

Tejero-Garcés G\*  
Alfaro E\*\*  
Queipo FJ\*\*\*  
Vives E\*\*\*\*  
Pérez L\*\*\*\*  
Almajano C\*\*\*\*

\*Servicio ORL. Hospital Ernest Lluch, Calatayud. Zaragoza. España

\*\*Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. España

\*\*\*Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General San Jorge. Huesca. España.

\*\*\*\*Servicio de ORL. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

\*\*\*\*Servicio de Anatomía Patológica. Hosp. Nuestra Señora de Gracia. Zaragoza. España.

# Relación entre el papiloma invertido nasosinusal y el virus del papiloma humano

Relationship between sinonasal inverted papilloma and human papillomavirus

## RESUMEN

Los papilomas invertidos nasosinuales son tumoraciones benignas pero con un comportamiento agresivo, tendencia a la recurrencia y posibilidad de malignización. Aunque aún existe controversia sobre la patogénesis, múltiples publicaciones relacionan el virus del papiloma humano, sobre todo los tipos de alto riesgo y una mayor carga viral, con la recurrencia de estos tumores y la transformación de estos en carcinomas de células escamosas. Tras realizar el estudio molecular de muestras en parafina de ocho pacientes con papiloma invertido sin signos de malignización, detectamos el virus del papiloma humano en cinco de las ocho muestras (62,5%), siendo en cuatro casos el tipo 6 y en un caso, el tipo 11, ambos de bajo riesgo de malignidad. En las tres muestras restantes no hubo ADN suficiente o el resultado no fue concluyente como consecuencia de la inhibición. Discutimos sobre los artículos publicados y sobre la necesidad de realizar futuros estudios.

## PALABRAS CLAVE:

Papiloma invertido nasosinusal; virus del papiloma humano; tumores nasosinuales; malignización.

## SUMMARY

*Sinonasal inverted papillomas are benign tumors but characterized by an aggressive behaviour, tendency to recurrence and possibility of malignization. Despite controversy about its pathogenesis, many articles relate human papillomavirus to this tumors recurrency and its transformation into squamous cell carcinomas, especially high risk papillomavirus and high viral loads. After doing the molecular study for human papillomavirus in paraffin samples of eight patients with inverted papilloma with no signs of malignancy, we obtained four cases of type 6 papillomavirus and one case of type 11 papillomavirus, both low risk types. In the other three cases, there was not enough DNA or the result was inconclusive due to the inhibition. We discuss about the last publications and the need for more research.*

## KEY WORDS:

*Sinonasal inverted papilloma; human papillomavirus; sinonasal tumors; malignization.*

## Introducción

Los papilomas invertidos (PI) nasosinuales son tumoraciones de naturaleza benigna pero con capacidad de destruir el hueso adyacente, con tendencia a la reaparición y con posibilidad de transformarse en carcinomas de células escamosas (CCE). Múltiples artículos hablan sobre las características clínicas y opciones de tratamiento de este tipo de tumores, pero las publicaciones más recientes se centran en el posible papel del virus del papiloma humano (VPH) en el desarrollo, recurrencia y malignización de los mismos.

A pesar de que aún existe controversia por la variabilidad de resultados, la mayoría de las publicaciones coinciden en que el VPH está implicado de algún modo en la patogénesis del PI, que la presencia de este virus se relaciona con una mayor recurrencia de los mismos, y que los tipos de VPH de alto riesgo de malignización (VPH 16 y 18) o una mayor carga viral favorecen su transformación en CCE<sup>1,3</sup>.

## Métodos

Incluimos todos los casos de PI registrados por el Servicio de Anatomía Patológica de nuestro hospital, diagnosticados y tratados en el Servicio de Otorrinolaringología, entre

2007 y 2016. Recogimos los principales datos epidemiológicos de los pacientes, como sexo y edad, así como tiempo de seguimiento, localización del PI y descripción anatómopatológica de la pieza quirúrgica.

El estudio molecular para la detección del VPH se realizó en muestras en parafina fijadas en formol y se utilizó el sistema CLART Papilomavirus humano 4 (Genómica), técnica de PCR basada en la amplificación de un fragmento de 450 pb dentro de la región L1 del VPH, utilizando las recomendaciones del fabricante en cada uno de los pasos. Esta técnica permite la detección de 35 tipos de VPH (6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 68 a y b, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, 85 y 89).

## Resultados

En nuestra serie de ocho casos, encontramos tres mujeres (37,5%) y cinco hombres (62,5%), con un rango de edad entre 18 y 64 años, siendo la media de 50. El tiempo medio de seguimiento de los pacientes fue de 31,5 meses, con un rango de entre 1 y 96. Ninguno de los pacientes presentaba recidiva en la última fecha de revisión registrada, ni fibroscópicamente ni radiológicamente mediante tomografía computerizada.

En el estudio anatomopatológico, ninguno de los PI mostró signos de atipia o malignización. En todos los casos se observaron unas características histopatológicas superponibles correspondientes a neoformaciones polipoides revestidas, en parte, por un epitelio escamoso estratificado y transicional, y centradas por nidos sólidos, quísticos y pseudoquísticos de células predominantemente transicionales, estando los nidos rodeados por membrana basal. El estroma es de tipo fibroconectivo bien vascularizado y edematoso, con pequeños acúmulos de elementos inflamatorios de tipo linfocitos, leucocitos polimorfonucleares, y eosinófilos (Fig. 1).

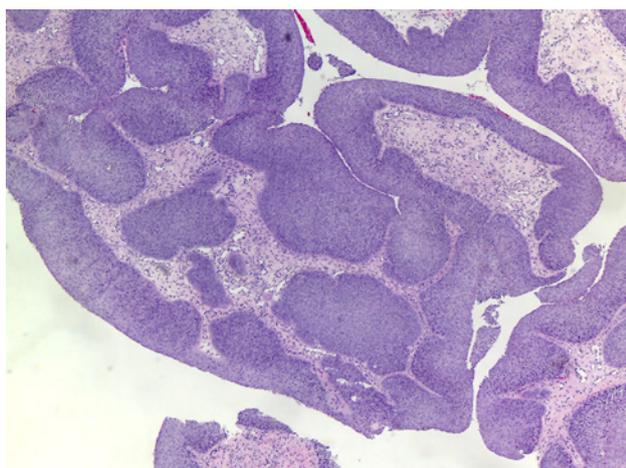


Figura 1.

El estudio molecular detectó ADN del VPH en cinco de las ocho muestras (62,5%), siendo en todos los casos tipos de VPH de bajo riesgo de malignidad (6 y 11) (Tabla I).

## Discusión

La mucosa ciliada respiratoria, que cubre la cavidad nasal y los senos paranasales, deriva del ectodermo y es conocida como membrana Schneideriana. De esta membrana derivan los tres tipos histológicos posibles de papilomas schneiderianos, que representan en su totalidad un 0,4-4,7% de todos los tumores nasosinuales. Se estima una incidencia de 0,74-1,5 casos/100.000 habitantes/año, siendo su aparición más frecuente en los varones<sup>4,7</sup>.

La clasificación anatómo-patológica realizada por la OMS sobre los papilomas schneiderianos, cuya última actualización<sup>6</sup> es de 2017, describe tres tipos histológicos: los papilomas invertidos (PI), los papilomas exofíticos o evertidos y los papilomas oncocíticos. De estos, los PI son los más frecuentes y con la mayor tasa de malignización, un 2-27% frente a un 4-17% en los oncocíticos o prácticamente nula en los exofíticos. Sin embargo, la relación con el VPH se ha demostrado a la inversa. El papiloma exofítico ha resultado ser el más relacionado con el VPH, si bien la mayoría de las veces se han detectado los tipos 6 y 11, ambos de bajo riesgo; por el contrario, los oncocíticos no han sido relacionados con el virus<sup>6,8</sup>.

Con respecto al PI, no todas las publicaciones están de acuerdo en su clara asociación con el VPH. Existen series de casos en los que el porcentaje de detección del VPH en las muestras de PI es bajo, entre un 12% y un 20%<sup>5,9</sup>; sin embargo, en la mayoría de las series este porcentaje supera el 40%, diferenciándolo claramente del porcentaje de casos de VPH detectado en pacientes con otras patologías nasosinuales benignas, como rinosinusitis crónica o poliposis inflamatoria, que es de alrededor del 6%<sup>2,10</sup>. Existen otras series en las que la detección de ADN del VPH llega a

Tabla I. Características macroscópicas y microscópicas de nuestra serie de casos.

Casos	Fosa nasal	Localización	Estudio anatómo-patológico	Estudio molecular VPH
8	6 Derecha	4 meato medio	7 Papiloma schneideriano invertido sin signos de displasia o malignización,	4 con VPH 6
		2 meato superior		1 con VPH 11
	2 Izquierda	1 seno esfenoidal	1 Papiloma schneideriano invertido con ulceración focal y células disqueratósicas.	2 no concluyente por inhibición
		1 septal		1 ADN insuficiente

VPH: virus del papiloma humano; ADN: ácido desoxirribonucleico.

ser del 75%<sup>1</sup>, teniendo en cuenta que al subdividir el total de casos en grupos según "no recurrencia", "recurrencia" o "malignización", el porcentaje es mayor respectivamente; es decir, la detección del VPH llega a ser del 100% en los casos de recurrencia y de coexistencia con un CCE frente a un 40% en los casos de PI sin recurrencia o malignización. En esta misma serie observan que en la totalidad de casos de PI con CCE se encuentra ADN de tipos de VPH de alto riesgo de malignización (16 y 18) frente a tipos de bajo riesgo (6 y 11) en los casos donde ha habido recurrencia sin malignización<sup>2,5,11</sup>.

Existen distintas formas de detección del VPH, siendo la detección de su ADN en el tejido mediante PCR la más extendida. Uno de los meta-análisis publicados, donde se recogen 76 estudios basados en la detección del VPH en los distintos tipos de papiloma nasosinusal, concluye con que la incidencia del VPH depende del tipo histológico del papiloma, no del método de detección del mismo<sup>12</sup>. No obstante, otros trabajos defienden que la técnica del mRNA scope, esto es, la detección del mRNA mediante ISH (hibridación in situ), es la forma más sensible de detectar actividad viral, y por lo tanto, riesgo de malignización<sup>13</sup>.

El tratamiento de los PI es la exéresis quirúrgica amplia, teniendo en cuenta la posibilidad de recurrencia y/o malignización. Por este mismo motivo, el seguimiento de estos pacientes debe ser estrecho y a largo plazo. La continuación de la investigación sobre el papel del VPH en la patogénesis de estas lesiones debería estar enfocado hacia la prevención: detectar a priori los casos de mayor riesgo de recurrencia y malignización para poder tomar las medidas necesarias.

## Conclusión

Existe relación entre el virus del papiloma humano y el papiloma schneideriano invertido nasosinusal; sin embargo, son necesarios estudios más amplios que investiguen sobre el papel del virus en la recurrencia y malignización de estas lesiones, con objeto de buscar medidas preventivas, seleccionar los casos de mayor riesgo y poder realizar un estrecho seguimiento de dichos pacientes.

## Bibliografía

1. Lu SS, Zou R, Xu JW. Relationship between prognosis of nasal inverted papilloma and human papillomavirus types. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2005;40(3):195-8.
2. Zhong Z, Yan A, Jiang F, et al. The study on the relationship between human papillomavirus infection and pathogenesis of nasal inverted papilloma and its malignant transformation. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2010;24(5):209-11.

3. Lin H, Lin D, Xiong X. Roles of human papillomavirus infection and stathmin in the pathogenesis of sinonasal inverted papilloma. *Head Neck*. 2016;38(2):220-4.
4. Díaz JP, Llorente JL, Rodrigo JP, et al. Papilomas invertidos rinosinuales. Revisión de 61 casos. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2009;60(6):402-8.
5. Jalilvand S, Saidi M, Soja Z, et al. The prevalence of human papillomavirus infection in Iranian patients with sinonasal inverted papilloma. *J Chin Med Assoc*. 2016;79:137-40.
6. Stelow EB, Bishop JA. Update from the 4th edition of the World Health Organization classification of head and neck tumors: tumors of the nasal cavity, paranasal sinuses and skull base. *Head Neck Pathol*. 2017;11:3-15.
7. Perez-Ordoñez B, Thompson L. Benign neoplasms of the nasal cavity, paranasal sinuses and nasopharynx. En: Thompson L, Goldblum J, editores. *Head and neck pathology*. New York: Churchill Livingstone Elsevier; 2006. p. 124-54.
8. Llorente JL, Suárez V, Suárez C. Papilomas invertidos nasosinuales. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2007;58(1):78-83.
9. Scheel A, Lin GC, McHugh JB, et al. Human papillomavirus infection and biomarkers in sinonasal inverted papillomas: clinical significance and molecular mechanisms. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5(8):701-7.
10. Yamashita Y, Hasegawa M, Deng Z, et al. Human papillomavirus infection and immunohistochemical expression of cell cycle proteins pRb, p53 and p16INK4a in sinonasal diseases. *Infectious Agents Cancer*. 2015;10:23.
11. Lawson W, Schlecht NF, Brandwein-Gensler M. The role of the human papillomavirus in the pathogenesis of Schneiderian inverted papillomas: an analytic overview of the evidence. *Head Neck Pathol*. 2008;2:49-59.
12. Syrjänen K, Syrjänen S. Detection of human papillomavirus in sinonasal papillomas: systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2012;123:181-92.
13. Stoddard DG, Keeney MG, Gao G, et al. Transcriptional activity of HPV in inverted papilloma demonstrated by In Situ Hybridization for E6/E7 mRNA. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;152(4):752-8.

## Correspondencia

Dra. Gloria Tejero-Garcés Galve  
Hospital Ernest LLuch. Servicio de ORL.  
Ctra. de Sagunto-Burgos, Km. 254  
50300 Calatayud. Zaragoza.  
E-mail: dra\_tejero\_garces@hotmail.com