

Papilomatosis conjuntival asociada a Papilomavirus; opciones terapéuticas y regresión espontánea

Se presenta el caso de una perra de 7 años de edad con papilomas conjuntivales PCR positivo a Papilomavirus oral canino (COPV). Se describen los distintos tratamientos instaurados durante un periodo de 3 años y la posterior regresión espontánea.

Palabras clave : Papilomatosis conjuntival, Papilomavirus (COPV), tumor conjuntival.

Clin. Vet. Peq. Anim., 27 (1): 15-19, 2007

*E. Abarca, R. Obrador,
J.M. Closa, J. Mascort, A. Font*

Hospital Ars Veterinaria
C/ Cardedeu nº3
08023 Barcelona

Introducción

Los papilomas son neoplasias benignas del epitelio escamoso¹. En el perro están descritos tres tipos en función de su localización: oral-ocular, cutáneo y venéreo². La más frecuente es la oral, sobre todo en animales jóvenes, asociada a la infección con el Papilomavirus oral canino (COPV)². En su localización ocular están descritos en conjuntiva, párpado y córnea^{3,4}. Los papilomas oculares de origen vírico están cifrados en el 8,3% de los papilomas que afectan al ojo y aparecen principalmente en animales jóvenes^{2,3}.

Debido a que los papilomas oculares pueden producir fricción sobre la córnea y que no suelen remitir de forma espontánea con tanta frecuencia como los bucales, en muchos casos es necesario realizar un tratamiento^{1,2,4}. La resección quirúrgica y/o criocirugía es el tratamiento de elección y en la mayoría de los casos es curativa²⁻⁵. Sin embargo, existen casos de papilomas en los que el tratamiento quirúrgico no es suficiente y aparecen nuevos crecimientos⁶. En esta situación se ha planteado el uso de inmunomoduladores como tratamiento médico asociado o no al tratamiento quirúrgico⁶⁻⁸.

El objetivo de este artículo es presentar un caso de papilomatosis conjuntival de origen vírico en un animal adulto. Además, se describen los distintos tratamientos quirúrgico y médico realizados durante el periodo estudiado (tres años).

Caso clínico

Una perra Schnauzer mediana de 7 años de edad, fue presentada en consulta por una secreción ocular anormal que afectaba el ojo izquierdo desde hacía 2 semanas. El examen general fue normal. El examen ocular reveló secreción mucopurulenta en el ojo izquierdo e hiperemia episcleral. El reflejo fotomotor directo y consensuado de ambos ojos fue normal y la respuesta a la amenaza y al deslumbramiento no detectó alteraciones. El test de Schirmer^a fue normal en ambos ojos. El examen con lámpara de hendidura^b reveló una masa en la conjuntiva bulbar superior del ojo izquierdo, pigmentada y protuyente (Fig. 1). Se realizaron tinciones con fluoresceína y rosa de bengala sin que se detectaran alteraciones. La medición de la presión intraocular con tonómetro de aplanación^b fue normal. El examen del fondo de ojo con oftalmoscopia^c indirecta no demostró anormalidades.





Figura 1. Papiloma conjuntival. Masa pigmentada en conjuntiva bulbar superior.

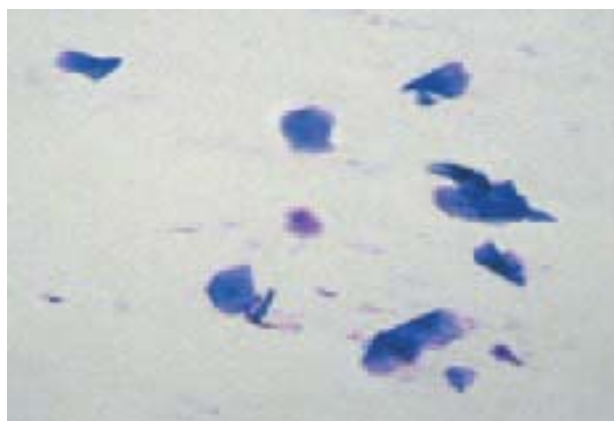


Figura 2. Citología. Células epiteliales con bordes en arista, sin alteración de la relación núcleo/citoplasma. Papiloma.

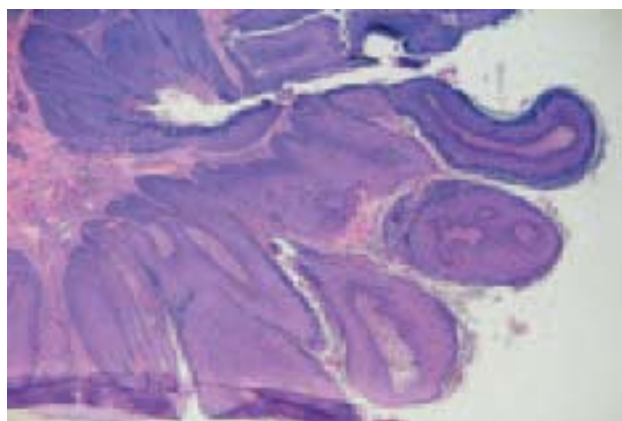


Figura 3. Estudio anatomopatológico. Proliferación laminar exofítica de células epiteliales estratificadas con diferenciación escamosa. Papiloma conjuntival.



Figura 4. Papiloma conjuntival. Masa en conjuntiva palpebral, parcialmente pigmentada.

Como examen complementario se realizó una citología de la masa tras la instilación de dos gotas de anestésico local con oxibuprocina y tetracaína clorhidrato^d. La citología teñida con la solución Diff-Quik^e reveló la presencia de células epiteliales con bordes en arista y sin alteración núcleo/citoplasmática compatible con papiloma (Fig. 2). Se planteó tratamiento quirúrgico de la masa. El paciente fue premedicado con maleato de acepromacina^f 0.7 mg/kg y sulfato de morfina^g 0.1 mg/kg mediante administración subcutánea. La inducción anestésica se realizó mediante tiopental sódico^h 10 mg/kg vía intravenosa y el mantenimiento inhalatorio con isofluranoⁱ.

La cirugía bajo microscopio operatorio consistió en la disección de la conjuntiva y posterior resección con tijeras tipo Stevens. Los bordes de la herida se suturaron con puntos simples de poliglactina 910 calibre 6-0^j. El tratamiento post-quirúrgico instaurado fue tópico ocular, consistente en diclofenaco^k y tobramicina^l 3 veces al día. El diagnóstico histopatológico de las muestras remitidas fue de papiloma conjuntival (Fig. 3). En el periodo post-operatorio no se detectó ninguna alteración y a los 6 meses la zona estaba libre de recidivas.

Catorce meses más tarde, la perra es presentada en consulta por epífora y congestión conjuntival en el ojo izquierdo. El examen ocular reveló la existencia de una masa pigmentada y con digitaciones en la cara bulbar de la membrana nictitante. Se realizó una resección quirúrgica en las mismas condiciones descritas anteriormente. El estudio anatómo-patológico de la misma determinó un nuevo crecimiento de papiloma conjuntival. Se realizó en la pieza histológica la técnica de PCR^m para la detección de ADN de papilomavirus oral canino (COPV), la cual resultó positiva. Se realizaron como pruebas complementarias un hemograma, bioquímica y urianálisis, sin que en ninguna de estas pruebas se detectaran alteraciones.

Dos meses más tarde, reaparece una masa conjuntival localizada en la conjuntiva palpebral superior. La masa, pigmentada, presentaba las mismas características que las anteriores (Fig. 4). Se planteó como tratamiento cirugía asociada al uso de la criocirugía. Sin embargo, ante la petición del propietario se decidió plantear tratamiento médico. Se instauró una pauta con inmunomoduladores, en

(d) Colicursi anestésico doble. Alcon Cusi, Barcelona. España.

(e) Diff Quik. Medion Diagnostics.

(f) Calmoneosan (Pfizer).

(g) Morfina. Braun.

(h) Pentotal Braun.

(i) Isoba Vet. Schering-Plough.

(j) Vicryl. Ethicon.

(k) Voltaren colirio. Novartis. España.

(l) Tobrex colirio. Alcon. Barcelona. España.

nuestro caso, cimetidina^m 25/mg/kg cada 12 horas vía oral. Durante un período de 2 meses, se realizaron controles periódicos durante los cuales no se detectó ningún cambio en el aspecto de la masa hasta que el propietario nos notifica que se produce un autotraumatismo y un sangrado de la masa. Un mes más tarde, se realiza un control y se detecta que la masa ha regresado espontáneamente. Hasta la actualidad, veintidós meses más tarde, no existen signos de recidiva local.

Discusión

Los papilomas que afectan a los párpados son frecuentes en perros de edad avanzada, mientras que los conjuntivales y corneales son raros en medicina veterinaria⁹. En nuestro paciente se describen tres papilomas conjuntivales.

Está descrita la asociación de papilomas oculares con queratitis pigmentarias y la infección con el papilomavirus oral canino (COPV)^{2,3,5}. El COPV es un virus perteneciente a la familia Papovaviridae, de doble cadena ADN y altamente específico de especie y tejido^{2,10}. En nuestro caso se pudo detectar, gracias a la técnica de PCR, material genético del COPV en la pieza histológica del 2º papiloma reseccionado. Distintos autores han estudiado la localización y distribución del antígeno del papilomavirus. En su localización ocular; Schwegler *et al.* concluyen que sólo el 8,3% de los papilomas oculares son positivos al COPV. Otros autores, Sunderg *et al.* lo cifraron en 26,7% de los papilomas oculares y para Sironi *et al.* en el 33,3% de los casos^{8,11,12}. Los papilomas oculares de origen vírico no son muy frecuentes debido a dos condiciones: la distinta susceptibilidad de los tejidos a la infección vírica¹² y por otro lado, a la exposición que sufre el tejido, que en el caso del globo ocular y su conjuntiva es más limitada que otras estructuras, como es la mucosa oral⁸.

Respecto al aspecto de los papilomas conjuntivales, existen autores que describen crecimientos de color claro (blancos o rosas) con apariencia típica coliforme similar a los papilomas orales¹. Otros autores describen los papilomas conjuntivales como masas pigmentadas con pequeñas digitaciones visibles con el estudio con lámpara de hendidura⁹. Los papilomas descritos en este documento, pigmentados y con digitaciones, se corresponden con mayor similitud a los descritos por Sansom J, *et al.*⁹, quienes concluyen que este cambio en la apariencia es debido a la falta de queratinización en superficie en los casos estudiados⁹, lo cual es totalmente compatible con nuestro caso como demostró la histología.

La edad media de presentación de los perros con papilomas oculares de origen vírico es de 2.3 años^{8,14}, frente a los 7 de nuestro paciente. Están descritos casos de cachorros tra-

tados con ciclosporina que han desarrollado una forma generalizada, y no regresiva, de la enfermedad¹⁵. También se ha descrito un caso de un perro que bajo tratamiento inmunosupresor con quimioterápicos desarrolló papilomatosis cutánea¹⁶. Por tanto, se sospecha de la importancia de un sistema inmunitario intacto en la respuesta a esta enfermedad, lo que explicaría una mayor incidencia en animales jóvenes^{6,14}.

En nuestro paciente, durante el periodo estudiado (tres años), se produjeron dos nuevos crecimientos papilomatosos. La primera recidiva ocurrió 14 meses tras la primera cirugía, y la segunda recidiva sucedió a los 2 meses de la segunda cirugía. Hay distintas causas de recidivas asociadas a papilomas de origen vírico como son el contacto directo, vectores y la contaminación quirúrgica^{2,17}. Gracias a ciertos estudios conocemos el periodo de incubación del COPV en la conjuntiva canina que es de 45 a 60 días¹⁸. Por lo tanto, en nuestra opinión el segundo crecimiento que ocurrió a los 2 meses de la cirugía, se puede asociar a contaminación quirúrgica. Sin embargo el primer crecimiento que apareció a los 14 meses, creemos que es un crecimiento primario asociado al papilomavirus, como demostró la presencia de material genético del COPV gracias a la técnica de PCR, en la pieza histológica reseccionada.

La fisiopatología de los papilomas de origen vírico es bien conocida. Cuando se produce la infección por el COPV en las células epiteliales, se provoca un aumento de la mitosis celular, y por tanto hiperplasia de las células, que degeneran e hiperqueratinizan¹⁹. Clínicamente se traduce en el crecimiento de un papiloma entre 4-6 semanas post-infección¹⁹. Posteriormente se produce una respuesta inmunitaria sistémica que evoluciona generalmente hacia la regresión del papiloma, periodo que se cifra entre las 4-8 semanas en la mayoría de los casos²⁰. Sin embargo, hay casos en los que no se produce la regresión espontánea, o en los que se producen nuevos crecimientos en forma solitaria o difusa²¹. Esta situación ha sido estudiada en medicina humana, y las conclusiones de los estudios indican que esta evolución es debida a una alteración en la inmunidad del hospedador, y no a un aumento de la patogenicidad del virus. Por lo tanto en estos casos se ha planteado el uso de inmunomoduladores^{7,21}.

Hay distintos tratamientos médicos descritos en papilomas oculares. En medicina humana se ha planteado el uso local de Dinitroclorobenceno (DNCB) que parecía producir una respuesta de hipersensibilidad retardada y posterior regresión²². También se ha utilizado el interferón, tanto en administración sistémica como local. Las conclusiones de los casos estudiados indican que es un tratamiento coadyuvante efectivo en papilomas conjuntivales recurrentes^{23,24}. La administración local de Mitomicina C en esponja de celulosa, o administración en colirio 0,04%, ha sido descrito con buenos resultados^{25,26}. Además, el uso de la cimetidina fue usa-

da con éxito en el caso de un niño con papilomatosis conjuntival difusa⁷. En medicina veterinaria está descrito el tratamiento de papilomas corneales, en un tapir malayo, con fluoracilo en inyección subconjuntival. La evolución fue favorable y no relataron efectos adversos²⁷.

En nuestro caso se utilizó la cimetidina a la dosis de 25 mg/kg cada 12 horas p.o. La cimetidina a parte del efecto como antiácido por su mecanismo de bloqueante H₂, tiene efecto inmunoestimulador por dos mecanismos: por un lado inhibe las células T supresoras y por otro lado estimula la respuesta inmunitaria retardada²⁸. En nuestro caso se administró durante dos meses en los que no se produjo ningún cambio en el aspecto de la masa. Tras un sangrado por auto-traumatismo relatado por el propietario, el papiloma regresa de forma espontánea. En nuestra opinión la regresión tras el traumatismo se podría explicar por una estimulación del sistema inmunitario tras la inflamación producida, como está descrito en los papilomas bucales difusos en los que se ha tratado con la cauterización de alguno de ellos y, por un mecanismo presumiblemente inmunológico, se acaba produciendo la regresión del resto de las lesiones^{1,20}.

Los mecanismos que producen la regresión eran desconocidos hasta ahora. Sin embargo nuevos estudios han localizado una respuesta celular, en asociación a la infiltración con linfocitos CD4+ y CD8+, además de la existencia de una respuesta humoral con IgG circulantes que protegen ante nuevos crecimientos²⁹. Nuestro paciente se ha ido controlando de forma periódica y en la actualidad, tras un periodo de 22 meses después de la última cirugía no hay signos de recidiva.

Agradecimientos

Nuria Durall. Servicio de Laboratorio. Hospital Ars Veterinaria, Barcelona. (Aportación fotografía Fig. 2).

Jaume Altimira. Histovet. Barcelona. (Aportación fotografía Fig. 3).

Joana Batallé. Por su ayuda con el material fotográfico. Hospital Ars Veterinaria, Barcelona.

Title

A case of conjunctival papillomatosis linked to papillomavirus. Therapeutic options and spontaneous regression

Summary

A 7 year-old female dog was examined for a mass in the upper bulbar conjunctiva. Clinical examination was otherwise normal. Conjunctival cytology appeared to show a papilloma. We decided to excise the mass and the histological study confirmed the diagnosis. Fourteen months later a new growth appeared in the medial side of the third eyelid. It was surgically excised and histology confirmed recurrence of a papilloma. Furthermore, PCR testing of the tumor revealed COPV DNA. Two months later a new papilloma appeared in the upper palpebral conjunctiva. This time it was treated using oral immunomodulators (cimetidina)^m 25 mg/kg/12h. Two months later following bleeding caused by self-injury, the papilloma regressed. Twenty-two months later there are no signs of recurrence.

Key words: Conjunctival papillomatosis, Papillomavirus (COPV), conjunctival tumor.

Bibliografía

1. Bonney CH, Koch SA. Papillomatosis of conjunctiva and adnexa in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1980; 176: 48-51.
2. Bonney CH, Koch SA, Confer AW, et al. A case report: a conjunctivocorneal papilloma with evidence of a viral etiology. *Small Animal Pract* 1980; 21: 183-188.
3. Hendrix D.V.H. Conjunctival neoplasia. In: Gelatt KN, ed. *Veterinary Ophthalmology* 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1999 pp. 609-633.
4. Lancaster WD, Olson C. Animal papillomaviruses. *Microbiology Revue* 1982; 46: 191-207.
5. Bernays EB, Flemming D, Peiffer L. Primary corneal papilloma and squamous cell carcinoma associated with pigmentary keratitis in four dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1999; 214: 215-217.
6. Nicholls PK, Klaunberg BA, Moore RA et al: Naturally occurring, nonregressing canine oral papillomavirus infection: host immunity, virus characterization, and experimental infection. *Virology* 1999 Dec 20; 265(2):365-74.
7. Shields CL, Lally MR, Singh AD et al: Oral cimetidine(Tagamet) for recalcitrant, diffuse conjunctival papillomatosis. *Am J Ophthalmol*.1999 Sep;128 (3):362-4.
8. Schwegler K., Walter J.H. Rudolph R. Epithelial Neoplasms of the skin, the cutaneous mucosa and the transitional epithelium in dogs:an immunolocalization study for papillomavirus antigen. *J Vet Med A* 1997 (44):114-123.
9. Sansom J, Barnett KC, Blunden et al. Canine conjunctival papilloma: a review of five cases. *J Small Anim Prac* 1996 (37):84-86.
10. Sundberg J.P.,Van Rast M. Fe Papillomas and Papillomaviruses. *Vet Pathol* 2000 37: 1-10.
11. Sundberg JP, Junge RE, Lancaster WD. Immunoperoxidase localization of papillomaviruses in hyperplastic and neoplastic epithelial lesions of animals. *Am J Vet Res* 1984(45): 1141-45.
12. Sironi G,Caniatti M, Scanziani E. Immunohistochemical detection of papillomavirus structural antigens in animal hyperplastic and neoplastic epithelial lesions. *J Vet Med A*. 1990.(37): 760-770.
13. Tokita et al. Oncogenicity of canine oral papilloma virus with special reference to eye tumor. *Jpn J vet Sci* 1975 (37):109-120.
14. Hare CL, Howard EB: Canine conjunctivo-corneal papillomatosis. *J Am Anim Hosp Assoc* 1977 13:688-690
15. Vail DM, Withrow SJ: Tumors of the skin and subcutaneous tissues. En: Withrow SJ (3^a Ed): *Small Animal Clinical Oncology*, Philadelphia, WB Saunders,2001;233-260.
16. Lucroy MD, Hill FL, Moore PF et al. Cutaneous papillomatosis in a dog with malignant lymphoma following long-term chemotherapy. *J Vet Diagn Invest* 1998 (10): 369-371.
17. Willis AM, Wilkie DA. Ocular oncology. *Clinical techniques in Small Animal Practice* 2001; 16: 77-85.
18. Tokita et al. Oncogenicity of canine oral papilloma virus with special reference to eye tumor. *J pn J vet Sci* 1975 (37):109-120.
19. Dennis W.M.: Hematopoietic tumors. En: Withrow SJ (3^a Ed): *Small Animal Clinical Oncology*, Philadelphia, WB Saunders, 2001;546-555.
20. Calvert CA: Canine viral papillomatosis. En Greene GE (Ed): *Infectious diseases of the dog and cat*. Philadelphia, WB Saunders, 1991, pp. 288-290.
21. Nicholls et al. Naturally occurring, nonregressing canine oral papillomavirus infection: host immunity. *Virology* 1999(2): 365-74.
22. Petrelli R, Cotlier E, Robins S: Dinitrochlorobenzene immunotherapy of recurrent squamous papilloma of the conjunctiva. *Ophthalmology* 1981 Dec; 88(12):1221-5.
23. Lass JH,FosterCS,Grove AS: Interferon-alpha therapy of recurrent conjunctival papilloma. *Am J Ophthalmol* 1987 Mar 15; 103:294-301.
24. Keizer RJW, Wolff-Rouendaal. Topical-interferon in recurrent conjunctival papilloma. *Acta Ophthal Scandinavica* 2003 (18):193.
25. Hawkins AS, Yu J, Hamming NA: Treatment of recurrent conjunctival papillomatosis with Mitomycina C. *Am J Ophthalmol* 1999 Nov; 128(5): 638-40.
26. Kemp EG, Harnett AN, Chatterjee S. Preoperative topical and intraoperative local mitomycin C adjuvant therapy in the management of ocular surface neoplasias. *British Journal of Ophthalmology* 2002; 86:31-34.
27. Karpinski et al .Fluorouracil as a treatment for corneal papilloma in a Malayan tapir. *Vet Ophthalmol* 2002(3): 241-3.
28. Plumb D. Cimetidine. En: Plumb's *Veterinary Drugs Handbook* (3^a Ed) Wisconsin Pharmavet Inc, 2005. 169-171.
29. Nicholls et al. Regression of canine oral papillomas is associated with CD4+ and CD8+ lymphocytes. *Virology* 2000(1): 31-9.

