

11236



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
DE PETROLEOS MEXICANOS

"PAPILOMATOSIS LARINGEA Y CARCINOMA
EPIDERMOIDE EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL
CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD"

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO
EN LA ESPECIALIDAD DE
OTORRINOLARINGOLOGIA
P R E S E N T A :
DRA. MONICA TORRES SAINZ

ASESORIA: DR. MARIO HERNANDEZ PALESTINA

DRA. MA. IRENE RIVERA SALGADO

274713

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA
ESPECIALIDAD

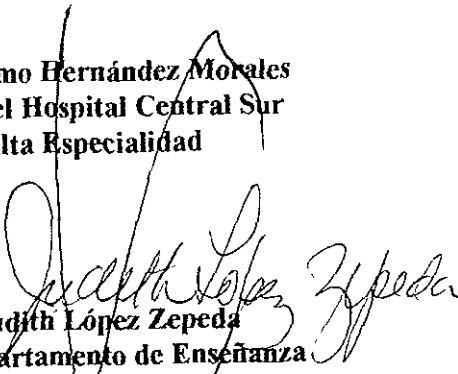
SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGIA

PAPILOMATOSIS LARINGEA Y CARCINOMA
EPIDERMOIDE
EXPERIENCIA EN EL HCSAE.

DRA MÓNICA TORRES SÁINZ
RESIDENTE 4º. AÑO

ASESORÍA
DR. MARIO HERNANDEZ PALESTINA.
DRA. IRENE RIVERA.

Dr. Guillermo Hernández Morales
Director del Hospital Central Sur
de Alta Especialidad


Dra. Judith López Zepeda
Jefe del departamento de Enseñanza
del Hospital Central Sur de Alta
Especialidad

Dr. Mario Hernández Palestina
Jefe del servicio de Otorrinolaringología,
Audiología y Foniatria del Hospital Central
Sur de Alta Especialidad

Dra. Ma. Irene Rivera Salgado
Jefe del servicio de Anatomopatología
del Hospital Central Sur de Alta
Especialidad



AGRADECIMIENTOS

A Mis Padres por su apoyo durante toda la duración de mi especialidad.

A mi esposo e hijo por todo el apoyo y tiempo que me ayudaron a invertir en este proyecto

A mis profesores por su orientación durante todo este tiempo de formación

Al Dr. Freddy Rafael Domínguez Sosa por su orientación y gran ayuda para el análisis estadístico de este proyecto.

A la Química Norma Salgado por su valioso trabajo en el laboratorio de PCR.

INDICE

Antecedentes	1
Planteamiento del problema	3
Hipótesis	4
Objetivos	4
Metodología	5
Recursos	7
Aspectos éticos	7
Hoja de vaciamiento de datos	8
Resultados	9
Discusión	20
Conclusiones	23
Bibliografía	24

Papilomatosis laríngea y carcinoma epidermoide. Experiencia en el HCSAE

ANTECEDENTES.

El Virus del Papiloma Humano (VPH) produce diversas lesiones en piel y mucosas, incluyendo lesiones anogenitales y en vías aerodigestivas. Estos virus pertenecen a la familia Papovaviridae y se clasifican de acuerdo a su genoma (DNA) en diferentes tipos. Se ha encontrado al VPH en alrededor del 90% de las lesiones papilomatosas laríngeas. La infección por el VPH a nivel laríngeo se clasifica en 2 tipos según su comportamiento y su edad de aparición: la papilomatosis juvenil y la del adulto. La primera se caracteriza por presentarse desde el primer año de vida y las lesiones papilomatosas son múltiples y con gran tendencia a recurrir, se postula que se adquiere al nacimiento por contacto con el virus en el canal del parto y al llegar a la pubertad disminuye la frecuencia de aparición de las lesiones o incluso llega a desaparecer; y la papilomatosis del adulto que tiende a ser más localizada y con un menor índice de recurrencia, pero existe asociación a carcinoma epidermoide. (1 y 2).

Con el paso del tiempo se han perfeccionado técnicas de identificación del VPH; son de mencionarse la búsqueda de antígeno de la cápside con inmunoperoxidasa, hibridación "in situ", hibridación por Southern blot, y con reacción en cadena de polimerasas (PCR). detectándose más de 73 tipos de VPH (3,4,5), e incluso se han agrupado en un árbol filogenético con lo cual se pretende predecir el comportamiento de cada tipo de virus de acuerdo a sus similitudes genéticas (6). Se han propuesto 3 grandes grupos de VPH. el primero contempla 35 tipos e incluye los que producen lesiones anogenitales y vías aerodigestivas como el VPH-6, VPH-11, VPH-16, VPH-18, etc., el segundo incluye a 20 tipos de virus causantes de la epidermodisplasia

verruciformis, descrita como una dermatosis con gran tendencia a la malignización hacia un tumor bowenoide o un carcinoma epidermoide, entre los que se encuentran los tipos VPH-5, VPH-8 y VPH-18 principalmente, y el tercer grupo incluye alrededor de 15 tipos que producen alteraciones en piel como verrugas y lesiones similares, siendo el tipo 2 el más común.

Existen reportes que asocian al VPH con múltiples neoplasias, la más estudiada es el carcinoma escamoso del cervix, con implicación viral en el 90% de los casos, y con mayor riesgo los genotipos 16 y 18, y con menor los genotipos 6 y 11 que se encuentran más frecuentemente en los condilomas y verrugas anogenitales (7,8); se ha identificado VPH en otras localizaciones como en cavidad oral (3), en esófago (5), y en general toda la vía aerodigestiva.

En el caso específico de la laringe, el papiloma es la neoplasia benigna más común, se caracteriza por proliferaciones exofíticas de epitelio escamoso y estroma, las cuales tienden a presentarse principalmente en las cuerdas vocales y ventrículos, pero pueden extenderse por toda la laringe y llegar a traquea y bronquios. El cuadro clínico se caracteriza por disfonía y dificultad respiratoria cuando las lesiones llegan a ser múltiples. De los casos de pacientes con papilomas que son histológicamente benignos inicialmente, alrededor del 3% desarrolla carcinoma epidermoide (9). Mounts y Kashima (10) identificaron al VPH-6 en papilomas de niños y adultos, encontrando 4 subtipos con técnicas de hibridación molecular: c,d,e,f., y asociaron al VPH-6c con los pacientes de peor pronóstico, con recurrencias frecuentes y extensión importante de las lesiones. Por otro lado, Steimberg y cols. (2), encontraron positividad para VPH en pacientes clínica y endoscópicamente en remisión por papilomatosis laringea, lo cual sugiere que el virus está latente en tejido aparentemente normal y de ahí la recurrencia de la enfermedad. El tratamiento de esta enfermedad no ha podido ser curativo, y varía desde

resecciones microquirúrgicas con pinza, vaporización con laser, utilización de interferon alfa 2b, aciclovir, indol-3-3carbinol, e isotretinoína. La frecuencia de reaparición de las lesiones papilomatosas y la presentación de dificultad respiratoria indican la necesidad de tratamientos repetitivos y varían según el grado de agresividad en cada paciente.

La papilomatosis laríngea juvenil tratada con radioterapia se ha asociado a la génesis de carcinomas (11,12), pero hay reportes en que hasta en un 2% se malignizaron sin exponerse a radiación (14). En el caso de los adultos, se ha identificado VPH en pacientes con cancer laríngeo mediante técnicas de inmunoperoxidasa así como histologicamente la presencia de colocitos (15); Pow y cols, encontraron la presencia de los tipos 6, 11 y 16 en pacientes con papilomatosis y carcinoma escamoso laríngeo, así como en asociación con otros virus como el virus del herpes simple y el virus de Epstein-barr en pacientes con enfermedad más agresiva (16), incluso en ganglios metastásicos se ha identificado VPH, lo cual apoya el hecho de que el virus es un agente importante en la etiología del carcinoma en laríngeo. (17).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La papilomatosis laríngea es una enfermedad frecuente cuyo curso es variable y para la cual no existe un tratamiento curativo, por lo que el análisis de esta enfermedad puede orientarnos para prever el comportamiento de la misma y la asociación a carcinoma epidermoide.

resecciones microquirúrgicas con pinza, vaporización con laser, utilización de interferon alfa 2b, aciclovir, indol-3-3carbinol, e isotretinoína. La frecuencia de reaparición de las lesiones papilomatosas y la presentación de dificultad respiratoria indican la necesidad de tratamientos repetitivos y varían según el grado de agresividad en cada paciente.

La papilomatosis laringea juvenil tratada con radioterapia se ha asociado a la génesis de carcinomas (11,12), pero hay reportes en que hasta en un 2% se malignizaron sin exponerse a radiación (14). En el caso de los adultos, se ha identificado VPH en pacientes con cancer laringeo mediante técnicas de inmunoperoxidasa así como histologicamente la presencia de coilocitos (15); Pow y cols, encontraron la presencia de los tipos 6, 11 y 16 en pacientes con papilomatosis y carcinoma escamoso laringeo, así como en asociación con otros virus como el virus del herpes simple y el virus de Epstein-barr en pacientes con enfermedad más agresiva (16), incluso en ganglios metastásicos se ha identificado VPH, lo cual apoya el hecho de que el virus es un agente importante en la etiología del carcinoma en laringe. (17).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La papilomatosis laringea es una enfermedad frecuente cuyo curso es variable y para la cual no existe un tratamiento curativo, por lo que el análisis de esta enfermedad puede orientarnos para preveer el comportamiento de la misma y la asociación a carcinoma epidermoide.

HIPOTESIS

1 - Hipotesis. La papilomatosis laringea del adulto progresa a carcinoma epidermoide con más frecuencia y agresividad que la juvenil.

Hipotesis de nulidad: La papilomatosis laringea del adulto progresa a carcinoma epidermoide con menos frecuencia y agresividad que la juvenil.

2.-Hipótesis: Existe relación entre el tipo de virus del papiloma humano en lesiones laringeas y la progresión a carcinoma epidermoide.

Hipótesis de nulidad: No existe relación entre el tipo de virus del papiloma humano en lesiones laringeas y la progresión a carcinoma epidermoide.

OBJETIVOS

1 - Conocer la frecuencia de presentación de la papilomatosis laringea y sus tipos.

2.- Analizar el comportamiento de la papilomatosis laringea.

3 - Conocer la localización de las lesiones papilomatosas en la laringe.

4 - Corroborar la presencia de virus de papiloma humano en lesiones papilomatosas laringeas.

5.- Conocer la asociación de la papilomatosis laringea con carcinoma epidermoide y relacionarla con la edad del paciente.

HIPOTESIS

1 - Hipotesis: La papilomatosis laringea del adulto progresa a carcinoma epidermoide con más frecuencia y agresividad que la juvenil.

Hipotesis de nulidad: La papilomatosis laringea del adulto progresa a carcinoma epidermoide con menos frecuencia y agresividad que la juvenil.

2 -Hipótesis: Existe relación entre el tipo de virus del papiloma humano en lesiones laringeas y la progresión a carcinoma epidermoide.

Hipótesis de nulidad: No existe relación entre el tipo de virus del papiloma humano en lesiones laringeas y la progresión a carcinoma epidermoide.

OBJETIVOS

1 - Conocer la frecuencia de presentación de la papilomatosis laringea y sus tipos

2 - Analizar el comportamiento de la papilomatosis laringea

3 - Conocer la localización de las lesiones papilomatosas en la laringe

4 - Corroborar la presencia de virus de papiloma humano en lesiones papilomatosas laringeas

5 - Conocer la asociación de la papilomatosis laringea con carcinoma epidermoide y relacionarla con la edad del paciente

METODLOGÍA

a) Diseño de la investigación.

Estudio retrospectivo, longitudinal, observacional y descriptivo, y una parte prospectiva que incluirá realizar pruebas de reacción en cadena de la polimerasa a muestras histológicas previamente archivadas para identificar el tipo de virus de papiloma humano.

b) Definición de la población de estudio.

Todos los *pacientes* sometidos a laringoscopia directa y resección de papilomas laringeos en el periodo comprendido desde mayo de 1984 hasta diciembre de 1998.

Criterios de selección:

. Criterios de inclusión: Todos los *pacientes* sometidos a laringoscopia directa por suspensión y resección de papilomas laringeos con confirmación histopatológica de papilomatosis con o sin carcinoma epidermoide asociado.

. Criterios de exclusión: *Pacientes* con carcinoma epidermoide laringeo no asociado a papilomatosis

. Criterios de eliminación: *Pacientes* con registros incompletos.

c) Definición de variables.

Variable	Tipo
Nombre	nominal
Edad	numérica
Sexo	nominal
Tipo de papilomatosis	nominal
Tabaquismo	nominal
Etilismo	nominal

Drogadicción	nominal
Edad de inicio	numérica
Edad de 1ª. Resección	numérica
Numero de resecciones en el Hospital.	numérica
Numero de resecciones fuera del hospital	numérica
Diagnóstico histopatológico	nominal
Prueba de reacción en cadena de polimerasa	nominal
Patron de PCR (tipo de virus)	nominal
Localización de lesión	nominal

d) Técnicas y procedimientos:

.Búsqueda de expedientes de los pacientes seleccionados.

.Descripción y análisis de la evolución de los pacientes. (utilización de hoja de vaciado de datos. Anexo 1)

.Búsqueda de muestras histológicas en el servicio de Patología HCSAE

.Análisis histopatológico de las lesiones.

- a) Detección de lesiones papilomatosas y anomalías citológicas en los cortes histológicos mediante *microscopía de luz y tinción de hematoxilina y eosina.*

.Análisis en laboratorio

- a) De cada paciente incluido en el estudio se obtendrá un bloque de parafina en el archivo de patología, se realizará corte del tejido y se analizará en el laboratorio con reacción en cadena de la

polimerasa para tipificar el virus causante de la lesión.

ANALISIS ESTADISTICO DE RESULTADOS

- a) Se analizará en forma descriptiva con promedios y desviación standard la edad del paciente al inicio de la enfermedad, la edad a su primera consulta, el número de laringoscopías realizadas dentro y fuera de este hospital.
- b) Se dividirá a la población en 2 grupos según la edad de inicio de la sintomatología. (arbitrariamente en juvenil si es menor a 18 años -grupo 1- y del adulto si sobrepasa esta edad - grupo 2-).
- c) Comparación de los 2 grupos con las variables determinadas en la hoja de vaciamiento de datos.
- d) Obtención de conclusiones de acuerdo a los resultados.
- e) Tablas de 2X2
- f) Prueba de T pareada para variables independientes.
- g) X^2 de Pearson para una muestra

RECURSOS

Recursos materiales: expedientes clínicos e histológicos de los pacientes incluidos en el estudio. Equipo para reacción en cadena de la polimerasa en laboratorio del hospital.

Disponibilidad de un químico para realizar la prueba PCR.

ASPECTOS ETICOS

El estudio es retrospectivo, longitudinal, observacional y descriptivo, por lo que no implica cuestiones éticas que pudieran modificarlo.

polimerasa para tipificar el virus causante de la lesión.

ANALISIS ESTADISTICO DE RESULTADOS

- a) Se analizará en forma descriptiva con promedios y desviación standard la edad del paciente al inicio de la enfermedad, la edad a su primera consulta, el número de laringoscopías realizadas dentro y fuera de este hospital.
- b) Se dividirá a la población en 2 grupos según la edad de inicio de la sintomatología. (arbitrariamente en juvenil si es menor a 18 años -grupo 1- y del adulto si sobrepasa esta edad - grupo 2-).
- c) Comparación de los 2 grupos con las variables determinadas en la hoja de vaciamiento de datos.
- d) Obtención de conclusiones de acuerdo a los resultados.
- e) Tablas de 2X2
- f) Prueba de T pareada para variables independientes.
- g) χ^2 de Pearson para una muestra

RECURSOS

Recursos materiales: expedientes clínicos e histológicos de los pacientes incluidos en el estudio. Equipo para reacción en cadena de la polimerasa en laboratorio del hospital.

Disponibilidad de un químicó para realizar la prueba PCR.

ASPECTOS ETICOS

El estudio es retrospectivo, longitudinal, observacional y descriptivo, por lo que no implica cuestiones éticas que pudieran modificarlo.

Anexo 1

HOJA DE VACIAMIENTO DE DATOS

NOMBRE _____ **EDAD**

_____ **SEXO** _____

FICHA _____

TABAQUISMO _____ **ALCOHOLISMO** _____ **DROGAS**

EDAD DE INICIO DE SINTOMATOLOGIA _____

EDAD DE PRIMERA RESECCION _____

RESECCIONES

NUMERO **FECHA** **LOCALIZACION** **DX HISTOLOGICO**

CIRUGIAS

RELACIONADAS _____

SEGUIMIENTO Y EVOLUCIÓN

PCR

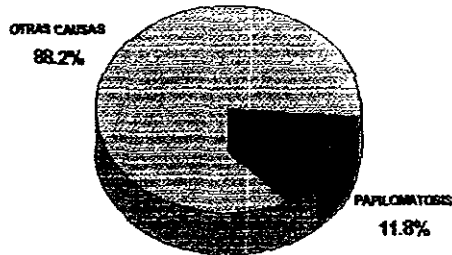
_____ **PATRON** _____

RESULTADOS

En el Hospital Central Sur de Alta Especialidad se realizan laringoscopías directas bajo anestesia general a los pacientes con disfonía y/o dificultad respiratoria después de realizarles una laringoscopia indirecta con espejo laringeo o flexible con fibroscopio y se logra detectar alguna lesión.

Se realizaron 448 laringoscopías directas en el periodo de tiempo establecido, de las cuales 53 resecciones (11.8%) correspondieron a laringoscopías directas con diagnóstico histopatológico de papilomatosis laríngea. (Gráfica 1)

LARINGOSCOPIAS DIRECTAS EN EL HCSAE MAYO 1984-DICIEMBRE 1998 GRÁFICA 1



Estas 53 resecciones se realizaron en 30 pacientes y como se mencionó previamente se obtuvo diagnóstico

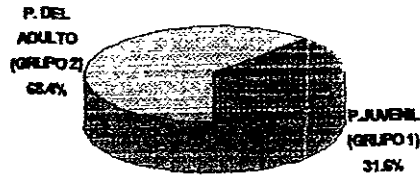
histopatológico de papilomas. Se eliminaron 11 pacientes por no contar con los expedientes clínicos completos, teniendo la población de estudio en total de 19 pacientes; se encontró una predilección por el sexo masculino con relación de 2.2:1.

Se dividió a la población de estudio en dos grupos:

- a) Grupo 1. Pacientes con papilomatosis juvenil (inicio de enfermedad antes de los 18 años).- Se incluyeron a 6 pacientes que correspondieron al 31.6%; 4 pacientes del sexo femenino y 2 del masculino.
- b) Grupo 2. Pacientes con papilomatosis del adulto (inicio de enfermedad después de los 18 años).- Se incluyeron a 13 pacientes que correspondieron al 68.4%; siendo 3 de sexo femenino y 10 del masculino. (gráfica 2 y cuadro 1)

GRUPOS DE PAILOMATOSIS LARINGEA

GRÁFICA 2



Cuadro 1

	Grupo 1	Grupo 2
Masculino	2	10
Femenino	4	3
Total	6	13

CUADRO 1 Distribución de sexos por grupo

La edad del paciente a su primera consulta en este hospital fue de $36.45^{+/-} 20.99$ años (1.5 - 74 años). la edad de inicio de la enfermedad fue de $30.21^{+/-} 22.00$ años, y la edad de la primera resección en promedio fue de $30.42^{+/-} 22.10$ años; el seguimiento fue de $456.79^{+/-} 486.51$ días. (cuadro 2)

CUADRO 2.

	PROMEDIO	DESVIACION STANDARD	RANGO
EDAD	36.45 AÑOS	20.99	1.5 - 74 AÑOS
EDAD INICIO	30.21 AÑOS	22.00	1 - 72 AÑOS
EDAD 1ª. RESECCIÓN	30.42 AÑOS	22.10	1 - 72 AÑOS
# RESECCIÓN HCSAE	2.84	2.50	1-11
#RESECCIÓN FUERA HCSAE	1.53	2.09	0 - 7
SEGUIMIENTO	456.79 DIAS	486.51	30 - 1811 DIAS

En el grupo 1 se realizaron 5.3 resecciones por paciente en este hospital. (2 a 11 resecciones). En el grupo 2 se realizaron 2 resecciones por paciente. (1 a 3 resecciones). (Cuadro 3)

CUADRO 3

Número de resecciones	1	2	3	4	6	11	Total
grupo 1	0	1	1	1	2	1	32
grupo 2	5	5	4	0	0	0	21

Número de laringoscopias directas realizadas por papilomatosis laríngea en el Hospital Central sur de alta Especialidad

Fuera de este hospital se realizaron 2.3 resecciones en el grupo 1 y 1.2 resecciones en el grupo 2. (Cuadro 4)

Cuadro 4

Número de resecciones	0	2	3	6	7	Total
grupo 1	2	2	1	0	1	14
grupo 2	8	3	1	1	0	15

Laringoscopias directas realizadas por papilomas laringeos
por grupo fuera del Hospital Central Sur de Alta
Especialidad

El material histológico obtenido en los procedimientos quirúrgicos fue analizado en el servicio de patología del hospital, realizando tinciones con hematoxilina y eosina y en el grupo 1 se encontraron 6 pacientes con diagnóstico de papilomatosis laringea, 4 pacientes con papilomatosis y displasia, 1 paciente con papilomatosis e hiperplasia, 1 con papilomatosis y carcinoma epidermoide y 1 con papilomatosis y coilocitos. En el grupo 2 se encontró el diagnóstico de papilomatosis aislada en 10 pacientes, 2 pacientes presentaron papilomatosis y displasia y 2 pacientes presentaron papilomatosis y carcinoma epidermoide. (Cuadro 5)

Cuadro 5

Diagnóstico	papiloma	papiloma y displasia	papiloma e hiperplasia	papiloma y ca. Epidermoide	papiloma y coilocitos
Grupo 1	6	4	1	1	1
Grupo 2	10	2	0	2	0

Diagnósticos histopatológicos por grupo.

La edad de inicio de la enfermedad del grupo 1 fue de 5 ± 2.828 años y en el grupo 2 de 41.84 ± 16.072 años, y la de primera consulta en esta institución fue de 14.41 ± 12.779 años en el primer grupo y 46.6154 ± 15.425 años en el segundo.

La edad de primera resección en del grupo 1 fue de 5 ± 2.828 años y en el grupo 2 de 42.5 ± 16.025 años, el seguimiento en el grupo 1 fue de 595.33 ± 481.850 días y en el segundo de 392.84 ± 494.236 días. (Cuadro 6)

CUADRO 6

	GRUPO 1	GRUPO 2	T PAREADA	P
NUMERO DE CASOS	6	3		
EDAD DE INICIO	5.000+- 2.828 AÑOS	41.8462+-16.072 AÑOS	F=19.192	0.000 *
EDAD DE CONSULTA EN HCSAE	14.4167+-12.777 AÑOS	46.6154+-15.425 AÑOS	F=0.593	0.452
EDAD 1' RESECCIÓN	5.000+-2.828 AÑOS	42.1538+-16.025	F=20.341	0.000 *
NUMERO DE RESECCIONES FUERA HCSAE	2.333+-2.582	1.1538+-1.819	F=0.321	0.579
NUMERO DE RESECCIONES HCSAE	5.333+-3.204	1.6923+-0.751	F=9.954	0.006 *
SEGUIMIENTO DIAS	595.333+-481.850	392.8462+-494.236 DIAS	F=0.215	0.649

* p<0.05

Se encontró en la primera resección de cada paciente que la papilomatosis se presentó con mayor frecuencia en las cuerdas vocales, presentándose en el 94.7% de los pacientes y de estos 10 pacientes (55.5%) presentaron la enfermedad en ambas cuerdas vocales y 8 pacientes (44.4%) en una sola. La afección a supraglotis fue la localización menos común presentándose solo en un paciente (5.5%). (Cuadro 7). En la primera resección la localización fue en un solo sitio en 5 pacientes, de los cuales uno fue en el grupo 1 y 4 en el grupo 2. La localización más frecuente en ambos grupos fue en las cuerdas vocales.

ESTR
TESTS
CALIB DE LA
NO DEBE
BIBLIOTECA

CUADRO 7

# paciente	cuerdas vocal izquierda	cuerdas vocal derecha	banda ventricular izquierda	banda ventricular derecha	comisura anterior	subglotis	supraglotis
1**	X	X		X	X		
2*	X	X			X	X	
3*	X	X			X		
4**	X	X	X	X	X	X	
5**	X	X					
6**		X			X		
7**		X					
8**	X						
9**		X					
10*			X	X			
11**	X	X					X
12**	X	X	X	X			
13*	X	X	X	X	X		
14**	X	X			X		
15*	X				X		
16**	X		X		X		
17**	X	X	X	X	X		
18**	X						
19*	X						

Localización de papiloma por paciente. (Grupo 1*, grupo 2 **)

En la prueba de reacción en cadena de la polimerasa solo se logró identificar el virus de papiloma humano en 5 casos. 3 con genotipo 11 y 2 con genotipo 6. en 5 casos la reacción fue debilmente positiva por lo que no se logró identificar el tipo de virus y en 9 casos no se logró detectar DNA viral.

(Cuadro 8) Cabe señalar que en los 3 pacientes que presentaron carcinoma epidermoide la señal de la polimerasa fue debil y por lo tanto no pudo identificarse el tipo viral.

CUADRO 8

Virus	GRUPO 1	GRUPO 2
VPH 6	1	1
VPH 11	0	3
SEÑAL DEBIL	2	3
NEGATIVO	3	6

Reacción en cadena de polimerasa. Resultado por grupo.

Como se ilustró en el cuadro 4, se encontró carcinoma epidermoide en 2 pacientes del grupo 2 y en un paciente del grupo 1. Se realizó la prueba de X^2 asociando la presencia de cancer laríngeo y la papilomatosis laríngeo por grupo obteniendo una p no significativa. ($p=0.10$ en el grupo 1 y $p=0.30$ en el grupo 2.)

DISCUSION

La papilomatosis laríngeo es una enfermedad que en el presente se ha estudiado en forma intensiva debido a su

En la prueba de reacción en cadena de la polimerasa solo se logró identificar el virus de papiloma humano en 5 casos. 3 con genotipo 11 y 2 con genotipo 6. en 5 casos la reacción fue debilmente positiva por lo que no se logró identificar el tipo de virus y en 9 casos no se logró detectar DNA viral.

(Cuadro 8) Cabe señalar que en los 3 pacientes que presentaron carcinoma epidermoide la señal de la polimerasa fue debil y por lo tanto no pudo identificarse el tipo viral.

CUADRO 8

Virus	GRUPO 1	GRUPO 2
VPH 6	1	1
VPH 11	0	3
SEÑAL DEBIL	2	3
NEGATIVO	3	6

Reacción en cadena de polimerasa. Resultado por grupo.

Como se ilustró en el cuadro 4, se encontró carcinoma epidermoide en 2 pacientes del grupo 2 y en un paciente del grupo 1. Se realizó la prueba de X^2 asociando la presencia de cancer laringeo y la papilomatosis laringea por grupo obteniendo una p no significativa. ($p=0.10$ en el grupo 1 y $p=0.30$ en el grupo 2.)

DISCUSION

La papilomatosis laringea es una enfermedad que en el presente se ha estudiado en forma intensiva debido a su

impacto sobre la población pediátrica y adulta y se han encontrado asociaciones y factores que promueven la malignización de estas lesiones. En este estudio se encontró una mayor incidencia de la enfermedad en la población adulta que en los niños, con una relación hombre: mujer similar a la reportada por la literatura. En nuestro grupo de estudio encontramos una diferencia significativa en la edad de inicio del padecimiento al comparar ambos grupos, lo cual nos corrobora la definición de los dos tipos de papilomatosis, en cuanto a la edad de primera consulta en este hospital, al comparar los dos grupos con la prueba t pareada encontramos una p no significativa (0.452), probablemente debido a que algunos de los pacientes fueron tratados inicialmente en otra institución. El seguimiento fue muy similar en ambos grupos, contrario a lo que se esperaría con un seguimiento mayor en el grupo de papilomatosis juvenil; esto lo podemos explicar por el tipo de institución en que se realizó el estudio, ya que muchos pacientes son foráneos y continúan en control en su unidad de origen o pierden derechohabencia y por lo tanto el seguimiento.

Se encontraron 2 casos con carcinoma epidermoide en adultos en asociación a esta infección, un paciente de 38 años con factores de riesgo tabaquismo y alcoholismo y otro de 52 sin otro factor de riesgo agregado; estas edades de presentación son poco frecuentes en el carcinoma laríngeo; y ambos pacientes fueron tratados con radioterapia ya que se estadificaron como T1 N0 M0; el primero de los casos recibió 5000cGys con 1600 cGys en forma complementaria, y se mantuvo libre de enfermedad por un periodo de 5 meses, en que se detectó de nuevo la neoplasia y se ofreció un tratamiento quirúrgico radical, el cual no aceptó el paciente y en otra institución se realizó resección del tumor con laser, regresando de nuevo el paciente y se detectó nuevamente presencia del tumor; el segundo caso se ha mantenido libre de enfermedad después del tratamiento con radioterapia; cabe mencionar que en estos dos casos, la expresión clínica

sugirió en forma inicial una papilomatosis laríngea, y durante el primer procedimiento que se les realizó únicamente se resecaron las lesiones sin marcar su sitio de implantación en forma precisa, por lo que fue necesario repetir el procedimiento quirúrgico para realizar un mapeo una vez detectada la presencia del carcinoma; por otro lado en la población adulta, se encontró la presencia de displasia solo en 2 pacientes. hecho que contrasta con la población pediátrica, ya que en este grupo se encontraron 4 pacientes con displasia y uno con presencia de coilocitosis, hubo progresión a carcinoma en uno de los casos, que era un paciente con múltiples resecciones fuera del hospital y 5 dentro del mismo. habiendo presentado una enfermedad altamente recidivante, se estadió como un T1N0M0 (estadio clínico I) y fue tratado a base de radioterapia con 6000 cGy logrando control de la enfermedad hasta la fecha. La población de pacientes incluida en este estudio fue pequeña, por lo que al comparar la probabilidad de presentar carcinoma epidermoide en los dos grupos no pudimos obtener asociaciones reales.

En cuanto a la presentación de las lesiones, se encontraron múltiples y predominantemente en la glotis en la mayoría de los pacientes adultos y pediátricos. Se reporta en la literatura la tendencia a presentar lesiones múltiples en la papilomatosis juvenil y lesiones únicas en la papilomatosis del adulto, nosotros pudimos encontrar resultados similares (11).

Los tipos 6 y 11 del VPH se encuentran con gran frecuencia en las lesiones papilomatosas en la laringe (21), e incluso Pou y cols., en muestras de 29 pacientes con papilomatosis laríngea, encontraron al tipo 6 en 21 pacientes, al 11 en 2 pacientes y en un paciente encontraron al tipo 16 (16); en este estudio pudimos encontrar DNA viral del tipo 6 y 11 también; desgraciadamente en los casos en que la enfermedad se asoció a carcinoma epidermoide no pudo identificarse DNA viral, pero en la literatura se ha encontrado asociación a los genotipos 16 y 18. (24,25).

CONCLUSIONES

La papilomatosis laringea es una enfermedad poco frecuente en este hospital. Su evolución corresponde a la reportada en la literatura, con diferencias marcadas entre los grupos de papilomatosis juvenil y del adulto.

Se encontró DNA viral en 5 casos encontrando al genotipo 11 y al 6. No se encontró DNA viral en las muestras de los pacientes con carcinoma epidermoide.

La presentación de las lesiones papilomatosas fue principalmente glótica.

En ambos grupos encontramos asociación de la enfermedad a carcinoma epidermoide, pero la diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa.

Nuestro universo de trabajo fue pequeño y sugerimos un analisis prospectivo de los pacientes con papilomatosis laringea, tipificando el genoma viral para tratar de predecir su comportamiento además de marcar la localización de las lesiones cuando se resecan quirúrgicamente.

BIBLIOGRAFIA

- 1-Cook, TK. A., Brunschwig, J. P., Butei, J. S., Cohn, A. M., Goepfert, H., Rawis, W.E. Laryngeal papilloma: etiologic and therapeutic considerations. *Ann Otol.* 1973; 82: 649-655.
- 2.- Steinberg, B. M., Topp, W. C., Schneider, P. S., Abramson, A. L. Laryngeal papillomavirus infection during clinical remission. *N Eng J Med.* 1983; 308:1261-1264.
- 3.- Kashima, H.K., Levin, L. S., Kutcher, M., De Villiers, E. M., Kessis, T., Shah, K Human papillomavirus in squamous cell carcinoma, leukoplakia, lichen planus, and clinically normal epithelium fo the oral cavity. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1990; 99: 55-61.
- 4- Dekmezian, R. H., Batzakis, J. G., Goepfert, H. In Situ Hybridization of Papillomavirus DNA in head and neck squamous cell carcinomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1987; 113: 819-821.
- 5.- West, A. B., Soloway, G. N., Lizarraga, G., Tyrrell, L., Longley, J. B. type 73 Human papillomavirus in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer.* 1996;77: 2240-2244
- 6- Bernard, H. U., Chan, Sh. Y., Manos, M. M., Ong, Ch. K., Villa, L. L., Delius, H., Peyton, Ch L., Bauer, H. M., Wheeler, C. M. Identification and assessment of known and novel human papillomaviruses by polymerase chain reaction amplification, restriction fragment length polymorphisms, nucleotide sequence, and phylogenetic algorithms. *J. Infect Dis.* 1994;170: 1077-1085.
- 7- Galloway, D. A. Editorial: Navigating the descent into papillomavirus hell. *J. Infect.Dis.* 1994;170: 1075-1076.
- 8.- Gissmann, L., Boshart, M., Dürst, M., Ikenberg, H., Wagner, D., Zur Hausen, H. Presence of human

- papillomavirus in genital tumors. *J Invest Dermatol.* 1984;83: 26s-28s.
- 9.- Sugar, J., Vereczkey I., Toth J., Peter I., Banhidý F. New aspects in the pathology of the precneoplastic lesions of the larynx. *Acta Otolaryngol.* 1997; Suppl 527. 52-56
- 10.- Mounts, P., Kashima, H. Association of human papillomavirus subtype and clinical course in respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 1984; 94: 28-33.
- 11.- Rabbett, W. F. Juvenile laryngeal papillomatosis. The relation of irradiation to malignant degeneration in this disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1965;74:149-63.
- 12.- Galloway, T. C., Soper, G. R., Elsen, J. Carcinoma of the larynx after irradiation for papilloma. *Arch Otolaryngol* 1960; 72: 289-294.
- 13.- Manos, M. M., Waldman, J., Zhang, T. Y., Greer, C. E., eichinger, g., Schiffman, M. H., Wheeler, C. M. Epidemiology and partial nucleotide sequence of four novel genital human papillomaviruses. *J. Infec Dis.* 1994; 170: 1096-1099.
- 14.- Siegel, S. E., Isaacs, H., Cohen, S. R., Stanley, P. Malignant transformation of tracheobronchial juvenile papillomatosis without prior radiotherapy. *Ann Otol.* 1979; 88: 192-197.
- 15.- Kashima, H., Kuhajda, F., Mounts, P., Loury, M. Demonstration of human papillomavirus capsid antigen in carcinoma in situ of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1986; 95: 603-607.
- 16.- Pou. a. M., Rimell, F. L., Jordan, J. A., Barua, P., Showmaker, D. F., Post, J. Ch., Johnson, J. T., Ehrlich, G. D. Adult respiratory papillomatosis. human papillomavirus type and viral coinfections as predictors of prognosis. *Ann OtolRhinol Laryngol.* 1995;104:758-762.
- 17.- Hoshikawa, T., Nakajima, T., Uhara, H., Gotoh, M., Shimozato, Y., Kouchiro T., Ono, I., Ebihara, S. Detection of human papillomavirus DNA in laryngeal squamous cell carcinomas by polymerase chain reaction. *Laryngoscope.* 1990;100: 647-650.

- 18 - Zur Hausen. Papillomaviruses in human cancer. *Cancer*. 1987; 59: 1692-1696.
- 19 - Lin KY., Westra WH., Kashima HK., Mounts P., Coinfection of HPV-11 and HPV-16 in a Case of Laryngeal Squamous Papillomas with severe dysplasia. *Laryngoscope* 1997, 107:942-947.
- 20- Reid. R., Stanhope. C. R., Herschman, B. R. Booth. E., Phibbs, G. D., Smith, J. P. Genital warts and cervical cancer. *Cancer*. 1982; 50: 377-387.
- 21.- Salam M. A., Rockett, J., Morris, A. General primer-mediated polymerase chain reaction for simultaneous detection and typing of human papillomavirus DNA in laryngeal squamous cell carcinomas. *Clin. Otolaryngol.* 1995;20:84-88
- 22.- Smith. H. G., Vaughan, Ch. W., Healy, G. B., Strong, M. S. Topical chemotherapy of recurrent respiratory papillomatosis. A preliminary report. *Ann Otol.*1980;89: 472-478.
- 23 - Clayman G., Stewart M., Weber R., El-Naggar A., Grimm E. Human papillomavirus in laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. *Arch otolaryngol head neck surg.* 1994;120:743-748.
- 24.- Lie. E., Karlsen F., Holm R. Presence of human papillomavirus in squamous cell laryngeal carcinomas, a study of thirty-nine cases using polymerase chain reaction and *in situ* hybridization *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996;116:900-905.
- 25.- Simon, M., Kahn T., Schneider A., Pirsig W. Laryngeal carcinoma in a 12-year-old child. *Arch otolaryngol Head Neck Surg.* 1994;120:277-282
- 26.- Poljak M., Gale N., Kambic V. Human papillomaviruses. A study of their prevalence in the epithelial hyperplastic lesions of the larynx *Acta Otolaryngol (Stockh).*1997;527:66-69
- 27.- Nuovo G J., Biller H. Analysis of prevalence of human papillomavirus in laryngeal carcinomas. Study of 40 cases

using polymerase chain reaction and consensus primers. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1993;102:309-313.

28.- Tsutsumi, K., Nakajima, T., Gotoh, M., Shimosato, Y., Tsunokawa, Y., Terada, M., Ebihara, S. Ono, I. In situ hybridization and immunohistochemical study of human papillomavirus infection in adult laryngeal papillomas. *laryngoscope.* 1989; 99:80-85