



# PAPILOMATOSIS CANINA: UNA DERMATOSIS DE RESOLUCIÓN ESPONTÁNEA

## CANINE PAPILLOMATOSIS: A DERMATOSIS OF SPONTANEOUS RESOLUTION

*Laureano Rodríguez Beltrán<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>DMV. Dedicación exclusiva en práctica privada de dermatología canina y felina.  
Autor para correspondencia: [rodriguezlaureano@gmail.com](mailto:rodriguezlaureano@gmail.com)

## RESUMEN

La papilomatosis canina presenta diversas manifestaciones dermatológicas, que incluyen papilomas exofíticos (los más frecuentes), endofíticos, placas pigmentadas y más raramente, se reporta asociada a carcinoma de células escamosas. Es típicamente una enfermedad de carácter transitorio con resolución espontánea, la que ocurre regularmente entre 4 semanas y 12 meses. Se asume que la mayoría de las formas de expresión clínica, están asociadas a infecciones por el virus del papiloma (CPV1), que afecta característicamente a pacientes jóvenes, menores de un año e inmunocomprometidos; no obstante, algunos pueden estar en el rango etario de uno a tres años y ocasionalmente, se evidencia en caninos adultos immunosuprimidos (por patologías de base, y/o terapias immunosupresoras).

En forma menos frecuente, se reportan casos con manifestaciones atípicas, que no resuelven espontáneamente, o que dan lugar a tal persistencia y manifestación de enfermedad invasiva sin resolución, en los cuales la intervención terapéutica es necesaria y a veces solicitada por los propietarios.

En la inmensa mayoría de los pacientes afectados, se produce o induce la respuesta inmunitaria sistémica responsable de la regresión de la papilomatosis, periodo de tiempo que se cifra en promedio entre 4 y 8 semanas en la mayoría de los casos, pero existen algunos que tardan hasta 12 meses. Sin embargo, también hay pacientes en los que no se produce la resolución y en contrario se manifiestan nuevos crecimientos en forma aislada o difusa. Esta condición ha sido estudiada en medicina humana, y las conclusiones de los estudios indican que esta evolución es debida a una alteración y persistencia del compromiso inmunitario del hospedador, y no a un aumento de la patogenicidad del virus.

La condición de enfermedad autolimitante y de resolución espontánea, propuesta hace más de una centuria, impone que todas las terapias hasta hoy, aparentemente efectivas y benéficas, atribuidas a diferentes formas de proceder médico y/o quirúrgico, incluidas las denominadas terapias alternativas, deban analizarse con ética, medida y total prudencia, debiendo realizar estudios con rigor científico, evidencia médica para no asumir como putativo, un proceso resolutivo, generalmente inducido y ocasionado en la mayoría de los casos por el hospedero.

**Palabras clave:** Papilomatosis canina, Papilomavirus, Papilomas mucocutáneos.

## ABSTRACT

Canine papillomatosis presents diverse dermatological manifestations, including exophytic papillomas (the most frequent), endophytic, pigmented plaques and more rarely, squamous cell carcinoma. It is typically a transitory disease with spontaneous resolution, which regularly occurs between 4 weeks and 12 months. It is assumed that most forms of clinical expression are associated with papillomavirus infections, which characteristically affect young, under-one year old, immunocompromised patients; however, some may be in the age range of one to two years and occasionally, it is evident, in immunosuppressed adult canines.

Less frequently, cases are reported with atypical manifestations, which do not resolve spontaneously, or which give rise to such persistence and manifestation of invasive disease without resolution, in which therapeutic intervention is requested by the owners.





In the vast majority of affected patients, the systemic immune response responsible for the regression of papillomatosis is produced or induced, a period that averages between 4 and 8 weeks in most cases, but there are some that take between one and 12 months. However, there are patients in whom resolution does not occur and, on the contrary, new growths appear in isolated or diffuse form. This condition has been studied in human medicine, and the conclusions of the studies indicate that this evolution is due to an alteration and persistence of the host's immune commitment, and not to an increase in the pathogenicity of the virus.

The condition of self-limiting disease and spontaneous resolution, proposed more than a century ago, requires that all therapies so far, apparently effective and beneficial, attributed to different forms of medical or surgical procedure, including the so-called alternative therapies, should be analyzed with ethics, restraint and total prudence, having to perform studies with scientific rigor, medical evidence not to assume as putative, a resolution process, usually induced and caused in most cases by the host.

**Key words:** Canine papillomatosis, Papillomavirus, Mucocutaneous papillomas.

## INTRODUCCIÓN

La Papilomatosis oral canina, como se denomina, por ser la más frecuente forma clínica de presentación, es ocasionada por papilomavirus caninos (CPV), que afectan las membranas mucosas y la piel de perros generalmente jóvenes e inmunocomprometidos o de pacientes adultos inmunosuprimidos, en los cuales es una comorbilidad asociada a otra patología sistémica de base (1).

La más conocida y probablemente la forma más prevalente, es la que se manifiesta clínicamente con la presencia de formas exofíticas en la cavidad oral y/o en las uniones mucocutáneas. Estos papilomas son característicos por su aspecto de coliflor, fácilmente diagnosticable. La enfermedad clínica es típicamente transitoria y el agente infeccioso es el virus del papiloma canino tipo 1 (CPV1), además un virus Lambda, que también puede verse involucrado en la papilomatosis cutánea (2).

Diecinueve tipos de papilomavirus caninos (CPV) se han identificado mediante las técnicas moleculares actuales. De ellos, se han notificado 14 tipos distintos de CPV1, de estos los tipos CPV1 y CPV13 han sido aislados de papilomas orales (3).

El ADN del virus del papiloma, también se ha detectado en caninos, en ausencia de signos clínicos que puedan indicar infecciones tempranas o subclínicas o simplemente ser portadores. Los in-

dividuos inmunocompetentes suelen ser capaces de eliminar o controlar la mayoría de las infecciones causadas por papilomavirus canino. En inmunocompetentes, los anticuerpos protegen de la re-infección frente al mismo tipo de virus, por lo que podrían utilizarse profilácticamente, vacunas genéricas o recombinantes (4).

Los títulos séricos de anticuerpos, ayudan a detectar exposiciones o infecciones previas, mediante utilización de inmunoabsorbentes específicos ligados a las enzimas (ELISAs). Prevalencia entre el 10,5 y el 21,9% se ha reportado para los anticuerpos del CPV1 en las pruebas de caninos asintomáticos. Se trata entonces, de una patología con una muy alta e incuestionable tasa de morbilidad (5).

Aun, cuando las pruebas laboratoriales controladas muestran la inducción de anticuerpos a las infecciones naturales con CPV, no han sido estudiadas en caninos, las respuestas de anticuerpos frente a bajas cargas de virus (5).

Se han identificado anticuerpos específicos contra el CPV1 (ELISA), observando un pico frente a la infección natural alrededor de la evidente regresión clínica de la papilomatosis oral en caninos, ratificando la respuesta inmune del huésped, como factor crítico y condición fundamental para la resolución espontánea de esta dermatopatía (3).

## REVISIÓN DE LITERATURA

### Papilomavirus

Es un virus, desnudo – sin envoltura, con ADN bicitenario como material genético, integrante de la familia *Papillomaviridae*, con especial tropismo hacia tejidos epiteliales, por ello impacta principalmente la piel, pero se extiende y afecta también las uniones mucocutáneas de caninos generalmente jóvenes e inmunocomprometidos (1).

El material genético del CPV codifica para dos proteínas de expresión tardía llamadas L1 y L2 que constituyen la nucleocápside viral y cuya expresión ocurre solamente en estratos superiores de los epitelios, en conjunto con la expresión de genes de diferenciación celular como fibronectina, laminina y queratina (6).

El CPV1, es el agente etiológico más frecuente de la papilomatosis oral canina, se trata de una enfermedad contagiosa. La infección se manifiesta inicialmente con la aparición de pequeñas pápulas que se hipertrofian, hasta formar los denominados papilomas que no son otra estructura que, *proyecciones papilares dérmicas*, las cuales unidas, conforman masas con apariencia de coliflor (7).

### Patogenia

La patogenia de este virus está vinculada a las células epiteliales en estado de diferenciación, más específicamente en áreas mucocutáneas. Los papilomavirus infectan los queratinocitos basales a través de microabrasiones, (lugares previos de injuria). Una vez dentro de la célula el virus replica el genoma en las capas escamosas y se libera un nuevo virus infeccioso con las escamas queratinizadas (8).

Como entidad morbosa de carácter infecto-contagioso, la transmisión puede ocurrir por contacto directo o indirecto, debido a su capacidad de supervivencia en el medio ambiente. El CPV debe superar la respuesta inmunológica del hospedador para poder replicarse e inducir la manifestación clínica, pero por lo común, los pacientes afectados - jóvenes cachorros, se encuentran inmunocomprometidos, generalmente por infestaciones parasitarias y/o malnutrición, o padeciendo alguna patología secundaria y son los que habitualmente presentan la enfermedad. Muchos

animales pueden estar infectados y asintomáticos, constituyendo importante fuente de transmisión para otros animales susceptibles (9). La piel de perros saludables puede ser reservorio habitual del CPV (10).

Cuando se produce la infección por CPV en las células epiteliales, se induce un aumento de la mitosis celular, y por tanto hiperplasia de las células, que se degeneran e hiperqueratinizan. Clínicamente se traduce en el crecimiento de las proyecciones papilares dérmicas filamentosas o en masa, entre 4 a 6 semanas postinfección (11).

Los virus del papiloma son un grupo de virus infecto-contagiosos, especie-específicos, que infectan la piel y las membranas mucosas de humanos y animales, ellos se introducen a través de lesiones cutáneas pre-existentes, en lugares en donde sea posible que el virus entre en contacto con células basales (7).

Después, siempre y cuando se produzca una respuesta inmunitaria celular sistémica, evoluciona generalmente hacia la regresión del o los papilomas, periodo que se cifra entre las 4-8 semanas en un alto porcentaje de los casos, pudiendo oscilar entre 4 semanas y 12 meses en algunos (12).

Sin embargo, hay pacientes en los que no se produce la regresión espontánea, y en los que al contrario hay evidencia de nuevos crecimientos en forma solitaria o difusa, de diversa severidad, muchos de ellos altamente invasivos. Cuadros clínicos no autolimitantes, persistentes, recalcitrantes. Así, se ha reportado transformación neoplásica con lesiones no regresivas. Este virus puede infectar áreas no mucocutáneas de la piel en pacientes adultos e inmunosuprimidos (13,14).

### Signología clínica

Los Papilomavirus infectan epitelios e inducen desordenes celulares proliferativos, de localización mucocutánea en la mayoría de los pacientes, que se denominan comúnmente "verrugas" y que pueden ser: exofíticas - papilomas orales caninos, endofíticas - papilomas invertidos, placas

pigmentadas generalmente ventrales en axilar, inguinal y periumbilical, casi siempre asimétricas, con mayor frecuencia y proclividad en razas pug y schnauzer miniatura (15). El autor las ha observado también en shar pei, boston terrier, bulldog francés y además en pacientes mestizos.

Los papilomavirus se han reportado, en algunos casos involucrados en carcinoma de células espinosas - CCE. (En humanos, perros, gatos, bovinos y equinos) (16).

En la papilomatosis cutánea, se presentan lesiones únicas o múltiples, sobre la superficie tegumentaria, comúnmente en craneal, facial, labial, palpebral y en extremidades. Suelen ser pedunculadas, alopecicas y circunscritas, ocasionalmente invertidas, con la característica área deprimida central (7).

En la forma oral - exofítica, se ubican los papilomas en la piel y mucosa bucal, pudiendo tener distribución generalizada oro-faríngea, incluyendo lengua, paladar, epiglótis y superficie labial interna, superior e inferior en algunos pacientes. Es la forma más frecuente en jóvenes cachorros inmunocomprometidos. (Fig. 1 y 2) (7).

Los signos clínicos pueden, acorde con la extensión lesional, evidenciar halitosis, ptialismo, disfagia, con renuencia a la ingesta alimentaria por dificultad prensil y deglutoria (17).

En la forma papilar endofítica (papilomas invertidos), se localizan comúnmente en área ventral periumbilical, periprepucial, y en superficie medial de las extremidades, principalmente región inguinal. (18).



Fig. 1. CPV, piel y mucosa oral.



Fig. 2. Papilomatosis oral canina.

Las placas pigmentadas se han identificado asociadas a varios tipos de PV Chi. Generalmente la infección es asintomática, pero determinados factores del hospedador inducirían la replicación viral y el desarrollo de placas planas e hiperpigmentadas, que pueden tornarse sobrelevadas y exuberantes, evolucionando así a melanóticas e hiperqueratósicas. Estas se ubican predominantemente en las extremidades, en regiones axilar e inguinal, y en las zonas periumbilical y periprepucial (18). Normalmente aparecen en grupos. A diferencia de los papilomas exofíticos o endofíticos, las placas pigmentadas caninas muestran poca tendencia a la regresión espontánea. En los pug, esta condición ha sido reportada repetidamente, y el ADN del CPV4 -Chi, estaba involucrado en todos los casos observados (19).

La relación entre el CPV, las placas pigmentadas y el CCE in situ e invasivo parece ser evidente. El CPV5 también fue identificado en un paciente con placas pigmentadas, pero no se evidenciaron signos de transformación carcinomatosa (20).

## Diagnóstico

La papilomatosis oral canina tiene una presentación clínica muy evidente y, por lo tanto, puede diagnosticarse sin dificultad, cuando se observa en perros jóvenes.

Se basa primordialmente en el aspecto clínico lesional morfológico, en la información anamnésica, en la clasificación inductora de los cuadros clínicos y el análisis histopatológico de la biopsia. Los métodos más utilizados son la histopatología clásica y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Se han establecido ensayos de PCR para la detección del ADN del virus de la CPV y pueden aplicarse al material de prueba procedente de muestras de biopsia o de citoplasma. Como el ADN de CPV puede encontrarse independientemente de los síntomas clínicos, los resultados de la PCR deben interpretarse con cautela y deben correlacionarse con los datos de histopatología, lesiones clínicas y epidemiológicos.

Las verrugas o papilomas clásicos suelen revelar hiperplasia de la epidermis con hiperqueratosis ortoqueratosa extensa. Las características típicas son gránulos de queratohialina agrupados en el estrato espinoso, degeneración balonizante (coilocitosis) queratinocitos con citoplasma claro y núcleo picnótico, (coilocitos) queratinocitos con citoplasma gris azulado y núcleos agrandados, y cuerpos de inclusión intranucleares (15).

En las placas pigmentadas se encuentra acantosis moderada con hiperpigmentación y gránulos de queratohialina agrupados en el estrato espinoso, mientras que no suelen observarse, ni los coilocitos ni las inclusiones virales (9).

**La papilomatosis oral canina tiene una presentación clínica muy evidente y, por lo tanto, puede diagnosticarse sin dificultad, cuando se observa en perros jóvenes.**

Las partículas virales pueden visualizarse por microscopía electrónica y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y las técnicas de hibridación in situ pueden utilizarse para demostrar la presencia del ADN de los papilomavirus (8).

Otros métodos que pueden ser muy útiles para verificar un diagnóstico de papilomatosis asociada a CPV, son la inmunohistoquímica y la microscopía electrónica (15).

## Abordajes terapéuticos

Para aquellos casos que presentan pocos papilomas, que son la inmensa mayoría de los pacientes caninos, no suele indicarse tratamiento, por el carácter autolimitante de la condición, en donde la regresión ocurre, cuando el paciente se torna inmuncocompetente.

En la gran mayoría de los estudios, es incierta la determinación de su eficacia por el reducido número de casos y debido a la tasa de regresión espontánea. Se han publicado y descrito distintos procedimientos médico-quirúrgicos y prescripciones, en concordancia con la ubicación, extensión, tamaño y gravedad de las lesiones.

Igualmente, se han empleado una gran cantidad de alternativas terapéuticas médicas, entre otras: levamisol, cimetidina, bacterinas (*P. acnes*), azitromicina, interferón-alfa, imiquimod, autohemoterapia, homogenizados de papilomas autólogos, autovacunas, adicionalmente se han aplicado terapias alternativas de diversa índole (21,22).

La extirpación quirúrgica, criocirugía y electrotrocirugía son las metodologías más comúnmente empleadas, cuando la cronicidad, extensión y cantidad de masas induce a recurrir a la resección de ellas. La extirpación, trauma o ligadura de algunas proyecciones dérmicas papilares, parece estimular la regresión de los demás posiblemente por estímulo antigénico (8).

La cirugía mediante el empleo de láser puede ser útil en aquellos casos en que la posibilidad de hemorragia, pueda preverse como potencial complicación. El láser presenta ventajas como la hemostasia, menor inflamación y menor trauma post-quirúrgico (4).

Se reporta también, el uso de vacunas experimentales para el papiloma oral canino, las cuales consisten en la cápside viral vacía (VLP, virus-like particles), constituida fundamentalmente por la proteína L1, que representa el 90-95% de las proteínas de la cápside, que contiene epitopes inmunodominantes (23).

Estudios experimentales refieren que la vacunación preventiva con VLP logró la protección total de los caninos desafíados con CPV al estimular una respuesta humoral efectiva (24).

En algunos casos también mostró efectividad a modo terapéutico, al aplicarse luego de la remoción de los papilomas, los cuales regularmente reaparecían luego de la extirpación (25).

## DISCUSIÓN

Los estudios sin distingo ni exclusión, plantean la posibilidad de eficacia de algunos tratamientos. Pero en esta revisión podemos comprobar cuántos intentos terapéuticos de diversa índole se han implementado a través del tiempo, con resultados todos variables y eficacia de muy pobre verificación, pues con unos u otros, siempre ha quedado implícita la incertidumbre respecto del momento en que se indujo la respuesta inmunológica por parte del

hospedero y cuál fue el real factor inductor, preciso e irrefutable de la misma.

Prueba de lo anterior, se halla en todos y cada uno de los mismos trabajos, que concluyen recomendando y sugiriendo la realización de más estudios controlados y evaluados, con el propósito de encontrar una modalidad terapéutica suficientemente sólida y comprobada.

## CONCLUSIONES

**La mayor cantidad de los casos clínicos de papilomatosis oral canina, parecen estar asociadas con infección por papilomavirus tipo I (CPV1), considerándose responsable también, de varias formas cutáneas.**

**El proceso de recuperación espontánea, se correlaciona con una fuerte respuesta de anticuerpos, cuyos títulos máximos se detectan alrededor del tiempo de la recuperación clínica. Actualmente se sabe y es aceptado que, el tiempo de regresión espontánea es bastante amplio, oscilando entre 4 semanas y 12 meses.**

**La inmunidad celular es la principal responsable en la eliminación del virus, mientras que la inmunidad humoral protege al organismo de reinfecciones e induce la regresión espontánea del cuadro clínico.**

**Todas las prácticas terapéuticas (médicas y quirúrgicas) empleadas hasta el momento, frente a cuadros de papilomatosis canina, requieren estudios con pruebas clínicas controladas rigurosamente, con (n) verdaderamente representativos que permitan establecer con evidencia su eficacia, pues hasta ahora, con ninguna es posible asegurar efectividad comprobada y repetible, pues la gran mayoría de los casos tratados, obedecen a regresión espontánea.**

**Finalmente, en la experiencia del autor, la prescripción de una oportuna y adecuada terapia para el control de los endectoparasitismos en los cachorros, asociada a óptima nutrición, constituyen certero gatillante inductor, del inmuno-estímulo necesario, para el proceso regresivo en la mayoría de los pacientes.**

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lange CE, Ackermann M, Favrot C et al. Entire genomic sequence of novel canine papillomavirus type 13. *J Virol* 2012; 86: 10226–10227.
2. ICTV. 2018. International Committee on Taxonomy of Viruses. [Internet] [Consultado 2 marzo 2020] Disponible en: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy>.
3. Sancak A, Favrot C, Geisseler MD, et al. Antibody titres against canine papillomavirus 1 peak around clinical regression in naturally occurring oral papillomatosis. *Vet Dermatol* 2015; 26: 57–e20.
4. Kuntsi-Vaattovaara H, Verstraete F. J, Newsome J. T, et al. Resolution of persistent oral papillomatosis in a dog after treatment with a recombinant canine oral papillomavirus vaccine. *Vet J* 2003; 1: 57–63.
5. Ghim SJ, Newsome J, Bell JP, et al. Spontaneously regressing oral papillomas induce systemic antibodies that neutralize canine oral papillomavirus. *Exp Mol Pathol* 2000; 68: 147–151.
6. Fenner, F. Papillomaviridae y Polyomaviridae. In: N. James Maclachlan y Edward J. Dubovi. (Eds), Fenner's Veterinary Virology 2011; 215-218.
7. Lange CE, Favrot C. Canine Papillomaviruses. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2011; 41: 1183–1195.
8. Wall M, Clay C. Papilomatosis viral canina. In: (Ed), Greene, C. E. Enfermedades infecciosas del perro y el gato 2008; 81-86.
9. Munday J, Thomson N. A, Luff J. A. Papillomaviruses in dogs and cats. *Vet J* 2017; 225: 23-31.
10. Lange CE, Tobler K, Favrot C et al. Detection of antibodies against epidermoplasia verruciformis-associated canine papillomavirus 3 in sera of dogs from Europe and Africa by enzyme-linked immunosorbent assay. *Clin Vaccine Immunol* 2009; 16: 66–72.
11. Bredal W. P, Thoresen S. I, Rimstad E, et al. Clinical course of canine oral papillomavirus infection. *Vet J* 1996; 37: 138-142.
12. Lange CE, Zollinger S, Tobler K et al. The clinically healthy skin of dogs is a potential reservoir for canine papillomaviruses. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 707–709.
13. Richman A. W, Kirby A. L, Rosenkrantz, W, et al. Persistent papilloma treated with cryotherapy in three dogs. *Vet Dermatol* 2017; 28: 625-e154.
14. Levy BJ, Sample SJ, Yuan H. Multimodal treatment of a dog with disseminated cutaneous viral papillomatosis. *Vet Dermatol* 2018; 29: 78-80
15. Bianchi M. V, Casagrande R. A, Watanabe T, et al. Canine papillomatosis: A retrospective study of 24 cases (2001–2011) and immunohistochemical characterization. *Vet J* 2012; 32: 653–657.
16. Howley PM, Schiller JC, Lowy DR. Papillomaviruses. In: Knipe DM, Howley PM, eds. Fields' Virology 6th edition. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins 2013; 1662–1699.
17. Tilley L, Smith F. W. Papilomatosis. In: InterMédica (Eds). Blackwell's la consulta veterinaria en 5 minutos canina y felina 2007; 1104.
18. Lange CE, Tobler K, Schraner EM et al. Complete canine papillomavirus life cycle in pigmented lesions. *Vet Microbiol* 2013; 162: 388–395.
19. Larsson CE, Lucas R. Tratado de medicina externa. Interbook. 2016:138-139.
20. Withrow S. J, Vail D. Cuarta parte: Neoplasias específicas en pequeños animales, capítulo 18 tumores de la piel y tejidos subcutáneos. In: Multimédica Ediciones Veterinarias (Eds). Oncología Clínica en pequeños animales 2009; 371-378.
21. Carmona J, Giraldo G, Loaiza M. Tratamiento de papilomatosis oral canina con cimetidina: ¿una nueva alternativa?. *Med Vet* 2002; 20 (1): 5-10.
22. Yagci BB, Ural K, Ocal N, et al. Azithromycin therapy of papillomatosis in dogs: a prospective, randomized, doubleblinded, placebo-controlled clinical trial. *Vet Dermatol* 2008; 19: 194–198.
23. Tisza MJ, Yuan H, Schlegel R, et al. Genomic sequence of canine papillomavirus. *Genome Announc* 2016; 4: e01380-16.
24. Yuan J, Estes P. A, Chen Y, et al. Immunization with a Pentameric L1 Fusion Protein Protects against Papillomavirus Infection. *Vet J* 2001; 75: 7848-7853.
25. Suzich J. A, Ghim S, Palmer-Hill F. J, et al. Systemic immunization with papillomavirus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papillomas. *Vet J* 1995; 92: 11553-11557.