior reavaliação. Finalmente após oito meses do internamento inicial foi feita excisão de lesões glóticas de pequenas dimensões sem efeito obstrutivo com microdebridador e a terceira aplicação tópica de Cidofovir. Dada a reduzida dimensão dos papilomas identificados decidiu-se proceder à remoção definitiva da cânula

de traqueotomia e encerramento do traqueostoma com penso externo ligeiramente compressivo, tendo-se verificado completo encerramento do orifício em trinta dias. Dois meses depois, foi identificado granuloma que ocupava 1/3 do lúmen glótico e que foi excisado.

A última reavaliação endoscópica, realizada catorze meses após o primeiro internamento, revelou papiloma com 2 mm de diâmetro, sem efeito obstrutivo da via aérea, localizado aproximadamente 2 cm abaixo do nível da traqueotomia, e que foi excisado.

Na pesquisa de DNA e determinação de genotipo viral das peças operatórias colhidas foram identificados os VPH 11 e VPH 72.

Actualmente a doente encontra-se assintomática mantendo seguimento na consulta de ORL.

Discussão

A papilomatose laríngea, pela sua raridade e lenta progressão, é frequentemente subdiagnosticada e tratada durante muito tempo como sendo outro tipo de patologia respiratória obstrutiva mais comum na população pediátrica (crupe, asma, laringomalácia, etc).^{1,3} O caso apresentado é ilustrativo da dificuldade em diagnosticar estas situações, tendo sido erradamente interpretado como crise de asma, por apresentar estridor pouco exuberante, sinais de dificuldade respiratória grave aparentemente do trato respiratório inferior, bem como não ter sido possível conhecer os antecedentes pessoais da criança. A existência de estridor, associada a falta de resposta à terapêutica médica como broncodilatadores e corticoterapia, deve orientar o diagnóstico para situações de obstrução respiratória glótica e supraglótica, entre as quais se conta a papilomatose laríngea. Esta suspeição permitirá o diagnóstico mais precoce e o acompanhamento regular em consulta da especialidade o que pode prevenir situações de obstrução alta completa, por aumento progressivo do número e tamanho dos papilomas.

A traqueostomia está indicada em situações de risco de vida por obstrução grave da via aérea, como no caso descrito^{6,7}, mas deverá ser mantida o menor tempo possível, dado que o prolongamento do tempo de traqueostomia está associado a disseminação das lesões para a via aérea distal, incluindo parênquima pulmonar. A excisão cirúrgica é a terapêutica actual. Apesar dos vários procedimentos cirúrgicos, a recorrência de papilomas é a regra, e a maioria das crianças necessita de vários procedimentos cirúrgicos antes da puberdade, estando descrita a necessidade de até cento e cinquenta cirurgias até essa idade, particularmente se o diagnóstico ocorrer antes dos três anos de idade⁷. Apesar da morbilidade e possíveis complicações associadas às cirurgias (nomeadamente estenose glótica), esta é sempre preferível à manutenção da traqueotomia. A excisão por laser de dióxido de carbono com microlaringoscopia directa foi o método de remoção mais usado, devido a proporcionar uma boa hemostase e minimizar, sem a evitar, a lesão térmica de tecidos adjacentes saudáveis. Esta técnica tem vindo a ser substituída pela técnica microdebridador, que utiliza lâminas de oscilação angular que realizam a sucção e

mecanismos de corte de tecido, permitindo remover rapidamente o tecido, proporcionando simultaneamente uma boa visualização da área devido à aspiração de secreções durante a excisão. Para além disso, proporciona menor tempo operativo, evita o risco de queimadura das vias aéreas e diminuição da taxa de recorrência^{1,6}. Apesar da utilização desta técnica no caso apresentado, a recidiva dos papilomas verificou-se quatro semanas após o procedimento.

Em cerca de 10 a 20% das crianças, tem sido necessário associar terapêutica médica adjuvante. Embora actualmente não exista consenso do seu benefício efectivo em Pediatria, os critérios mais invocados para a sua utilização incluem: a necessidade de quatro ou mais cirurgias/ano, a rápida progressão da doença que compromete a permeabilidade da via respiratória e a existência de papilomas nas vias respiratórias distais⁵. O caso descrito corresponde a uma forma de papilomatose laríngea muito agressiva, com isolamento do PVP 11, tal como descrito na literatura, com necessidade de várias intervenções cirúrgicas nos últimos anos, pelo que foi decidido a utilização de terapêutica médica intralesional com cidofovir. Este fármaco é um antiviral com o qual, em alguns estudos, se verificou a regressão completa ou parcial e diminuição da necessidade de cirurgia⁸. No entanto a maioria dos estudos apresenta limitações, nomeadamente ampla variação da dose utilizada, frequência e duração do tratamento, inclusão de crianças e adultos no mesmo estudo, reduzido número de doentes e falta de um grupo de controlo, pelo que a eficácia deste fármaco é questionável.⁹⁻¹¹ No passado foram utilizados vários fármacos, dos quais se destaca o interferão- α . A recorrência do aparecimento de papilomas aquando da sua suspensão e a toxicidade associada (reações agudas e crónicas), tornaram-no pouco utilizado actualmente.⁵

Na última reavaliação do caso apresentado verificou-se uma melhoria significativa, sem recidiva das lesões anteriormente tratadas com cidofovir (apenas lesões de pequenas dimensões em locais diferentes), o que apesar de precoce pode ser interpretado como benefício deste fármaco.

O uso da vacina quadrivalente contra o HPV (contendo a proteína L1 da cápside dos vírus HPV 16, 18, 6 e 11) parece levar à produção de anticorpos anti-HPV bem como à estimulação da imunidade celular específica mediada por células T.

Vários casos descritos na literatura mostraram uma alteração do curso natural da doença com estabilização ou redução significativa da recidiva de papilomas após a vacinação, havendo no entanto necessidade de estudos multicêntricos abrangentes que permitam avaliar o verdadeiro benefício da vacina no tratamento da papilomatose respiratória recorrente^{12,13}.

Perante uma criança com sintomatologia típica de obstrução respiratória alta, acompanhada ou não de sinais de dificuldade respiratória baixa e que não responde à terapêutica instituída, é essencial proceder-se a avaliação endoscópica, dado que entre outras doenças o diagnóstico de papilomatose laríngea deve ser considerado. O diagnóstico precoce, e consequentemente o tratamento dirigido, pode evitar situações de obstrução completa da laringe com necessidade emergente de traqueotomia.

Referências

1. McClay J, Meyers A. Recurrent Respiratory Papillomatosis. Oct29,2008. Acessível em <http://emedicine.medscape.com/article/302648>.
2. Fasunla AJ, Lasisi OA. Diagnostic challenges of laryngeal papillomatosis and its implications among children in developing country. *Int J Ped Otorhinolaryngol* 2009, 73:593-5.
3. Zacharisen MC, Conley SF. Recurrent respiratory papillomatosis in children: masquerader of common respiratory diseases. *Pediatrics* 2006; 118:1925-31.
4. Cole RR, Myer CM 3rd, Cotton RT. Tracheostomy in children with recurrent respiratory papillomatosis. *Head Neck* 1989; 11:226-30.
5. Gallagher TQ, Derkay CS. Pharmacotherapy of recurrent respiratory papillomatosis: an expert opinion. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:645-55.
6. Ulualp SO, Ryan MW, Wright ST. Microdebrider removal of tracheal papilloma via tracheostomy in the child with an obliterated larynx. *J Laryngol Otol* 2007; 121:1070-2.
7. Armstrong LR, Derkay CS, Reeves WC. Initial results from the national registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999 Jul;125:743-8.
8. Shehab N, Sweet BV, Hogikyan ND. Cidofovir for the Treatment of Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Review of the Literature. *Pharmacotherapy* 2005; 25:977-89.
9. McMurray JS, Connor N, Ford CN. Cidofovir Efficacy in recurrent respiratory Papillomatosis : A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008:477-83
10. Chadha NK, James A. Adjuvant antiviral therapy for recurrent respiratory papillomatosis *Cochrane Database Syst Rev* 2010 (1):CD005053.
11. Broekema FI, Dikkers FG. Side effects of cidofovir in treatment of recurrent of recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008; 265:871-9.
12. Mudry P, Vavrina M, Mazanek P, Machalova M, Litzman J, Sterba J. Recurrent laryngeal papillomatosis: successful treatment with human papillomavirus vaccination. *Arch Dis Child* 2011; 96:476-7.
13. Ramet J, van Esso D, Meszner Z. Position paper--HPV and the primary prevention of cancer; improving vaccine uptake by paediatricians. *Eur J Pediatr* 2011;170:309-21.