



Papilomatosis respiratoria recurrente: Reporte de un caso y revisión de la literatura

Cristina A Cuaya Urceaga,¹ Delfino Alonso Martínez,¹ Mayra E Mejía Ávila,¹ Daniel Carrasco Daza,¹ Teresa de J Suárez Landa,¹ Andrea Estrada Garrido,¹ Guillermo Galíndez Hernández,¹ Guillermo Carrillo Rodríguez¹

RESUMEN. Los virus del papiloma humano (VPH) causan enfermedad solamente en seres humanos, infectan tejidos epiteliales de la piel y de las membranas mucosas, la papilomatosis respiratoria es una infección que puede ser clínica o subclínica. Cuando la enfermedad es causada por VPH6 y VPH11 hablamos de una papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) y se asocia con lesiones exofíticas de la vía aérea potencialmente graves y al riesgo de malignidad. Esta enfermedad es difícil de tratar debido a su tendencia a la recurrencia y a diseminarse a través del tracto respiratorio. Aunque afecta más frecuentemente la laringe, también puede diseminarse a la tráquea o a los pulmones, esta entidad se relaciona con la exposición ororrespiratoria durante el nacimiento por vía vaginal, manifestando síntomas generalmente en la infancia (6 meses de edad a 10 años), pero también puede iniciarse en la edad adulta y generalmente se considera como una enfermedad de transmisión sexual, secundaria al contacto oral-genital. Se reconocen dos formas distintas: una juvenil o agresiva y otra del adulto o menos agresiva, aunque la forma agresiva también puede ocurrir en adultos.

Palabras clave: Virus del papiloma humano (VPH), papilomatosis respiratoria, papilomatosis respiratoria recurrente (PRR).

ABSTRACT. Human papilloma virus (HPV) is an infection disease that occurs only in humans, HPV has the capacity to infect epithelial tissues and mucous membranes. Respiratory papillomatosis could be a subclinical or clinical infectious disease. The subtypes HPV6 and HPV11 are capable to produce a recurrent respiratory papillomatosis (RRP) and are associated to exofitic lesions in the airway with aggressive behavior and risk to malign transformation. RRP has many difficulties in treatment with tendency to recurrences and widespread thought the airway, although frequently affect the larynx the trachea and lungs are also affected. The RRP is an entity related to exposition oro-respiratory that occurs at birth when contact via vaginal occurs, in RRP the firsts symptoms are manifested in the childhood (between 6 months to 10 years old) but the onset also could be in adulthood. In that situation the RRP is considered a sexual disease secondary to orogenital contact. The respiratory papillomatosis has two well known forms: one is the juvenile form or aggressive, and the other one is the adult form or less aggressive, although the aggressive form could happens in adults.

Key words: Human papilloma virus (HPV), respiratory papillomatosis, recurrent respiratory papillomatosis (RRP).

Caso clínico: Paciente masculino de 43 años de edad, originario y residente del estado de Tabasco, ingeniero agrónomo, profesor de secundaria. Tabaquismo y alcoholismo negados.

Padecimiento actual: Lo inició en enero 2004 con tos, expectoración hialina, disnea de grandes esfuerzos progresiva, sibilancias y opresión torácica. Fue tratado con antibióticos no especificados sin mejoría. Posteriormente

se presentó fiebre, expectoración purulenta, motivo por el cual recibió tratamiento con trimetoprim/sulfametoazol (TMP/SMX) nuevamente sin mejoría. En la radiografía de tórax se observó imagen de consolidación con excavación a nivel de lóbulo superior derecho (*Figura 1a*). Sus baciloskopias fueron negativas, sin embargo recibió tratamiento antituberculosis por un mes sin mejoría y debido a la persistencia de fiebre, se decidió la realización de broncoscopia, en donde se observó secreción purulenta y con datos en la mucosa de inflamación crónica. Los cultivos del lavado bronquial para hongos, micobacterias y bacterias fueron negativos, motivo por el cual se le envió al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) el 27 de agosto de 2004. A su ingreso, en la radiografía de tórax (*Figuras 1b y 1c*) se observó mayor afección radiográfica con una imagen de consolidación

¹ Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias «Ismael Cosío Villegas».

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dra. Cristina A. Cuaya Urceaga
Pabellón 1. INER Tlalpan Núm. 4502
Correo electrónico: angelcayado@yahoo.com.mx

del lóbulo superior derecho y del medio, y lesiones algodonosas en el lóbulo inferior izquierdo.

Sus signos vitales fueron: frecuencia respiratoria 22 por minuto, frecuencia cardiaca 85 por minuto, tensión arterial 120/70 mmHg, con peso de 66 kilos y talla de 1.57 metros.

Masculino de constitución media, consciente, cuello normal, tórax con síndrome de condensación interescapulovertebral derecho. Los ruidos cardiacos normales. Abdomen sin alteraciones. Extremidades sin edema, no acropaquias.

Laboratorio: Leucocitos 10,000, hemoglobina 17.5 g, hematocrito 49, plaquetas 295,000. **Microbiología:** baciloskopias (3) negativas. Cultivo de expectoración negativos.

Radiografía de tórax: mostró imagen de consolidación en lóbulo superior derecho, lóbulo medio y en lóbulo inferior izquierdo (*Figuras 1b y 1c*).

Tomografía axial computada: la cual corroboró la imagen de consolidación en los lóbulos superior derecho, medio e inferior izquierdo, aunado a ello evidenció la presencia de múltiples nódulos cavitados (*Figura 2*).

Fibrobroncoscopia (FBC): El 02 de septiembre 2004: se observa lesión exofítica en bronquio principal izquierdo (BPI) de 0.5 mm a 3.5 cm de la carina principal. Se realiza biopsia excisional de la lesión. La mucosa con lesiones blanquecinas. Se realiza lavado bronquial y cepillado. **Reporte de patología:** papiloma bronquial con displasia moderada a grave (escaso material y superficial).

FBC: El 09 de septiembre de 2004: se toman varias biopsias (5) en lóbulo superior izquierdo (LSI), lóbulo inferior izquierdo (LII) y BPI. **Reporte de patología:** papilomas escamosos con displasia. Negativa para neoplasia maligna (*Figuras histopatológicas 3 y 4*).

Reportándose en la tipificación del virus que éste corresponde al virus del papiloma humano (VPH) subtipo 11.

En sus pruebas de función pulmonar se encontró: volumen espirado forzado en el primer segundo (FEV₁) del 36%, con capacidad vital forzada (FVC): 36%, relación FEV₁/CVF del 85%, con capacidad pulmonar total (CPT)

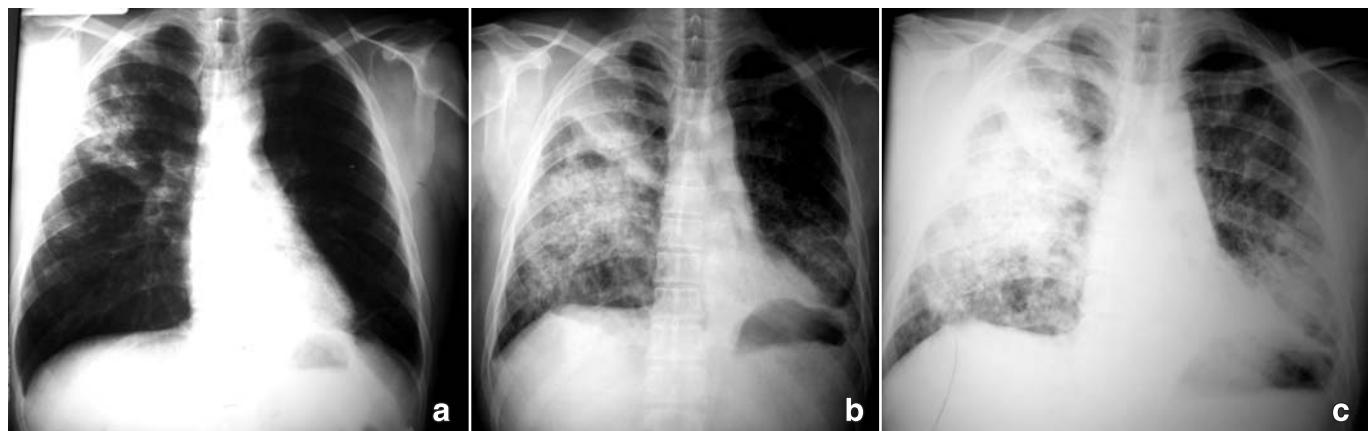


Figura 1. La radiografía de tórax posteroanterior muestra imagen de consolidación en el lóbulo superior derecho (LSD) (imagen a), la cual muestra progresión del grado de la afección parenquimática en las radiografías subsecuentes (imagen b y c), en donde no sólo se observa una consolidación del LSD sino también del lóbulo medio (LM) y lóbulo inferior izquierdo (LII).

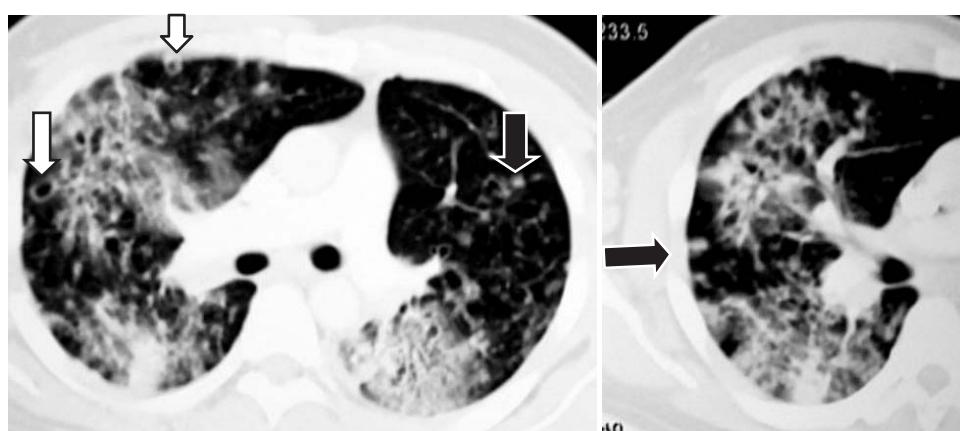


Figura 2. Corte tomográfico en el cual se corrobora la imagen de consolidación parenquimática en múltiples áreas del pulmón, pero claramente se puede identificar la presencia de múltiples nódulos (flechas negras) y muchos de ellos cavitados (flechas blancas), lesiones muy características de la papilomatosis respiratoria.

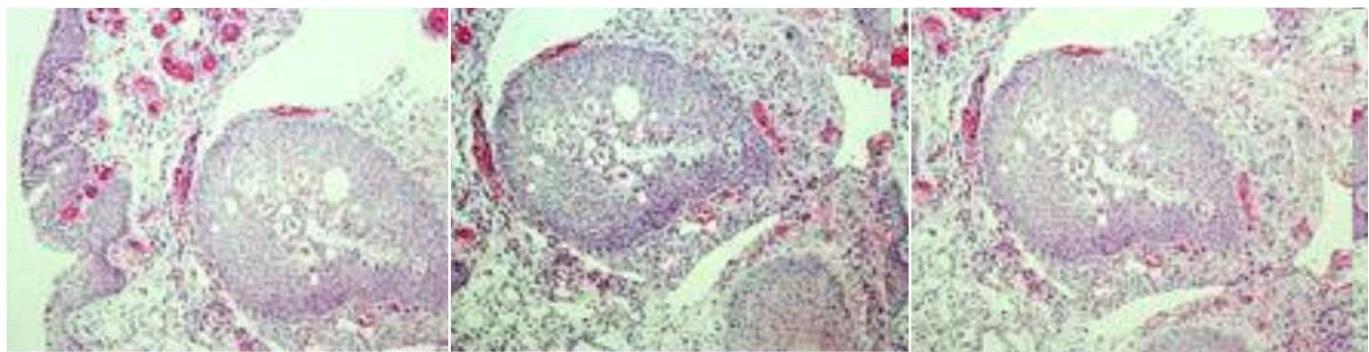


Figura histopatológica 3. Microfotografía secuencial de papilomas revestidos por epitelio escamoso, con pronunciadas papilas que invaginan hacia el estroma, rodeados por neutrófilos y neoformación vascular HE5X.

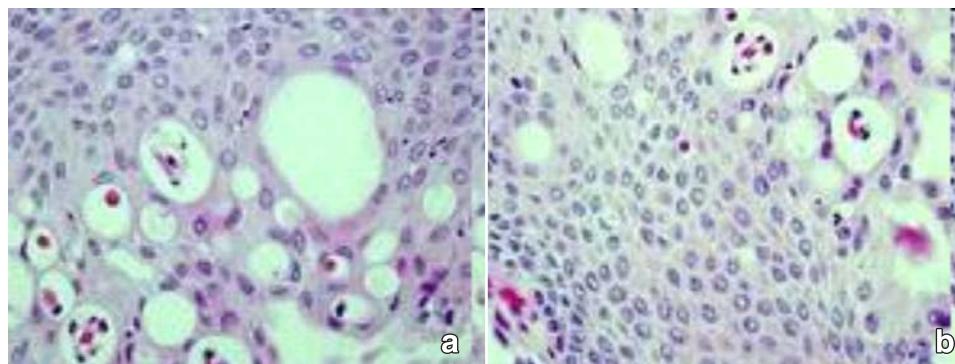


Figura histopatológica 4. Imagen 4a es una microfotografía del epitelio plano estratificado en donde se observan coilocitos HE40X, en la imagen 4b se observan los coilocitos de citoplasma contraído con núcleos atípicos HE40X.

del 46%, y un volumen residual (VR) del 63%. En el intercambio gaseoso la difusión de monóxido de carbono (DLCO) fue de 44%, mostrando en la caminata de 6 minutos: saturación de oxígeno (SpO_2) en reposo del 87% cayendo a los 6 minutos al 68%, con una distancia recorrida de sólo 75 m. Con gasometría (GA) en reposo: pH 7.42, presión arterial de oxígeno (PaO_2) de 46 mmHg, y una presión arterial de bióxido de carbono (PaCO_2) de 29 mmHg, HCO_3 19 mmHg, SpO_2 : 85%, mejorando con oxígeno suplementario con una fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) del 28% mostrando su GA PaO_2 de 55 mmHg, PaCO_2 de 23 mmHg, y SpO_2 del 92%.

Con los datos anteriores se emitió el diagnóstico de **papilomatosis escamosa pulmonar**, por lo que se inició tratamiento a base de cidofovir 330 mg en infusión intravenosa cada 2 semanas y la segunda dosis se administró intralesional a través de FBC. Así mismo, el paciente se encontró con oxígeno suplementario en forma continua a 2 litros/minuto.

INTRODUCCIÓN

Los virus del papiloma humano (VPH) causan enfermedad solamente en seres humanos, infectan tejidos epiteliales de la piel y de las membranas mucosas. Las manifestaciones clínicas ocurren como enfermedad cutánea, enfermedad ano-genital, y otros tipos de enfermedad, incluyendo la papilomatosis respiratoria e hiperplasia epitelial focal de la cavidad oral. La infección puede ser clínica o subclínica.

La papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) es una enfermedad causada por el *VPH6* y el *VPH11*, y se asocia con lesiones exofíticas de la vía aérea. Aunque es una enfermedad benigna, la PRR tiene consecuencias potencialmente graves debido a su involucro de la vía aérea y al riesgo de conversión a malignidad.¹

La PRR es la neoplasia benigna más común de la laringe y la segunda causa más frecuente de disfonía en niños. Esta enfermedad es difícil de tratar debido a su tendencia a la recurrencia y a diseminarse a través del tracto respiratorio. Aunque afecta más frecuentemente la laringe, también puede diseminarse a la tráquea o a los pulmones, e incluso al tracto digestivo.

La enfermedad se relaciona con más frecuencia con la exposición ororrespiratoria durante el nacimiento por vía vaginal, manifestando los síntomas generalmente en la infancia (6 meses de edad a 10 años), pero también puede iniciarse en la edad adulta y generalmente se con-

sidera como una enfermedad de transmisión sexual, secundaria al contacto oral-genital.

Se reconocen dos formas distintas: una juvenil o agresiva y otra del adulto o menos agresiva. La forma agresiva también puede ocurrir en adultos.

La PRR se manifiesta con signos y síntomas de obstrucción de las vías respiratorias superiores, incluyendo disfonía, estridor, y disnea. El curso de esta enfermedad es variable; algunos pacientes tienen remisión espontánea y otros tienen crecimiento papilomatoso agresivo, requiriendo múltiples procedimientos quirúrgicos por muchos años.

La PRR se diagnostica entre los 2 y 4 años de edad, con un retraso en el diagnóstico a partir del inicio de los síntomas de 1 año en promedio. En Estados Unidos (EU) se ha estimado que anualmente ocurren entre 1,500 y 2,500 casos nuevos de PRR de inicio en la infancia, con una incidencia de 4.3 casos por 100,000 niños.

El curso clínico es impredecible, con posible transformación maligna en papilomatosis invasiva crónica.²⁻⁵

ETIOLOGÍA

Virus del papiloma humano

Actualmente, con el uso de pruebas virales, el DNA del *VPH* se ha identificado en cada lesión de papiloma estudiado. Se han identificado al menos 90 tipos diferentes de *VPH* y se designan por números. Los tipos más comunes identificados en la vía aérea son *VPH6* y *VPH11*, los mismos que son responsables de verrugas genitales y del condiloma cervical. Los niños infectados con *VPH11* generalmente tienen una obstrucción más severa al inicio de la enfermedad y mayor necesidad de traqueotomía.

Está bien establecida la asociación entre la infección cervical por *VPH* en la madre y la incidencia de PRR. El DNA viral se ha detectado en áreas de «mucosa aparentemente normal» adyacente a las lesiones por papiloma, sugiriendo una posible explicación de la recurrencia de la enfermedad posterior a la resección quirúrgica. La PRR de inicio en el adulto puede reflejar reactivación del virus presente desde el nacimiento o una infección adquirida en la adolescencia o en la vida adulta.

La universalidad del *VPH* en el tracto genital revela que es como cualquiera de las otras enfermedades transmitidas sexualmente en humanos. Pueden manifestarse como condiloma acuminado incluyendo cérvix, vulva, otros sitios ano-genitales en mujeres o en el pene de la pareja. El *VPH* se ha encontrado presente en el tracto genital de al menos 25% de todas las mujeres de edad reproductiva. La incidencia de infecciones por *VPH* en mujeres jóvenes sexualmente activas es mayor, con

una incidencia acumulativa de 43% en un periodo de 36 meses. La infección por *VPH* clínicamente aparente se ha notado en un 1.5 a 5% de mujeres embarazadas en los EU.⁶⁻⁸

HISTOLOGÍA

Histológicamente la PRR aparece como una masa pediculada con proyecciones parecidas a dedos de epitelio escamoso estratificado no queratinizado, sobre una base de estroma de tejido conectivo altamente vascularizado. La capa basal puede ser normal o hiperplásica y las figuras mitóticas generalmente están limitadas a esta capa. La diferenciación celular es anormal, con expresión alterada y producción de queratinas. El grado de atípia puede ser un signo de tendencia premaligna.

Las lesiones de la PRR ocurren más frecuentes en sitios anatómicos en los cuales el epitelio escamoso y ciliado está yuxtapuesto. Los sitios más comunes son el vestíbulo, la superficie de la nasofaringe, el paladar blando, la línea media de la superficie laríngea, la epiglottis, los márgenes superiores e inferiores del ventrículo, por debajo de las cuerdas vocales, la carina y ramas bronquiales. En pacientes traqueostomizados, las lesiones pueden encontrarse en el estoma y en la tráquea media torácica, áreas que pueden ser consideradas como uniones escomociliares iatrogénicas.

Las lesiones papilomatosas pueden ser sésiles o pediculadas y además pueden ser lesiones exofíticas irregulares. Típicamente, las lesiones son rosadas a blancas. La implantación iatrogénica del papiloma debe prevenirse para evitar lesión al epitelio ciliado o escamoso sano adyacente a las áreas del papiloma. El epitelio ciliado experimenta metaplasia escamosa cuando se expone a trauma repetido y es reemplazado por epitelio no ciliado que crea una unión escamociliar iatrogénica. Esto también explicaría la observación que la PRR florece en presencia de reflujo gastroesofágico no controlado.^{9,10}

EPIDEMIOLOGÍA

La PRR puede afectar a personas de cualquier edad. La enfermedad inicia en la infancia (antes de los 12 años de edad), más común entre los 2 - 4 años de edad.

La PRR del adulto tiene su pico entre los 20 - 40 años de edad y tiene una leve predilección en hombres. Aunque la distribución entre hombres y mujeres es aproximadamente igual.

La PRR de inicio en la infancia es más común y más agresiva que su contraparte en adultos.

La mitad de los adultos con PRR han requerido menos de 5 procedimientos durante toda su vida comparada con menos del 25% de los niños.

Aproximadamente en los niños y adultos (17%, 19% respectivamente) tienen PRR agresiva (definida como la necesidad de más de 40 operaciones en toda su vida).

La verdadera incidencia y prevalencia de PRR es incierta.¹

TRANSMISIÓN

El mecanismo preciso de transmisión de *VPH* permanece poco claro. Varios estudios han ligado la PRR de inicio en la infancia, con madres con infecciones genitales por *VPH*. Mientras que la evidencia circunstancial sugiere que la enfermedad del adulto puede ser asociada con contacto orogenital.

Los estudios retrospectivos y prospectivos recientes han confirmado que el *VPH* puede ser adquirido por transmisión vertical de madre a hijo. Además, se ha encontrado que pacientes con PRR de inicio en la infancia fueron del primer nacimiento por parto vaginal. La hipótesis consiste en que las madres primigestas son más propensas a tener un parto más prolongado y que la exposición prolongada al virus lleva a un mayor riesgo de infección en el primer niño.

También se sugiere que las lesiones genitales por *VPH* recién adquiridas son más propensas a los virus que las lesiones de muchos años, esto explicaría la mayor incidencia de la enfermedad papilomatosa observada en los niños de madres jóvenes y de bajo nivel socioeconómico, mismo grupo que es más propenso a adquirir enfermedades de transmisión sexual, como *VPH*.

A pesar de la aparente asociación entre condilomas maternos y el desarrollo de la PRR, de los niños expuestos a verrugas genitales al nacer pocos desarrollan la enfermedad, el porqué no está bien entendido.

El mecanismo más asociado a la transmisión del *VPH* materno-fetal es a través de contacto directo en el canal de parto, esto podría explicarse de que muchos niños que desarrollan las lesiones de la PRR se adquieren vaginalmente de madres con una historia de condilomas genitales.

Aunque el *VPH* puede ser obtenido de las secreciones nasofaríngeas en el 30% de los niños expuestos al *VPH* en el canal de parto, el número de infantes esperados para manifestar PRR, es sólo una pequeña fracción de este porcentaje.

Existen otros factores importantes al desarrollo de la PRR como la inmunidad del paciente, sincronización, duración y volumen de exposición al virus y trauma local. Aunque la cesárea se utiliza para reducir el riesgo de transmisión de la enfermedad, este procedimiento se asocia con una alta morbi-mortalidad para la madre y mucho mayor costo económico que el parto vaginal.

Se estima que el riesgo de que un niño contraiga la enfermedad de una madre quien tuvo una lesión condi-

lomatosa activa y tuvo parto vaginal es alrededor de 1 en 400. Las características que diferencian a este único niño de los otros 399 son inciertas. Con estas observaciones, existe evidencia insuficiente para apoyar el parto por cesárea en todas las mujeres embarazadas con condilomas.^{4,10-12}

TRATAMIENTO

La PRR comúnmente se trata con crioterapia endoscópica o por cirugía láser. Debido a la naturaleza de recurrencia de esta enfermedad (y la necesidad de tratamiento recurrente) se han explorado numerosas terapias alternativas.^{11,13}

En un estudio prospectivo aleatorizado, utilizaron la terapia fotodinámica con dihematoporfirinether (DHE) y se encontró que disminuye el rango de crecimiento del papiloma, comparado con los tratamientos convencionales. Otro reporte describió un caso en el cual la papilomatosis laríngea con involucro pulmonar respondió al tratamiento con cidofovir intravenoso, seguido por una combinación de cidofovir iv e interferón alfa subcutáneo.¹⁴

En los estudios con terapia con cidofovir intralesional se concluyó que es un tratamiento efectivo y benéfico tanto para niños como para adultos, por lo que se considera una opción importante en el tratamiento de la PRR. La administración de cidofovir intralesional no produce toxicidad sistémica o efectos secundarios locales. Cada sitio anatómico de la laringe puede ser inyectado sin causar cicatriz o fibrosis.

El tratamiento combinado de cidofovir intralesional y la escisión de la lesión mejora los resultados. Esta terapéutica puede considerarse en pacientes con obstrucción de la vía aérea o en casos de respuesta insuficiente con cidofovir.

La respuesta al cidofovir parece depender de la localización del papiloma, la mejor respuesta se ha observado en los espacios glóticos y supraglóticos.

Se sugiere que se establezcan los intervalos uniformes entre las inyecciones para obtener una mayor eficacia, por lo que es necesario realizar un estudio multicéntrico para esta valoración.¹⁵⁻²³

PREVENCIÓN

La reciente disponibilidad de una preparación de vacuna para la prevención de infecciones por *VPH* 6, 11, 16 y 18 del tracto genital ha modificado dramáticamente el acercamiento a la prevención de la infección por el *VPH*.

Los reportes de papilomatosis neonatal sugieren que, al menos en algunos casos, el desarrollo de la enfermedad puede ocurrir *in útero*, mientras que la cesárea todavía no previene el desarrollo de enfermedad por papiloma

en todos los casos, por lo tanto necesitamos un mejor entendimiento de los factores de riesgo asociados con PRR antes de valorar totalmente la eficacia de la cesárea en la prevención de la enfermedad.

Aún está poco claro si los condones ayudan en la prevención de la transmisión de infección genital por *VPH*, además, parece que esta transmisión puede ocurrir manualmente durante el sexo no vaginal, del escroto a la vulva (y de ahí a la vagina y al cérvix) en el exterior del condón.

El espermicida nonoxinol 9 no es activo contra *VPH*, pero detergentes tales como el sulfato dodecil sódico (SDS) inactiva al *VPH*, además puede utilizarse una combinación de espermicida/sds como prevención de transmisión de *VPH*.^{11,21-23}

El Papanicolaou sólo es una herramienta de escrutinio para la prevención del cáncer asociado a este tipo de virus.¹²

REFERENCIAS

1. Derkay CS. Recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 2001; 111: 57-69.
2. Derkay CS. Task force on recurrent respiratory papillomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121: 1386-1391.
3. Kashima H, Shah F, Lyles A, et al. Factors in juvenile-onset and adult onset recurrent respiratory papillomas. *Laryngoscope* 1992; 102: 9-13.
4. Shah KV, Stern WF, Shaf PK, Bishai D, Kashima H. Risk factors for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis.
5. Armstrong LR, Derkay CS, Reeves WC. Initial results from the National Registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125: 743-748.
6. Rimell FL, Shoemaker DL, Pou AM, Jordan JA, Post CJ, Ehrlich GD. Pediatric respiratory papillomatosis: prognostic role of viral subtyping and cofactors. *Laryngoscope* 1997; 107: 915-918.
7. Rihkaren H, Aaltonen LM, Syrnanen SM. Human papilloma virus in laryngeal papillomas and in adjacent normal epithelium. *Clin Otolaryngol* 1993; 18: 470-474.
8. Bennett RS, Powell KR. Human papillomavirus: association between laryngeal papillomas and genital warts. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 229-232.
9. Von Krogh G, Lacey CJ, Gross G, et al. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Transm Infect* 2000; 76: 162.
10. Sonnex C. Human papillomavirus infection with particular reference to genital disease. *J Clin Pathol* 1998; 51: 643.
11. Bonnez W, Reichman RC. Papillomaviruses. In: *Principles and practice of infectious diseases*. 5th ed. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds). Churchill Livingston, Philadelphia 2000: 1630.
12. Kosko JR, Derkay CS. Role of cesarean section in prevention of recurrent respiratory papillomatosis—is there one? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1996; 35: 31.
13. Shikowitz MJ, Abramson AL, Freeman K, et al. Efficacy of DHE photodynamic therapy for respiratory papillomatosis: immediate and long-term results. *Laryngoscope* 1998; 108: 962.
14. Dancey DR, Chamberlain DW, Krajden M, et al. Successful treatment of juvenile laryngeal papillomatosis-related multicystic lung disease with cidofovir: case report and review of the literature. *Chest* 2000; 118: 1210.
15. Bernard HU. Established and potential strategies against papillomavirus infections. *J Antimicrobial Chemotherapy* 2004; 53: 137-139.
16. Chhetri DK, Shapiro NL. A scheduled protocol for the treatment of juvenile recurrent respiratory papillomatosis with intralesional cidofovir. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 1081-1085.
17. Naiman A, Ceruse P. Intralesional cidofovir and surgical excision for laryngeal papillomatosis. *Laryngoscope* 2003; 113: 2174-2181.
18. Van Valckenborgh. Systemic cidofovir in papillomatosis. *Clin Infect Dis* 2001; 32(3): E62-4.
19. Armbruster C. Successful treatment of severe respiratory papillomatosis with intravenous cidofovir and interferon alpha-2b. *Eur Respir J* 2001; 17(4): 830-1.
20. Dedo HH. CO(2) laser treatment in 244 patients with respiratory papillomas. *Laryngoscope* 2001; 119(9): 1639-44.
21. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 218.
22. Sedlacek TV. Advances in the diagnosis and treatment of human papillomavirus infections. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42: 206.
23. Auborn KJ, Carter TH. Treatment of human papillomavirus gynecologic infections. *Clin Lab Med* 2000; 20: 407.