

Conjuntivitis por VPH coexistiendo con papilomas múltiples palpebrales

Gabriel González-Almaraz, Ma. A. Araceli Pineda-Cárdenas

RESUMEN

Se presenta un caso de conjuntivitis aguda y crónica por virus del papiloma humano asociado a múltiples papilomas palpebrales y verrugas planas, el cual fue tratado con tobramicina y cloranfenicol, lo que produjo dermatitis atópica muy severa con edema palpebral, descamación y presencia de estrías sangrantes, prurito intenso y enrojecimiento conjuntival con quemosis que le confería aspecto succulento. Se realizó citología conjuntival y, establecido el diagnóstico, se manejó con corticoides locales (fluometolona) en ungüento y ketotifeno oftálmico en colirio, lavado ocular, acyclovir en ungüento y cimetidina 800 mg diariamente por tres meses. Unas verrugas faciales se trataron con una combinación de ácido salicílico y ácido láctico y 5-fluor-uracilo en ungüento. Se analizan los aspectos más sobresalientes y su relación con el carcinoma escamoso.

Palabras clave: Virus del papiloma humano, oncología, oftalmología, dermatología.

SUMMARY

A case of acute and chronic conjunctivitis with multiple papillomas and flat warts due to Human Papilloma Virus (HPV) is presented. The patient was initially treated without response with tobramycin and chloranfenicol. Later on the patient developed severe atopic blepharitis, characterized by chemosis, scaled and fissured blepharitis and intense conjunctiva congestion. A conjunctival exfoliative cytology was performed. The diagnosis of viral conjunctivitis presumably by HPV was established. Treatment with fluometholone, local ketotiphen, ophthalmic acyclovir ointment and cimethidine at doses of 800 mg daily were recommended. The flat warts were treated with a combination of salicylic acid, lactic acid and 5-fluor-uracyle. The most relevant aspects of the case and the relationship with squamous cell carcinoma are discussed.

Key words: Human papilloma virus, oncology, ophthalmology, dermatology.

INTRODUCCIÓN

Los procesos inflamatorios de la conjuntiva pueden tener muchas causas (1) que incluyen las producidas por parásitos, y las debidas a respuesta inmune y agentes fisicoquímicos. Dentro de las causas poco frecuentes, pero que representan un reto para el diagnóstico, tratamiento y control, son las conjuntivitis producidas por virus. Las conjuntivitis virales, en orden de frecuencia, son producidas por: Adenovirus (2), virus del herpes simplex (3), virus del papiloma humano (4-6), molusco contagioso, virus de inclusión citomegálica (7) y las asociadas con las enfermedades virales exantemáticas (varicela, sarampión, rubéola y

muy rara vez por virus Coxsackie). El objetivo de esta publicación es dar a conocer un caso muy demostrativo de conjuntivitis por virus del papiloma humano asociado con papilomas virales palpebrales y discutir muy brevemente los aspectos más sobresalientes del tema.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente del sexo masculino de 54 años de edad, quien presentó desde hace 7 u 8 años neoformaciones cutáneas, semiesféricas y confluentes. Algunas más pálidas que la epidermis vecina y otras muy pigmentadas, se extendieron en párpados superior e inferior de ambos ojos. Refiere el paciente que cursaron con prurito y, en los últimos años, se han extendido a mejillas, cuello y axilas. En las últimas dos



Fig. 1. Papilomas múltiples palpebrales y periorbitarios en paciente quien desarrolló blefaroconjuntivitis atópica severa medicamentosa y conjuntivitis severa de etiología viral (VPH).

semanas se asociaron a enrojecimiento ocular severo con intenso prurito, por lo que acudió con oftalmólogo quien le prescribió un ungüento no precisado y colirios de tobramicina y cloranfenicol, con lo cual se exacerbó el cuadro y apareció eritema en ambos párpados; el prurito se hizo muy acentuado y la piel adquirió coloración rojo violácea y descamación. La conjuntiva se enrojeció, apareció secreción mucopurulenta, fotofobia y dolor por lo que acudió a realizarse estudio de citología conjuntival (fig. 1). El paciente, con el diagnóstico establecido, recibió tratamiento con acyclovir en ungüento oftálmico y fluometolona local en ambos párpados cada 3 horas, asociado con lavado ocular. La conjuntivitis cedió en una semana y la dermatitis atópica cedió en 48 horas. El tratamiento se continuó por una semana más y se sugirió se realizara tratamiento con criocoagulación, pero el paciente desistió del tratamiento por razones económicas. Se prescribió entonces cimetidina, 800 mg todos los días por tres meses. Hasta el momento actual se encuentra controlada la conjuntivitis pero persisten las neoformaciones cutáneas (fig. 2). No obstante, las grandes han disminuido de tamaño y las pequeñas han desaparecido. Se continuó con pinceladas de queratolítico (Duofilm®).



Fig. 2. Papilomas palpebrales, cuadro atópico resuelto con el tratamiento.

Hallazgos citopatológicos

Se identificó abundante exudado inflamatorio agudo y crónico con numerosos eosinófilos, linfocitos y células plasmáticas. Las células epiteliales muestran intensa coilocitosis, algunas de ellas con cuerpos elementales de inclusión. El diagnóstico fue de conjuntivitis aguda y crónica severa de etiología viral, probablemente por VPH con intensa coilocitosis y muy intensa respuesta inmune humoral atópica (hipersensibilidad tipo I, anafilactoide).

DISCUSIÓN

El caso que nos ocupa tiene algunas peculiaridades que creamos oportuno analizar:

1. El diagnóstico no se estableció en un principio, pues se subestimaron los papilomas palpebrales que eran muy conspicuos, no obstante es indispensable hacer el diagnóstico diferencial con los siringomas múltiples y los tricoepiteliomas. El cuadro conjuntival se consideró infeccioso bacteriano pues se prescribieron dos antibióticos (cloranfenicol y tobramicina), uno de ellos desencadenó la

dermatitis atópica medicamentosa, la cual complicó el cuadro conjuntival agregándose el proceso atópico por el depósito de inmunoglobulinas y la activación del complemento, activándose los factores anafilactoides C3b y C5b. Por supuesto, no hubo mejoría, por lo que el paciente acudió por decisión propia a solicitar estudio citopatológico. El estudio reveló conjuntivitis aguda y crónica de etiología viral (VPH) con intensa respuesta inmune humoral anafilactoide (hipersensibilidad tipo I, atopia). Por lo anterior, se estableció tratamiento con corticoides fluorados locales y ketotifeno en colirio. Controlado el proceso atópico, se prescribió ungüento oftálmico de acyclovir 5 veces al día, al mismo tiempo que se prescribió cimetidina a dosis de 800 mg diarios por 3 meses, ante la negativa a la propuesta de enviarlo a extirpación de las lesiones cutáneas. El paciente continuó con el tratamiento notándose disminución de las dimensiones y número de las lesiones (especialmente las verrugas planas).

2. No se realizó estudio citológico ni bacteriológico por lo cual el diagnóstico pasó inadvertido. El diagnóstico de primera intención por medio de los estudios paraclinicos puede resultar menos costoso y menos perjudicial que establecer tratamientos de prueba, que pueden entorpecer la evolución natural del padecimiento. Los papilomas pueden afectar la conjuntiva bulbar (fig. 3), tarsal (fig. 4), la piel y el borde libre de los párpados (fig. 5) donde con frecuencia se asocian con hiperqueratosis.

Desde el punto de vista citopatológico, el diagnóstico de la alteración viral se caracteriza por:

1. Discariosis, cambios nucleares en sus dimensiones, apetencia tintorial, formas sinsiciales y presencia de cuerpos elementales de inclusión intranuclear. Los cambios nucleares obedecen a que estos virus son ADN-virus.
2. Alteraciones citoplasmáticas con dilatación de los sistemas citocisternales incluyendo el complejo de Golgi, por lo que la vacuolización citoplasmática es muy común, pu-



Fig. 3. Papilomas en conjuntiva bulbar en forma de placas exuberantes.



Fig. 4. Papiloma en borde libre palpebral superior y conjuntiva tarsal.



Fig. 5. Papiloma en la porción cutánea del párpado superior.

diéndose identificar cuerpos elementales de inclusión, algunos anfófilos y otros menos basófilos. El conjunto de estas alteraciones da origen al fenómeno denominado coilocitosis, que si bien es cierto, no es patognomónico, sí es muy característico y ha dado pie a un artículo muy interesante referente a la historia de una célula (8). Cuando se extirpan las neoformaciones, el cuadro se caracteriza por la formación de papilomas (fig. 6), los cuales son neoformaciones epiteliales revestidas por un epitelio escamoso no queratinizado que, en ocasiones, presenta células mucoproductoras con abundante moco en el citoplasma que les ha llevado a recibir la designación de papilomas adenoescamosos (fig. 7). Los papilomas palpebrales cutáneos o del borde libre están revestidos por un epitelio plano estratificado queratinizado con paraqueratosis y, en ocasiones, hiperqueratosis (fig. 8), acantosis y presencia de intensa coilocitosis con cuerpos elementales de inclusión intranuclear e intracitoplasmáticos (fig. 9). El eje conectivo vascular tiene, en ocasiones, infiltrados linfocitarios con escasa migración epitelial y

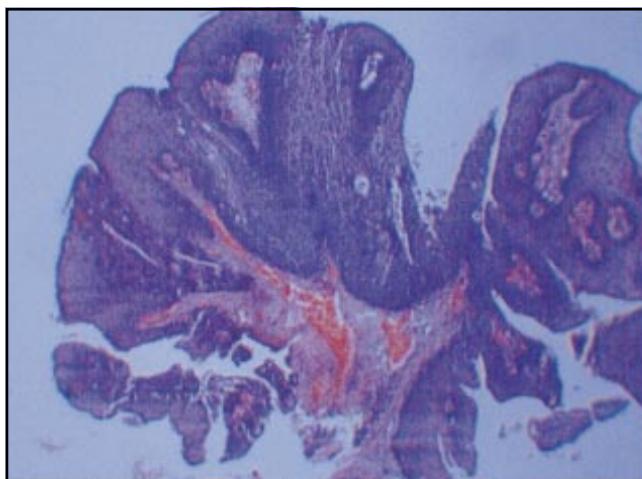


Fig. 6. Papiloma conjuntival. Se observa el epitelio plano estratificado no queratinizado de revestimiento y ejes conectivos vasculares.

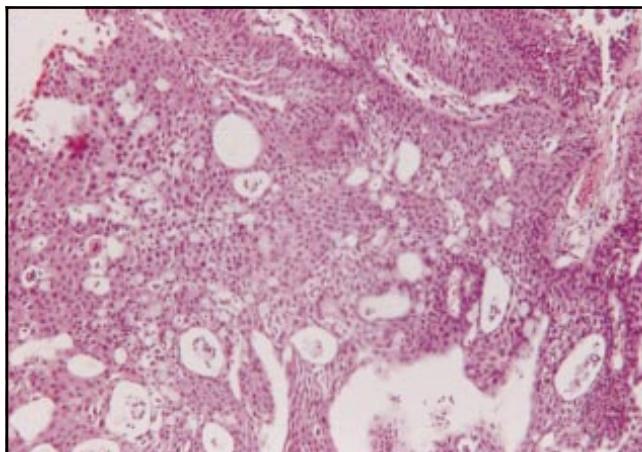


Fig. 7. Papilomas de la conjuntiva tarsal con abundantes células mucoproducadoras (papilomas adenoescamosos). T. H-E, 60 x (arriba) y 125 X (abajo).

pueden observarse células de Langhans (fig. 9). Cuando los papilomas se asientan en la conjuntiva, el epitelio de revestimiento sólo difiere en que carece de queratinización. Por supuesto, las conjuntivitis por VPH no son muy

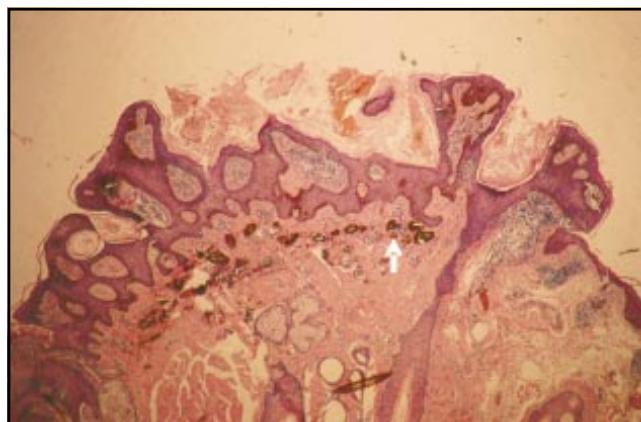


Fig. 8. Papiloma de borde libre de párpado con hiperqueratosis y abundantes melanófagos (flecha) en la dermis e intensa respuesta linfoplasmocitaria. T. H-E, 125 X.

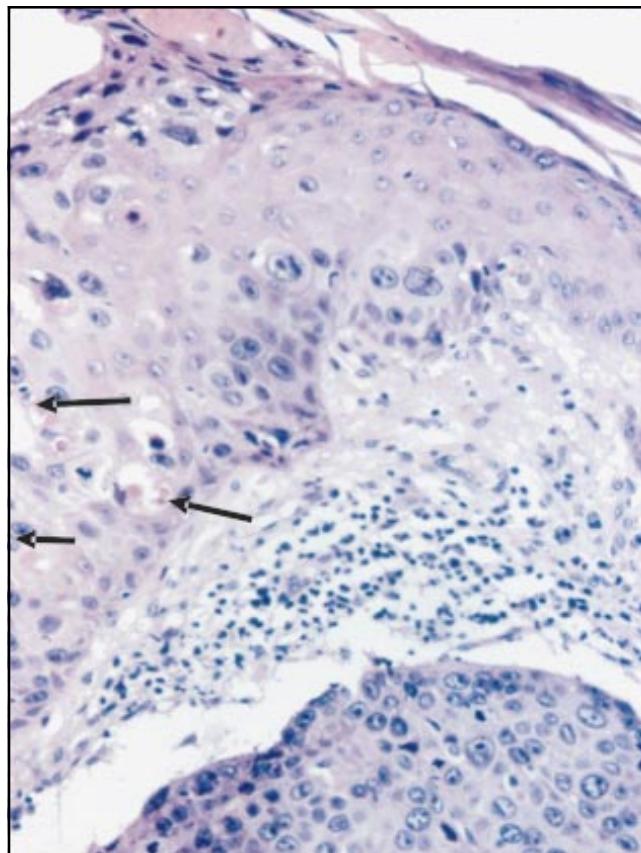


Fig. 9. Papiloma de conjuntiva bulbar con abundantes cuerpos elementales de inclusión (flechas), coilocosis, discariosis y respuesta linfoplasmocitaria en el estroma. T. H-E, 450 X.

frecuentes, pero ante la presencia de papilomas en borde libre palpebral, en conjuntiva o en párpados, debe sospecharse la posibilidad de autocontagio conjuntival. No obstante que el dermatólogo está muy familiarizado con los papilomas virales, consideramos justificado un breve análisis general de las infecciones por el virus del papiloma humano, especialmente por su potencialidad cancerígena a través de los v-oncogenes (9).

Las infecciones por virus del papiloma humano (VPH) representan una enfermedad común que en la actualidad representa un problema de salud pública a nivel mundial al convertirse en una enfermedad de transmisión sexual. No obstante la designación, existen formas en animales descritas recientemente como son los papilomas orales de los perros y las que posiblemente afectan a las tortugas, no obstante que los resultados de los autores son contradictorios (10). Por ser un virus oncogénico, es susceptible de producir neoplasias malignas, además de los papilomas virales. Son virus ADN designados como virus del papiloma humano (VPH), del cual se conocen cuando menos 63 diferentes tipos genéticamente catalogados no obstante que, incluyendo todos, son alrededor de 100. En los cuadros 1 y 2 resumen las principales variedades de virus del papiloma humano y las lesiones que producen. Las lesiones más comunes son las verrugas vulgares de la piel y afectan a cualquier región del cuerpo, aunque con frecuencia se les encuentra en las regiones periorificiales como son los párpados, narinas, ano y vulva, aunque algunas representan un problema especial por sus características regionales como son la verruga plantar, la verruga del paladar y las formas múltiples o generalizadas. La taxonomía de los virus del papiloma humano se muestran en el cuadro 3. No obstante la importancia médica general, en esta revisión nos ocuparemos exclusivamente de las neoformaciones localizadas en párpados y su repercusión conjuntival.

Desde el punto de vista virológico, en forma por demás breve, señalaremos que es un ADN virus que pertenece a la familia *Papovaviridae* y al género *Papillomavirus*. Existen aproximadamente 100 diferentes tipos de VPH. El virus del papiloma humano examinado con el microscopio electrónico de transmisión muestra una estructura poliédrica constituida por 20 superficies triangulares de lados iguales. Su forma es circular y mide 55 nm de ancho. Los virus del papiloma humano, como todos los ADN virus, se multiplican en el interior de las células, pueden ser citopáticos o

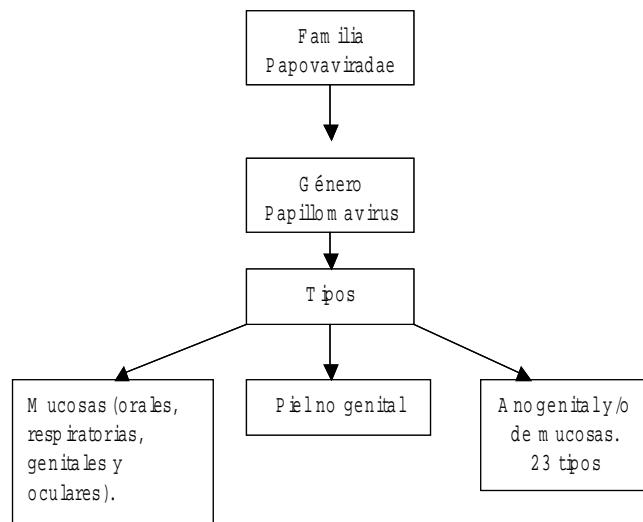
Cuadro 1. Infecciones por virus del papiloma humano. Lesiones en piel no genital

Variedad clínica	Tipo de VPH
Verrugas vulgares no genitales	1, 2, 4, 26, 27, 29, 41, 57, 65
Verruga plantar	1, 2, 4, 63
Verruga plana	3, 10, 27, 28, 38, 41, 49
Verruga del carníceros	1, 2, 3, 4, 7, 10, 28
Verruga en mosaico	2, 27, 57
Carcinoma de células escamosa ungual	16
Epidermodisplasia verruciforme (benigna)	2, 3, 10, 12, 15, 19, 36, 46, 47, 50
Epidermodisplasia verruciforme (maligna o benigna)	5, 8, 9, 10, 14, 17, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 37, 38
Lesiones no verrucosas de la piel	37, 38

Cuadro 2. Infecciones por virus del papiloma humano. Lesiones en mucosa no genital

Papilomatosis respiratoria	
Papilomatosis respiratoria recurrente	6, 11
Carcinoma epidermoide pulmonar	6, 11, 16, 18
Papilomatosis laringea	6, 11, 30
Carcinoma laringeo	16, 18
Papiloma del seno maxilar	57
Carcinoma de células escamosas de los senos paranasales	16, 18
Papilomas conjuntivales	
Carcinoma conjuntival	6, 11

Cuadro 3. Taxonomía de los virus del papiloma humano



bien actuar como oncogénos, pero además el efecto inflamatorio inmune se agrega al daño celular. Específicamente el núcleo sufre cambios que le confieren un aspecto anormal con discariosis, hiperchromatismo y, en el citoplasma, hay intensa vacuolización paranuclear; a este conjunto de alteraciones se le denomina coinocitosis (8). No obstante que los mecanismos finos de cómo se produce el escape de la proliferación celular y que la formación de papilomas o carcinoma epidermoide no están perfectamente esclarecidos, pero se acepta que el huésped habitual son los queratinocitos o células escamosas de las mucosas, la producción de neoformaciones se conoce perfectamente. Se ha postulado que algunos tipos de VPH pueden producir proteínas E5, E6 y E7 que interfieren con otras proteínas que normalmente previenen el crecimiento celular. El crecimiento excesivo es una característica del cáncer. Por ejemplo, el VPH tipo 6 produce una proteína que interfiere con la proteína p53 que previene el crecimiento excesivo y facilita la apoptosis. No obstante, el VPH no causa cáncer por sí mismo, pero otros factores como el tabaco, la exposición al sol (especialmente en áreas expuestas), el uso de anticonceptivos, la deficiencia de folatos, etc., son factores de riesgo. La deficiencia de folatos parece facilitar que el ADN del VPH se traslade a un sitio frágil del cromosoma, lo

que puede facilitar la aparición de anormalidades en la piel. Las formas anogenitales se relacionan con los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 y 69, y estos mismos se han identificado en el cáncer del cervix uterino. De hecho, el riesgo de la presencia de estos tipos con el cáncer es de 95 a 99.7 %, pero de ninguna manera quiere decir que se desarrollará el cáncer. Las mujeres tienden a padecer más de formas anogenitales que el hombre, en una relación de 1 a 1.5.

La segunda categoría de VPH que afecta la piel no genital corresponde a las verrugas planas causadas por los tipos: 3, 10, 27, 28, 38, 41, y 49 y que aparecen principalmente en cara y manos. Las verrugas comunes causadas por VPH corresponden a los tipos: 1, 2, 4, 26, 27, 29, 41, 57 y 65. Estas verrugas pueden ocurrir en cualquier lugar del cuerpo, pero generalmente afectan dedos y manos. Estas verrugas son masas fungantes del color de la piel, rugosas, y tienen poca cicatrización. Estas verrugas pueden diseminarse a otras partes del cuerpo cuando la persona se toca. Las verrugas planas son causadas por los tipos VPH 3, 10, 27, 28, 38, 41 y 49. Estas verrugas, a diferencia de lo que sucede en áreas anogenitales, ocasionalmente ocurren en pequeños grupos en la cara y manos y generalmente son de menos de 5 mm de diámetro. Estas verrugas persisten durante varios años y, aunque algunas veces desaparecen en varias semanas, se acompañan de comezón y enrojecimiento de las áreas afectadas. Los virus del papiloma humano de los tipos 6 al 11 causan papilomas y verrugas en narinas, boca, laringe y conjuntiva. Se conoce, además, que el tipo VPH-16 puede causar carcinoma de conjuntiva. Los papilomas en el territorio oftalmológico pueden afectar el borde libre palpebral con compromiso mucocutáneo o directamente a la conjuntiva tarsal y/o bulbar. Los papilomas pueden ser aislados o bien formar placas exuberantes. El epitelio generalmente es de tipo escamoso, no obstante, en algunos casos, pueden identificarse células mucoproducadoras o formar parte en la constitución de la neoformación lo que le confiere la aceptación de papiloma mucoescamoso.

Los métodos diagnósticos pueden ser la citología exfoliativa, tratándose de mucosas, identificando la coilocitosis y las atipias nucleares producto de la discariosis y otros efectos citopáticos virales. En las lesiones cutáneas el diagnóstico se corrobora con biopsia. No obstante, la citología puede realizarse con un método fehaciente como es la citoinmunoquímica incubando los frotis con el anticuerpo específico de conejo anti VPH. Esta prueba es indiscutiblemente específica y también se puede aplicar en los cortes histológicos de los papilomas. En nuestra opinión, debería hacerse además en los casos de carcinoma intraepitelial o invasor de la conjuntiva para definir la incidencia del virus en el carcinoma. Otras pruebas son la inmunofluorescencia, en especial con el método de FITC, aunque este procedimiento requiere un equipo más caro y un procedimiento más elaborado. Nosotros preferimos el empleo de la inmunohistoquímica con peroxidásas (PAP-anti VPH) o con fosfatasa alcalina. Otros procedimientos son detectar el ADN viral por medio de la reacción de

polimerización en cadena (PCR) y la carga viral; las técnicas de ELISA, en nuestra opinión, son obsoletas. Tratándose de las infecciones genitales, la citología exfoliativa y la colposcopia seguida por la biopsia son los procedimientos de elección y se ven ampliamente complementados con las técnicas de inmunohistoquímica. Sólo es conveniente señalar que la coilocitosis del VPH puede confundirse con otras discariosis por infecciones virales como son VHS (11-13), Adenovirus y aun con las alteraciones citopáticas por *Chlamydia sp.* Cuando existe duda, el empleo del PAP-anti VPH es definitivo.

El control de esta enfermedad infecciosa es, por supuesto, evitar en lo posible las infecciones, especialmente aquellas de transmisión sexual y los contagios directos. No obstante, es importante recordar que estas infecciones representan un enorme riesgo por su posible evolución a neoplasias malignas. Se sabe que un número de casos (20 a 30%) curan espontáneamente gracias a la respuesta inmunológica del individuo, pero en un grupo importante de pacientes el curso es subclínico y pueden descubrirse por medio de la citología exfoliativa. Son estos casos los más importantes para lograr el control profiláctico de esta infección, lo que hace inobjetable el tratamiento de estos casos. El tratamiento de las lesiones, aunque no hay una forma específica y uniforme, se puede simplificar en médico y/o quirúrgico.

Tratamiento médico

Los medicamentos pueden considerarse en los siguientes grupos: 1. modificadores de la respuesta inmune; 2. agentes citotóxicos y 3. antivirales. No obstante, debemos recordar que en 20 a 30% de los casos pueden desaparecer sin tratamiento; la explicación factible es la respuesta inmune natural.

Medicamentos que modifican la respuesta inmune: Actúan incrementando la respuesta inmune, es decir, son inmunoestimulantes. Se emplean fundamentalmente en los papilomas anogenitales, recientemente en la oftalmología y como coadyuvante indispensable en otros procedimientos.

Interferón A. El interferón¹ ha tenido una amplia aplicación en el control de las enfermedades virales y en algunas neoplasias. Puede utilizarse de manera sistémica, aunque los efectos colaterales son muy severos y aun graves, por lo que su manejo debe realizarse por hematólogos y quimioterapeutas. La aplicación local en cantidades mínimas tiene pocos efectos colaterales o carece de ellos, por lo que puede ser utilizado a manera de inyección intralesional, como los papilomas virales. La aplicación en la base de los papilomas con jeringa de insulina se realiza sin aplicación de anestesia local y en poca cantidad (2 o 3 décimas). El interferón generalmente tiene su máximo efecto entre la cuarta y la octava semana, no obstante, en algunos pacien-

¹ Término acuñado por Isaacs y Lindenmann (1957) para designar a una sustancia producida por las células alantoides del pollo cuando son expuestas a los virus atenuados de la influenza y que interfiere en la infección viral.

tes después de 12 a 16 semanas los papilomas no han desaparecido, por lo que se requiere una segunda aplicación si el paciente tiene más de 10 papilomas.

Imiquimod. Otra sustancia empleada en el tratamiento de los papilomas anales y genitales y que pudiera tener efecto palpebral cutáneo, es el imiquimod. El mecanismo de acción es por medio de la estimulación de las citosinas, que producen varias substancias en el organismo que atacan a los virus y destruyen las células cancerosas. El imiquimod (Aldara^R) se presenta como crema. Se aplica en la piel afectada tres veces a la semana (cada tercer día), se remueve fácilmente con el lavado con jabón neutro 6 a 10 horas después de la aplicación, pero no debe emplearse por más de 16 semanas. Generalmente es útil en pacientes refractarios a otros tratamientos.

Dinitro clorobenceno. En 1976, Ferry y col. (14) publicaron el uso exitoso del dinitro clorobenceno (DNCB) en la recurrencia de los papilomas conjuntivales en párpados y saco lagrimal. En 1981, Petrelli y col. (15) publicaron el caso de un paciente con un papiloma recidivante de papiloma escamoso conjuntival tratado con inmunoterapia (DNCB). En algunos tumores puede haber regresión tumoral como resultado de la aplicación intralesional de agentes inmunes como el DNB. No obstante, en los pacientes en los que la aplicación del DNB tiene como resultado la regresión tumoral, hay casos publicados que muestran falta de respuesta al DNB y a la oleoresina de *Rhus* (16), lo que sugiere que dichos métodos deben estar indicados en lesiones pequeñas o lesiones previamente tratadas quirúrgicamente. El DNB es una sustancia inmunoestimulante que se usó en un tiempo para retardar inmunológicamente a los animales de experimentación, pero es muy efectivo para desencadenar la respuesta inmune, por lo que se usa en pinceladas o inyecciones intralesionales, sin embargo, tiene el inconveniente de despertar respuesta inflamatoria severa, lo que imposibilita su uso en pacientes con hipersensibilidad o en regiones delicadas.

Cimetidina. En los últimos años, se ha dado especial importancia al empleo de cimetidina en el tratamiento de los papilomas conjuntivales. En nuestra experiencia, los resultados son muy satisfactorios si se usa asociada al acyclovir local y sistémico, no sólo para los papilomas conjuntivales, sino que los resultados son muy buenos en área genital, uretra y aun en la papilomatosis florida oral.

Agentes citotóxicos. Son sustancias químicas que tienen un efecto queratolítico o citotóxico que daña a las células parasitadas que constituyen los papilomas. Estas sustancias tienen dos presentaciones: soluciones y cremas. Su principal efecto secundario es la irritación y el dolor, por lo que no es posible utilizarlas en mucosas; algunas de estas sustancias se han aplicado en mucosa genital, ocasionando graves daños. Muy brevemente señalaremos las principales sustancias utilizadas en la clínica:

Ácido tricloroacético y otros ácidos. Se emplean en soluciones muy diluidas con la finalidad de evitar quemaduras químicas. Las soluciones más usadas, tanto para fines diagnósticos como terapéuticos, son:

Solución de ácido tricloroacético al 1:500. El ácido tricloroacético se obtiene en forma cristalina que se disuelve rápidamente aun con la humedad ambiental, es altamente corrosivo y debe conservarse en frascos ámbar bien sellados. La solución se hace en agua tridestilada para evitar al máximo las impurezas. Se aplica en forma de pinceladas y las zonas afectadas tienden a adquirir un color blanquecino. Se recomienda su aplicación sólo en piel o mucosas genitales con aplicación previa de anestésico local, protegiendo la piel sana con tela adhesiva impermeable rodeando a las lesiones a pincelar. La queratina y las capas superficiales se coagulan y se desprenden con facilidad; se recomienda no dejar más de 20 minutos el ácido y lavar profusamente retirando la tela adhesiva. Es especialmente útil en los genitales. También se ha utilizado el ácido bicloroacético. No obstante algunos autores recomiendan permitir el efecto hasta por 7 u 8 horas en soluciones más concentradas (80 o 90 %). El ácido salicílico se emplea con las mismas indicaciones que el TCA y BCA, pero por ser muy queratolítico, no se recomienda en mucosas. El ácido sulfúrico a dilución de 1% también se ha propuesto, especialmente en la literatura argentina, pero en nuestra experiencia es muy tóxico para los tejidos y las quemaduras son frecuentes.

Podofilina. Es una resina proveniente de la planta denominada Mayapple, cuyo principio activo es la podophylotoxina que detiene el crecimiento de las células en etapas tempranas. Se maneja en soluciones de 20% y puede ser usada en los papilomas genitales, pero se debe tener cuidado en no aplicar en tejidos sanos. La primera aplicación debe permanecer durante 30 o 40 minutos, removerla con lavado profuso y las siguientes aplicaciones pueden durar hasta 4 horas. La aplicación debe ser una vez por semana hasta que los papilomas desaparecen, por un máximo de 6 semanas. Si no hay respuesta debe emplearse otro método.

5-fluoruracilo (5-FU, Efudix). Es una sustancia antineoplásica en forma de crema, actúa impidiendo la reparación del ADN y ARN, y crea una deficiencia de timidina lo que lleva a la muerte de las células. El 5-FU no está totalmente aprobado para el tratamiento de los papilomas, pero sí es útil para el control de los papilomas genitales. La crema se aplica 1 a 3 veces por semana y puede usarse por 12 semanas, debiendo protegerse la piel sana. La crema seca fácilmente pero debe ser removida después de 3 o 10 horas, según la respuesta de la piel del paciente. No se recomienda el empleo de esta sustancia en mujeres embarazadas, ya que puede absorberse por la piel y ocasionar malformaciones congénitas.

Tratamiento quirúrgico

Este procedimiento consiste en la destrucción o extirpación de los papilomas. Las razones para la selección de la remoción de los papilomas dependen del número de lesiones, de sus dimensiones, su localización y las anormalidades estructurales. Deben valorarse cuidadosamente el costo y beneficio, los efectos colaterales y la posibilidad de

combinar los procedimientos. Los mejores conocidos son la electrofulguración, la cirugía con láser, la quimiocirugía y la criocirugía.

Electrofulguración (electrocirugía). Es el empleo de corriente eléctrica para la destrucción de los papilomas; actúa ocluyendo por cicatrización los vasos sanguíneos. Hay diferentes tipos de electrocirugía. Un tipo consiste en el uso de una aguja que libera una corriente eléctrica; este procedimiento es el más efectivo para los papilomas extragenitales. Otro tipo es por medio de el asa de escisión (LEEP), que consiste en usar un alambre muy delgado unido a un generador para liberar una corriente eléctrica no dolorosa, que se emplea para extirpar o vaporizar el tejido afectado, también se usa para tratar carcinomas intraepiteliales en el cervix uterino, pero no es recomendable en la conjuntiva, aunque puede realizarse en el borde libre palpebral o en la porción cutánea de los párpados. La electrocirugía requiere medicación para evitar las recidivas en el área afectada. La electrocirugía y el láser producen humo, donde se han podido identificar trazas de ADN viral, por lo que debe evitarse su inhalación. No permiten el estudio histopatológico de las lesiones, por lo que no deben emplearse si se sospecha una neoplasia maligna.

Láser-cirugía (17-23). Generalmente se emplea cuando se trata de papilomas que no responden a otros métodos, y no debe ser usada como primera elección para tratar los tumores producidos por VPH. La ventaja de la cirugía con láser es que es totalmente controlable, por lo que puede evitarse la destrucción excesiva de tejidos sanos. Es muy útil en el tratamiento de papilomas vaginales, alrededor de la uretra, en el surco balanoprepucial, borde libre palpebral y aun en carúncula.

Una variante de este procedimiento es la terapia fotodinámica. Este no es un procedimiento nuevo, data desde hace 100 años, pero se ha modificado substancialmente y su aplicación clínica es relativamente reciente. Consiste en emplear sustancias (colorantes, porfirinas, fluoresceína, etc.) que sensibilizan en forma selectiva a las células neoplásicas al efecto de la luz de alta intensidad (24). Se usa generalmente en cánceres endobronquiales, esofágicos o gástricos, en el melanoma de coroides, en lesiones uretrales, etc. Es útil en los carcinomas verrucosos y en lesiones específicas del canalículo lagrimal, la carúncula y el borde palpebral. Requiere cuidados especiales por parte del médico o técnico que manipula el aparato y es indispensable la protección ocular. Como se puede deducir, su aplicación está muy limitada actualmente.

Quimiocirugía. Es un procedimiento híbrido, forma altamente especializada de cirugía que consiste en la remoción de los cánceres de piel, en forma lenta y controlada, posterior a la coagulación química con fenol, ácido tricloacético, etc. Este procedimiento debe utilizarse en condiciones en los que la cirugía debe ser económica en la extirpación de tejidos, como puede ser el carcinoma verrucoso. Este tipo de carcinoma es una variedad de carcinoma epidermoide, frecuente en la boca, vías respiratorias, pene y ocasionalmente en conjuntiva. El procedimiento puede ser usado para

destruir tejidos invadidos por VPH. Esta cirugía tiene el inconveniente de producir cicatrices y no evita la evolución a carcinoma epidermoide. Este tipo de cirugía debe realizarse cuando existe un gran número de papilomas en una zona extensa del cuerpo. La razón es que la cirugía requiere paciencia pues es un procedimiento tardado, equipo especializado y a veces es necesario el empleo de anestesia local.

Criocirugía (25). Procedimiento que consiste en destruir a los papilomas o las neoplasias por congelación, la que produce solidificación del agua intracelular y destrucción celular; es un procedimiento doloroso pero no requiere otro tratamiento local.

Los papilomas se congelan (criocirugía) por medio de la aplicación de nitrógeno líquido, con pincelada de acetona o con gases como el óxido nitroso o el bióxido de carbono con aplicación inicial. Este es un método fácil y efectivo, especialmente útil en los papilomas anogenitales y en la piel. El mecanismo consiste en la solidificación del agua intracelular con la consecuente muerte celular. Se recomienda congelar al menos 5 mm alrededor de la lesión, condición que en el párpado no puede realizarse. Al congelarse la piel o la mucosa se ponen blanquecinas, y si el paciente lo tolera conviene hacer dos aplicaciones. A las 24 horas pueden aparecer ampollas en el área congelada; en ocasiones se requieren de 2 a 4 aplicaciones en un período de 6 a 12 semanas; el 75 u 80% de los pacientes quedan curados. No obstante, cuando las lesiones son múltiples, se requieren varias sesiones de criocirugía en las diferentes regiones afectadas. Este procedimiento no se recomienda en vagina ni en conjuntiva, pues las lesiones profundas no son controlables.

Cavitrón. Es un procedimiento nuevo, que consiste en el empleo de un aspirador quirúrgico ultrasónico cuyas siglas son CUSA. Genera ondas sónicas que producen pequeñas burbujas de vapor en los tejidos. Se emplea para el tratamiento de extensas áreas de papilomas en ano y genitales.

Un aspecto que no podemos pasar por alto, no obstante que es un conocimiento universal, es la característica onco-gena de los virus de este grupo. Aunque se consideran como virus de bajo riesgo, los virus potencialmente cancerígenos son: VPH-6, VPH-11, VPH-16, VPH-18, VPH-31 y el VPH-45. El mecanismo que se propone para explicar esta característica onco-gena es la producción de un grupo de proteínas designadas como E5, E6 y E7, los cuales interfieren con los factores que evitan la proliferación excesiva de las células, es decir interfiere con la p53 y de esta forma permite el crecimiento desmedido de clonas prohibidas que da, como resultado, el cáncer.²

En el territorio oftalmológico no existen, hasta donde hemos podido revisar, publicaciones sobre la relación de los virus del papiloma humano y el carcinoma epibulbar, sin embargo, debemos considerar la posibilidad latente,

² cancerweb@www.graylab.ac.uk. Publicación del Instituto Nacional del Cáncer, Bethesda, My. U.S.A.

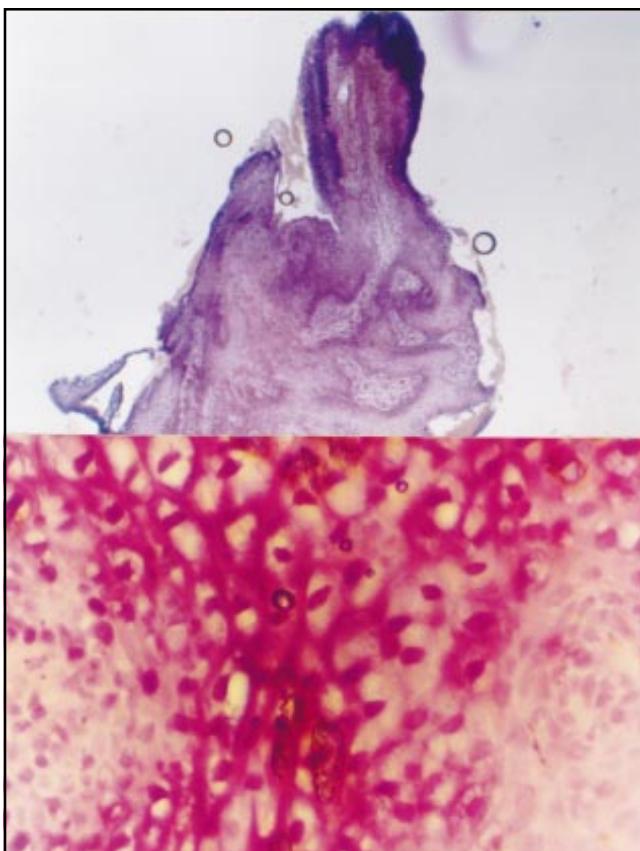


Fig. 10. Papilomas virales incubados con anticuerpos de conejo marcados contra antígenos de VPH, técnica de PAP. No se emplean colorantes, por lo que todo lo rojo denota actividad de Ag-Ac demostrada por la reacción de la preoxidasa-antiperoxidasas y comprobada con la técnica de la fosfatasa alcalina. Arriba 125 X y abajo a 600 X.

especialmente en pacientes jóvenes, quienes pueden tener mayor posibilidad de desarrollar una neoplasia en un futuro cuando se ha padecido papilomas conjuntivales. La identificación es relativamente fácil, pues existen en el mercado anticuerpos de conejo marcado para la realización de las técnicas de PAP-anti VPH, el costo no es excesivamente alto y reúne las características de la afinidad y especificidad inmunológica y bioquímica (fig. 10); también es factible, con fines de investigación, determinar la proteína p53 que permite inferir un alto riesgo en la génesis del cáncer. Aunque existe mucho camino por recorrer, las bases se han dado para continuar la investigación en el complejo problema de los v-oncogenes y su papel en el génesis del cáncer.

REFERENCIAS

1. González-Almaraz G, Pineda-Cárdenas MaAA, Rabinovitz KE, Limón E. Etiología de las Queratoconjuntivitis (estudio comparativo entre una población socioeconómicamente débil y otra de altos ingresos). *Rev Mex Oftalmol*, 1987; 61(3):125-130.
2. González-Almaraz G, Pineda-Cárdenas MaAA. Diagnóstico diferencial de la Queratoconjuntivitis folicular. *Rev Mex Oftalmol*, 1987; 61(59): 233-237.
3. González-Almaraz G, Pineda-Cárdenas Ma.A.A. Mecanismos en la respuesta inmune y oncogénesis de las infecciones por virus del herpes simplex. *Bol Oftalmol*, 2003; 55(201):90-97.
4. Lass JH, Jenson AB, Papale JJ, Albert DM. Papillomavirus in human conjunctival papillomas. *Am J Ophthalmol*, 1983; 95:364-368.
5. Albert DM. The Role of Viruses in the Development of Ocular Tumors. *Ophthalmology*, 1980; 87:1219-1225.
6. Lass JH, Jenson AB, Papale JJ, Albert DM. Papillomavirus in human conjunctival papillomas. *Am J Ophthalmol*, 1983; 95:364-368.
7. Wyhinny GJ, Apple DJ, Guastella FR, Vygantas CM. Adult cytomegalic inclusions retinitis. *Amer J*, 1973; 76(5):773-781.
8. Meisels A. The Story of a Cell. The Geroge N. Papanicolaou Award Lecture. *Acta Cytologica*, 1983; 27 (6):584-596.
9. González-Almaraz G, Pineda-Cárdenas MaAA. Oncogenes en la Oftalmología. *Rev Mex Oftal*, 2004; 78(3):138-144.
10. Matuchima ER, Longato AL, Di Loreto C, Kanamura CT, Sinhorini IL, Gallo, Baptistolle C. Papilomas cutâneos em tartarugas marinhas: um estudo morfológico, ultra-estrutural e imunoistoquímico em espécies brasileiras. *Braz J Vet Res Anim Sci.*, 2001; 38 (2): 12.
11. González-Almaraz G. Diagnóstico Citopatológico de las Queratitis Herpéticas por medio del raspado Corneal. *An Soc Mex Oftal*, 1979; 53(93):102.
12. González-Almaraz G, Prado N, Fonte VA. Queratitis Herpética. Correlación clínico-patológica de 101 casos. *An Soc Mex Oftal*, 1978; 52:159-172.
13. González-Almaraz G y Pineda-Cárdenas MaAA. Inmunopatología de la Queratitis Herpética. *Rev Med Hosp Gral*, 1983; 46:40-45.
14. Ferry AP, Meltzer MA, Taub RN. Immunotherapy with dinitrochlorobenzene (DNCB) for recurrent squamous cell tumor of conjunctiva. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1976; 74:154-171.
15. Petrelli R, Cotlier E, Robins S, Stoessel K. Dinitrochlorobenzene immunotherapy of recurrent squamous papilloma of the conjunctiva. *Ophthalmology*, 1981; 88:1221-1225.
16. Novick NL, Bosniak SL. The failure of immunotherapy with dinitrochlorobenzene and Rhus extract for recurrent conjunctival squamous papillomas. *J Dermatol Surg Oncol*, 1986; 12:602-605.
17. Schachat A, Lliff WJ, Kashima HK. Carbon dioxide laser therapy of recurrent squamous papilloma of the conjunctiva. *Ophthalmic Surg*, 1982; 13:916-918.
18. Healy GB, McGill T, Simpson GT, Strong MS. The use of the carbon dioxide laser in the pediatric airway. *J Pediatr Surg*, 1979; 14:735-740.
19. Sacchini V, Lovo GF, Arioli N y cols.: Carbon dioxide laser in scalp tumor surgery. *Lasers Surg Mad*, 1984; 4:261-269.
20. Mihashi S, Jako GJ, Incze J y cols.: Laser surgery in otolaryngology: interaction of CO₂ laser and soft tissue. *Ann New York Acad Sci*, 1976; 267:262-293.
21. Kaplan I. Current CO₂ laser surgery. *Plast Reconstr Surg*, 1982; 69:552-555.
22. Beckman H, Fuller TA, Boyman R y cols.: Carbon dioxide laser surgery of the eye and adnexa. *Ophthalmology*, 1980; 87:990-1000.
23. Manyak MJ, Russo A, Smith PD, Glatstein E. Photodynamic Therapy. *J. Clin. Oncol*, 1988; 6(2): 380-391.
24. Bosniak SL, Novick NL, Sachs ME. Treatment of Recurrent Squamous Papilloma of the Conjunctiva by Carbon Dioxide Laser Vaporization. *Ophthalmology*, 1986, 93(8).
25. Harkey ME, Metz HS. Cryotherapy of conjunctival papillomata. *Am J Ophthalmol*, 1968; 66:872-874.