

CAPÍTULO

PAPILOMATOSIS VIRAL

Pablo Borrás

4

CASO CLÍNICO

Paciente	Luna
Especie	Canino
Sexo	Indefinida
Raza	Hembra (castrada)
Edad	5 meses
Motivo de consulta	Presencia de papilomas en cavidad oral

RESEÑA Y ANAMNESIS

Luna es una hembra castrada, raza indefinida, de aproximadamente 5 meses. Fue rescatada hace dos meses de la vía pública, en las afueras de la ciudad de Buenos Aires, Argentina. Finalizó recientemente su plan vacunal y recibe prevención contra ectoparásitos, con un antiparasitario *spot-on* (fipronil), en forma mensual. No tiene antecedentes de viaje desde su adopción. No convive con otros animales.

MOTIVO DE LA CONSULTA

Desde hace 15 días presenta en la cara interna



Figura 4.1. Múltiples papilomas en cavidad oral (imagen cortesía de la Dra. Melina Wajner).

de los labios, comisura labial y en las encías, lesiones exofíticas, con proyecciones digitiformes, tipo coliflor (papilomas) (Figura 4.1). A la exploración clínica, no se detectan lesiones similares en otras partes del cuerpo. Resto de los parámetros normales.

RUTA DIAGNÓSTICA

Debido a la edad del paciente, la reciente vacunación y las características de las lesiones, se sospechó de papilomatosis oral.

DIAGNÓSTICO ESPECÍFICO

Se tomó una muestra para biopsia, con un punch dermatológico, llevándose a cabo histopatología (Figura 4.2).

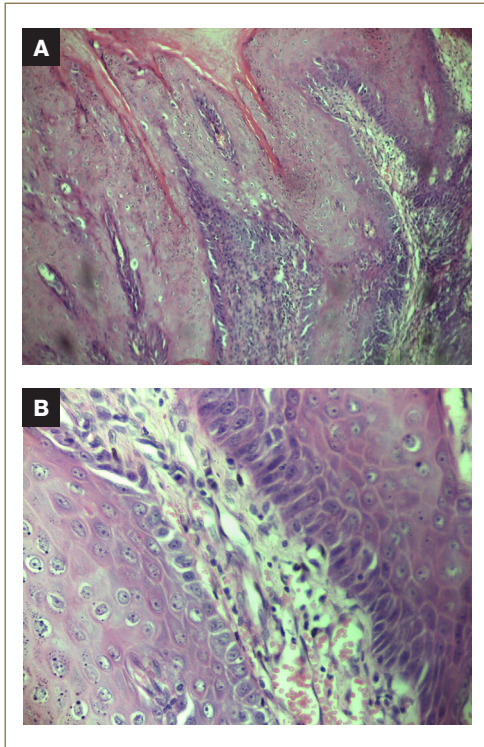


Figura 4.2. (A) Tumoralización compuesta por la proliferación de células epiteliales a partir del epitelio de revestimiento, que forman proyecciones digitiformes que crecen hacia el exterior. Las células bien diferenciadas que conservan su normal disposición en estratos. Estrato granuloso prominente y un grueso estrato córneo (Tinción H/E – 100x). **(B)** En el límite entre el estrato granuloso y el espinoso se encuentran unas células de citoplasma vacuolizado y núcleo picnótico (coilocitos) (Tinción H/E – 400x). La lámina propia exhibe una reacción inflamatoria, que se caracteriza por hiperemia y un moderado infiltrado de células inflamatorias (neutrófilos y células linfoides) (imagen cortesía de la Dra. Gabriela Sacoto).

TRATAMIENTO

El tratamiento consistió en la administración de azitromicina (10 mg/kg/24 h PO) por 15 días. Las lesiones resolvieron completamente a los 21 días del diagnóstico inicial.

CONCLUSIÓN DEL CASO

La papilomatosis oral es una enfermedad de presentación frecuente en cachorros o perros jóvenes. Las lesiones aparecen en cavidad oral, pueden estar aisladas o agrupadas y tienen aspecto de coliflor. El diagnóstico se realiza por las características clínicas y la edad del paciente, pero la histopatología ayuda a confirmar la patología. Aunque generalmente los papilomas resuelven en forma espontánea, se decidió aplicar un tratamiento con azitromicina para favorecer y acortar el tiempo de resolución.

REVISIÓN DEL TEMA

ETIOLOGÍA

El papilomavirus canino pertenece a la familia Papillomaviridae. Los papilomavirus se caracterizan por ser virus de ADN circular con cadena doble. Son virus no envueltos, de simetría icosaédrica, pequeños, resistentes a la mayoría de los desinfectantes, y relativamente termoestables. Para la descripción de los aislamientos virales se utilizan las siguientes categorías: género (menos del 60 % de identidad), especie (más del 60 % de identidad), tipo (más del 70 % de identidad), subtipo (más del 90 % de identidad) y variante (más del 98 % de identidad). Se han descrito 24

tipos distintos del virus del papiloma canino (VPC) asignados en tres géneros diferentes: *Lambda*, *Tau* y *Chi*. Mientras que *Lambda* también contiene genoma de otros virus del papiloma que afectan diferentes especies de carnívoros, *Tau* y *Chi* contienen solo VPC hasta lo descrito recientemente. Cada género presenta tropismo por diferentes órganos, pero todos por la piel.

FISIOPATOGENIA

La replicación de los papilomavirus está ligada al crecimiento y diferenciación de las células del epitelio escamoso estratificado de la piel y algunas mucosas. Las células basales que están en constante división en el estrato germinativo son las infectadas inicialmente y actúan como reservorio viral. Para que el virus pueda contactar e infectar estas células deben existir microtraumas previos en la epidermis. Las mismas mantienen al virus en un estado proviral al cabo de toda la diferenciación celular. La hiperplasia inducida por el virus lleva a una mayor división de células basales y a una maduración tardía de las células del estrato espinoso y granuloso. Todo esto da lugar a la formación de los papilomas.

TRANSMISIÓN

La transmisión se produce por contacto directo o indirecto (mediante fómites ya que el virus es resistente en el medio ambiente). Algunos perros pueden tener infecciones subclínicas. Sin embargo, para que se produzca la enfermedad, el hospedador debe presentar inmadurez del sistema inmune o cierto grado

de inmunocompromiso. Existen reportes de aparición de papilomas por VPC en perros con parvovirus o tratamiento prolongado con inmunosupresores.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se encuentran descriptas diferentes manifestaciones clínicas.

PAPILOMATOSIS ORAL CANINA

Se produce en perros jóvenes, aunque puede presentarse en perros gerontes por reactivación viral. En este cuadro se encuentra involucrado el VPC tipo 1 y 6. Las lesiones tienen forma de verrugas, tipo coliflor. Pueden estar aisladas o agrupadas. Los papilomas se observan en cavidad oral: lengua, labios, paladar, faringe y epiglotis (Figura 4.3). Incluso puede verse afectado el esófago. Algunos signos clínicos asociados son sialorrea, halitosis y dificultad para la aprehensión y masticación de los alimentos. Pueden producirse brotes



Figura 4.3. Múltiples papilomas en cavidad oral de un canino menor al año. Este paciente también tiene papilomas que afectan la piel que rodea la boca (imagen cortesía de la Dra. María Florencia Armoa).

de esta enfermedad en comunidades caninas. Estos papilomas remiten en forma espontánea, después de semanas a meses; sin embargo, algunos pueden progresar a carcinoma de células escamosas.

PAPILOMATOSIS VIRAL CANINA

Se encuentran involucrados VPC tipos 2,7,13,17,21,22 y 23. Las lesiones se localizan en diferentes partes del cuerpo, principalmente en parpados, cabeza y extremidades (Figura 4.4). Estos papilomas suelen ser pedunculados, firmes o blandos, alopecicos y bien circunscriptos; aunque también pueden ser invertidos. Las verrugas endófitas (o papi-

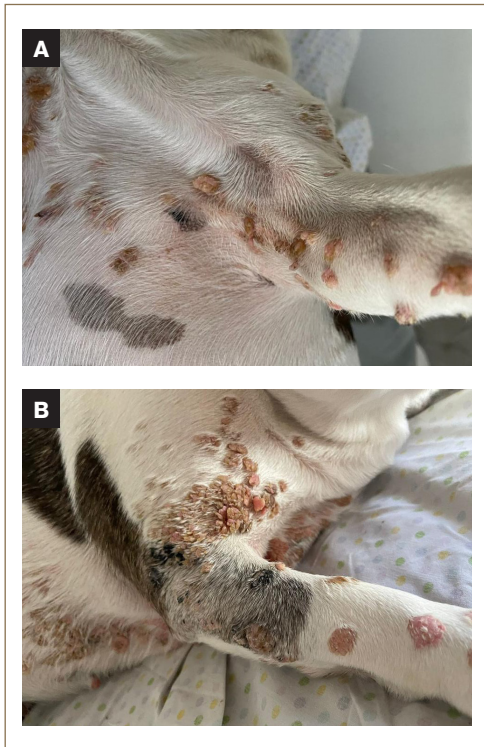


Figura 4.4. (A-B) Papilomatosis viral cutánea diseminada (imagen cortesía de la Dra. Laura Luna).

lomas invertidos) son lesiones nodulares con un poro central lleno de queratina.

PLACAS PIGMENTADAS

Los virus asociados a este cuadro clínico pertenecen al género *Chi*. Son lesiones pigmentadas (de hasta 1 cm de diámetro), en forma de placa, planas o sobreelevadas, con hiperqueratosis que se distribuyen en zona de las axilas, extremidades y abdomen (Figura 4.5). No siempre tienden a la regresión espontánea, a diferencia de las dos presentaciones anteriores. Cuando las placas pigmentadas son pro-

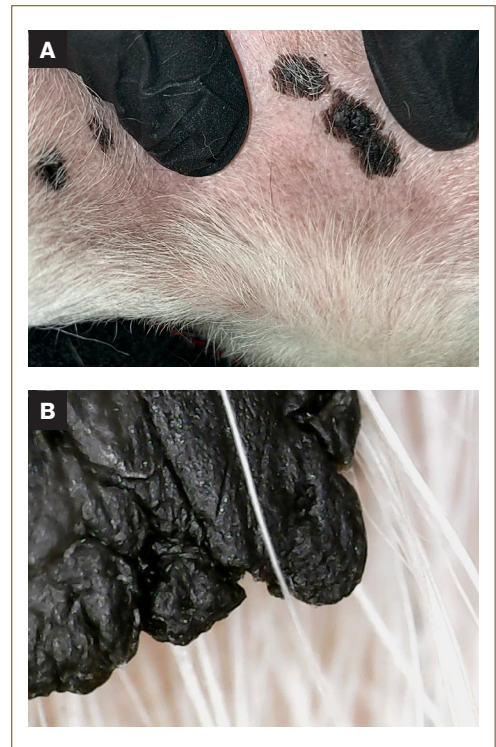


Figura 4.5. (A) Presencia de placas cutáneas pigmentadas. **(B)** Detalle de placa pigmentada. Dermatoscopia simple. Las placas son oscuras y cubiertas por escamas de queratina (imagen cortesía del Dr. Rodrigo Reyes).

ducidas por el VPC tipo 3, existen reportes de progresión a carcinoma de células escamosas. Una raza predispuesta es el Pug donde el VPC tipo 4 es el responsable de este cuadro sin progresión a lesiones tumorales.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa principalmente en la epidemiología, los signos clínicos, la morfología macroscópica de las lesiones y el análisis histopatológico de la biopsia. La papilomatosis oral en perros jóvenes es bastante característica y puede ser diagnosticada simplemente con la observación de las lesiones.

Los hallazgos histopatológicos de los papilomas incluyen hiperplasia marcada con hiperqueratosis ortoqueratósica. En papiloma invertido, se diferencian proyecciones papilares centrípetas de epitelio escamoso hiperplásico con un núcleo central de capas de queratina y células paraqueratósicas. Las placas pigmentadas se caracterizan por acantosis moderada con configuración festoneada, hiperpigmentación y gránulos de queratohialina agrupados en el estrato espinoso, mientras que los coilocitos, así como las inclusiones virales por lo general no se observan.

El diagnóstico se puede confirmar mediante el uso de métodos moleculares. Sin embargo, un resultado positivo debe ser interpretado con cautela y correlacionarlo con la epidemiología, signos clínicos y la histopatología. Otros métodos diagnósticos específicos incluyen: detección de partículas virales por inmunohistoquímica (para evidenciar la proteína L1, que está presente solo cuando hay actividad viral) y técnicas de hibridación *in situ* para demostrar la presencia de ADN viral.

VIRUS DEL PAPILOMA VIRAL CANINO Y ONCOLOGÍA: ¿QUÉ RELACIÓN EXISTE?

Existe una asociación entre el VPC y ciertas neoplasias, en particular, el carcinoma de células escamosas (CCE). Las proteínas E5, E6 y E7 del VPC comparten características con las oncoproteínas del virus del papiloma humano (HPV) 16. Por lo tanto, en algún punto, podrían estar involucradas en la transformación maligna de las células en los perros infectados. En algunos casos se ha demostrado la asociación entre el VPC y CCE por métodos moleculares, así como por presencia de antígeno viral intralesional mediante inmunohistoquímica. Se han involucrado los tipos 1, 2, 3, 7, 12, 16 y 17 con el CCE. Incluso, existe una correlación entre CPV tipo 2 y CCE metastásico en perros inmunosuprimidos.

Por lo expresado, aquellos perros que presenten papilomas que no resuelven pasados los 12 meses, la indicación sería la extirpación quirúrgica y el posterior estudio histopatológico.

TRATAMIENTO

En la mayoría de los casos de papilomatosis oral o cutánea, la regresión de las lesiones se produce en forma espontánea a los 30 - 60 días, aunque esto puede extenderse hasta un año. Frente a los papilomas aislados que no resuelven puede recurrirse a la extirpación quirúrgica. Sin embargo, se encuentran reportadas las recidivas posquirúrgicas.

Dentro de los tratamientos médicos, se encuentra descrito el uso de imiquimod 5 % en forma tópica sobre las lesiones, todos los días. Sin embargo, no hay estudios suficientes que

comprueben su eficacia. El uso de azitromicina, en estudios controlados, ha sido efectiva para la regresión de las lesiones. El tiempo propuesto para el uso de este antimicrobiano (10 mg/kg/24 h PO) es de 10 - 15 días. Las autovacunas (que son homogeneizados de los papilomas del animal afectado) han demostrado buenos resultados cuando se utilizan como tratamiento.

PREVENCIÓN

El uso de extracto crudo de verruga inactivado como vacuna profiláctica ha sido útil como herramienta para la prevención de la papilomatosis oral, siendo utilizadas para conferir inmunidad en poblaciones caninas. A pesar de lo descripto, no se encuentran vacunas comerciales disponibles contra la infección por VPC. Se ha comprobado que los perros que han cursado papilomatosis oral presentan inmunidad humoral y celular contra reinfecciones.

A TENER EN CUENTA...

- El virus del papiloma canina (VPC) genera, principalmente, papilomas (tipo coliflor) en perros jóvenes o inmunosuprimidos.
- La papilomatosis oral y cutánea son las presentaciones más frecuentes. Los papilomas pueden estar aislados o agrupados. En el caso de la presentación cutánea, se describen los papilomas invertidos.
- El diagnóstico se basa en la epidemiología, clínica y resultados de la histopatología. También existen algunas técnicas específicas (como la PCR).

- Aunque la mayoría de las lesiones resuelven en forma espontánea, existen diferentes terapéuticas que incluyen desde tratamientos médicos (como el uso de la azitromicina o el imiquimod tópico) hasta métodos quirúrgicos (como extirpación de los papilomas o criocirugía).

BIBLIOGRAFÍA

1. Aguilar P, Rodríguez Jurado P & Perez S. Papilomatosis oral canina. Tesis. Fac Cs Veterinarias – UNCPBA. 2018
2. Alves CDBT, Weber MN, Guimarães LLB, Cibulski SP, da Silva FRC, Daudt C, Budaszewski RF, Silva MS, Mayer FQ, Bianchi RM, Schwertz CI, Stefanello CR, Gerardi DG, Laise CJM, Driemeier D, Teifke JP, Canal CW. Canine papillomavirus type 16 associated to squamous cell carcinoma in a dog: virological and pathological findings. *Braz J Microbiol.* 2020 Dec;51(4):2087-2094.
3. Ayala-Díaz S, Jiménez-Lima R, Ramírez-Alcántara KM, Lizano M, Castro-Muñoz LJ, Reyes-Hernández DO, Arroyo-Ledezma J, Manzo-Merino J. Presence of Papillomavirus DNA sequences in the canine transmissible venereal tumor (CTVT). *PeerJ.* 2019 Oct 25;7:e7962.
4. Bell JA, Sunberg JP, Ghim S, et al. A formalin-inactivated vaccine protects against mucosal papillomavirus infection: a canine model. *Pathobiology* 1994;62:194-8
5. Chang CY, Chen WT, Haga T, Yamashita N, Lee CF, Tsuzuki M, Chang HW. The Detection and Association of Canine Papillomavirus with Benign and Malignant Skin Lesions in Dogs. *Viruses.* 2020 Feb 3;12(2):170.
6. Estêvão D, Costa NR, Gil da Costa RM, Medeiros R. Hallmarks of HPV carcinogenesis: the role of E6, E7 and E5 oncoproteins in cellular malignancy. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech.* (2019) 1862:153-62.
7. Lane HE, Weese JS, Stull JW. Canine oral papillomavirus outbreak at a dog daycare facility. *Can Vet J.* 2017 Jul;58(7):747-749.
8. Lange CE, Favrot C. Canine papillomaviruses. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2011 Nov;41(6):1183-95
9. Levy BJ, Sample SJ, Yuan H. Multimodal treatment of a dog with disseminated cutaneous viral papillomatosis. *Vet Dermatol.* 2018 Feb;29(1):78-e31
10. Medeiros-Fonseca B, Faustino-Rocha AI, Medeiros R, Oliveira PA, Gil da Costa RM. Canine and feline papillomaviruses: an update. *Front Vet Sci.* 2023 May 16;10:1174673

11. Munday JS, Thomson NA, Luff JA. Papillomaviruses in dogs and cats. *Vet J.* 2017 Jul;225:23-31.
12. Regalado, A. Malignant transformation of a canine viral papilloma to oral squamous cell carcinoma. Proceedings of the Veterinary Dental Forum, Minneapolis, Minnesota, USA, 2016, 29 September-2 October.
13. Sabbatini, S., Savini, F., Gallina, L., Scagliarini, A., Bassi, P., Bettini, G. Immunostaining of canine squamous cell carcinomas is not associated with papillomaviral DNA. *PLoS One* 2016. p16 11.
14. Yağci BB, Ural K, Ocal N, Haydardedeoğlu AE. Azithromycin therapy of papillomatosis in dogs: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Vet Dermatol.* 2008 Aug;19(4):194-8.
15. Zaugg, N., Nespeca, G., Hauser, B., Ackermann, M., Favrot, C. Detection of novel papillomaviruses in canine mucosal, cutaneous and in situ squamous cell carcinomas. *Veterinary Dermatology* 2005, 16, 290-298

