

Pediatría práctica

Verrugas anogenitales en la infancia

Dres. MARGARITA LARRALDE DE LUNA*, MARIA S. IRIBARREN*,
ANA GIACCHETTI* y MARIO GENERO**

Arch.argent.pediatr 1999; 97(1): 39

INTRODUCCION

Las verrugas se conocen desde la época de los griegos y los romanos y ya entonces se había postulado el mecanismo de transmisión sexual para los condilomas acuminados. A fines del siglo XIX se sospechaba su etiología infecciosa y esto lo comprobó Ciuffo en 1907, contagiando con verrugas a personas previamente sanas a partir de filtrados de verrugas. En 1949 se aisló el virus de papiloma de la piel y desde ese momento se han descubierto más de 70 tipos de papilomavirus humano (HPV).

En lo que respecta a los niños, se está viendo un importante incremento de verrugas anogenitales paralelamente al aumento en la incidencia de HPV de transmisión sexual entre los adultos que comenzó a mediados de 1960. Se han reportado varios casos en niños, que no se asociaron con abuso sexual y día a día se acumula evidencia a favor de otros tipos de transmisión como la vertical, la autoinoculación y la provocada por el contacto casual entre personas. También hay otros aspectos que le dan nuevo auge al tema: el poder oncogénico de varios tipos de HPV, el tiempo exacto de latencia del virus, que se desconoce, y se ignora también si los niños y las niñas prepúberes que están infectados con el virus en forma latente corren riesgo de desarrollar neoplasias. Esto nos impulsó a preparar esta actualización sobre una patología poco frecuente pero de importancia en el terreno de la prevención y el diagnóstico precoz.

Virología

Los papilomavirus son virus ADN pertenecien-

tes a la familia *Papovaviridae*. No tienen envoltura y son resistentes al frío y a la desecación.

Se descubren nuevos tipos día a día y ya hay descritos más de 70 distintos. Cada vez que se detecta un nuevo virus se estudia el ADN y se lo compara con los ya definidos, si contiene menos de 50% de homología con los otros se lo distingue como uno nuevo; estos distintos tipos son específicos tanto en la especie animal como en el sitio del cuerpo que infectan. Tomando esto en cuenta, los HPV pueden dividirse en dos grandes grupos: los que comprometen piel y los que comprometen mucosas.

DIAGNOSTICO

El HPV se ha cultivado recientemente pero por el momento el uso de los cultivos está restringido al área de investigación. En la práctica diaria se detecta por varias técnicas biomoleculares:

- Hibridación in situ: permite identificar secuencias específicas de los papilomavirus mediante el uso de una sonda (segmento de ADN o ARN complementario a secuencias específicas del HPV marcado con un trazador isotópico o no isotópico), preservando la estructura histológica; tiene baja sensibilidad en especímenes con baja carga viral por célula pero tiene alta especificidad.
- Southern blot (restricción enzimática del ADN problema, electroforesis e hibridación con sondas específicas de la membrana blotada poselectroforesis): implica extraer ADN del tejido; mediante el uso de endonucleasas de restricción, clivarlo en varios fragmentos de distinto tamaño; separarlos por electroforesis en gel de agarosa; luego transferir el ADN a un soporte sólido (por ejemplo: membrana de nitrocelulosa) para finalmente hibridarlo (reasociar) con ADN de HPV.
- Dot blot: es un método rápido y más eco-

* Sección de Dermatología Infantil.

** Laboratorio de Genética Molecular.
Hospital Ramos Mejía.

Correspondencia: Dra. Margarita Larralde de Luna. Acevedo 1070. (1828) Banfield, provincia de Buenos Aires.

nómico de pesquisa; el ADN extraído del tejido es desnaturalizado y transferido a la membrana sin previa separación o clivaje para hibridarlo con ADN de 6 o 7 tipos de HPV que se obtienen de sistemas comercialmente disponibles.

- RCP: es una técnica que permite amplificar enzimáticamente los fragmentos de ADN. Se puede detectar una sola molécula de ADN en 10 células. Puede realizarse in situ (RCP in situ) permitiendo efectuar en forma conjunta el diagnóstico citohistopatológico.
- Hay otros métodos, no biomoleculares, que permiten sospechar la presencia de este virus pero que requieren de ulterior confirmación. Son importantes para detectar manifestaciones clínicas de la infección por HPV; éstos son:
 - Visualización con ácido acético al 5%: hace resaltar el tejido comprometido y verlo en un examen clínico de rutina (colposcopia o examen del pene).
 - Citología: obteniendo la muestra por el método de Papanicolau.
 - Histología: obteniendo la muestra a través de biopsias.

Epidemiología

A mediados de 1960 se produjo entre la población adulta un importante aumento en la incidencia de verrugas anogenitales producidas por varios tipos de HPV y, si bien en la infancia se trata de una patología infrecuente, desde esa época se han reportado casos de verrugas anogenitales en niños y de detección del virus en neonatos con manifestación clínica o sin ella.

Los tipos de HPV que se encuentran más

frecuentemente en las verrugas anogenitales de los niños son los tipos 6 y 11 y, con menor frecuencia, se han hallado los tipos 2, 16 y 18.

En un trabajo realizado por la Dra. Turazza y colaboradores en nuestro país, se estudiaron ocho niños menores de dos años con esta patología con los métodos de Southern blot y RCP; se detectó el tipo 6 en cinco niños y el tipo 11 en dos de ellos; en una muestra se encontró HPV pero no se logró tipificar.

Los mecanismos de transmisión postulados hasta el momento son:

- Vertical:
 - *Intraútero*: se reportaron varios casos de niños nacidos con verrugas anogenitales, con papilomatosis laríngea (clásicamente descrita como de transmisión vertical), así como de neonatos en los que se encontró HPV en raspados bucales, habiendo nacido por cesárea.
 - *Perinatal*: se postula el pasaje a través del canal de parto como el sitio de contagio del HPV, que produciría verrugas anogenitales y papilomatosis laríngea durante la infancia. Puranen y col. realizaron cepillados de la mucosa bucal de hijos recién nacidos de madres en seguimiento por presentar infección cervical con HPV, detectando ADN de HPV en 31,6% de los RN y cambios clínicos en la mucosa oral (hiperplasia) en 22,4% de la población estudiada (n= 98). Por otra parte, se observó que prácticamente todos los niños con papilomatosis laríngea de una serie habían nacido por parto normal (108 de 109). El tiempo de latencia del virus sigue siendo un tema muy controvertido. Se acepta actualmente que dura aproximadamente 1 año; sin embargo, algunos sugieren que el virus puede permanecer en este estado hasta 3 años o más y esto estaría muy relacionado con el estado inmune del paciente.
- Casual:
 - Por autoinoculación o heteroinoculación a partir de verrugas anogenitales o cutáneas. En dos trabajos de Obalek y col. se observó que gran parte de los niños derivados por presentar verrugas anogenitales también tenían verrugas vulgares o algunos de sus padres las tenían.
- Sexual:
 - Anteriormente se pensaba que el abuso sexual era el único mecanismo de transmisión en la infancia. La evidencia actual



FOTOGRAFÍA 1: **Condilomas acuminados en una niña de 3 años.**

indica que el diagnóstico de este cuadro en un niño no es patognomónico de abuso sexual, pero siempre debe investigarse. Es el principal mecanismo de transmisión entre adultos.

Fisiopatogenia

El HPV es un virus epiteliotrófico que penetra en la piel a través de soluciones de continuidad (microtraumas u otras lesiones), se integra al núcleo de las células pavimentosas y produce hiperplasia de las células basales y parabasales (acantosis), vacuolización degenerativa del citoplasma (koilocitosis) y engrosamiento variable de las capas epidérmicas más superficiales (hiperqueratosis y paraqueratosis).

Se ha visto que la replicación del HPV está relacionada con el estado de diferenciación del queratinocito infectado, ya que sólo se detectó ADN viral en las células de la capa granular o por encima de esta capa. Se postula en este momento que la infección por este virus probablemente se extienda en la piel sana que rodea la lesión, esto explicaría las frecuentes recidivas que se observan luego de tratamientos aparentemente efectivos.

Respecto del mecanismo oncogénico propuesto para el HPV, hay numerosos estudios experimentales que apoyan el concepto de tipos de HPV de "alto riesgo" (HPV 16 y 18) y de "bajo riesgo" (HPV 6 y 11). El esquema hipotético de patogénesis de cáncer anogenital sería el siguiente: el virus infecta las células humanas, el ADN viral permanece latente en la célula y, ante

determinados estímulos como las hormonas sexuales, los glucocorticoides y varios inmunomoduladores, se amplifica, cambia de la forma episomal en que se encuentra en el citoplasma a una forma integrada al ADN nuclear. A partir de los genes virales E6 y E7 se producen dos proteínas que inhiben y degradan en uno y otro caso, factores antitumorales propios de la célula. De esta manera ésta se perpetúa aunque tenga defectos importantes en su estructura genética.

Manifestaciones clínicas

La infección anogenital por HPV en pediatría se presenta típicamente como pápulas verrugosas, color piel o rosadas, que pueden ser planas, pedunculadas, agrupadas o coalescer en una lesión mayor y semejar una coliflor. La localización más frecuente en ambos sexos es la perianal. En las niñas las lesiones pueden hallarse también alrededor de la uretra, himen, fosa posterior, labios mayores y menores; aparecen como una superficie irregular o grupos de pequeñas pápulas. En los niños prepúberes se han descrito lesiones por HPV en pene (corona y uretra).

Las lesiones suelen ser asintomáticas, pero cuando se irritan por trauma o se sobreinfectan dan como resultado prurito, dolor, sangrado, disuria (si se encuentran en la uretra) o vaginitis.

Las verrugas anogenitales pueden evolucionar de diversas maneras: crecer y extenderse rápidamente, permanecer estables o regresar espontáneamente luego de un tiempo.

El diagnóstico es clínico, especialmente para

Tipo de lesión	Tipo de HPV
Verrugas plantares	1, 10
Verrugas vulgares	1, 2, 4, 7 (en manipuladores de carne), 10, 27, 28, 29, 57*
Verrugas planas	2, 3, 4, 10, 27, 28, 29, 41
Epidermodisplasia verruciforme	5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19-25, 36-38, 46, 47, 49, 50
Verrugas genitales	6*, 11*, 16**, 18**, 30**, 31**, 42*, 44*, 51**, 54*, 55*
Papilomatosis laríngea	6*, 11*, 40*, 44*, 55*
Queratoacantomas	9
Enfermedad de Heck, hiperplasia epitelial focal	13*, 32*
Carcinoma anogenital**	16, 18, 30, 31, 33-35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 66, 69
Carcinoma laríngeo, oral	30**, 40*
Papulosis bowenoide, enfermedad de Bowen	34*, 48, 55*
Neoplasia intraepitelial anogenital	34*, 35**, 39**, 40*, 42*, 43*, 45**, 51**, 52**, 56**, 57*, 58**, 59*, 61*, 62*, 64*; 67*, 68*, 69**, 71*
Papiloma vulvar	42*, 43*, 70*
Papiloma oral en inmunosuprimidos	72*, 73*

*HPV de "bajo riesgo".

**HPV de "alto riesgo".

Extraído y modificado de Cobb² y Majewski¹⁶.

los ojos de alguien entrenado.

Diagnósticos diferenciales

Se incluyen entre éstos: moluscos contagiosos, condilomas planos (sífilis), histiocitosis a células de Langerhans y neurofibromatosis.

Tratamiento

Habitualmente se usan dos tipos de métodos: físicos y químicos. Entre los primeros se encuentran la cirugía, la electrocirugía, la criocirugía y el láser. Requieren anestesia general en los niños pequeños, lo que limita su uso.

Dentro del grupo de agentes químicos hallamos el ácido salicílico, el ácido láctico, el ácido tricloroacético, la cantaridina, el formaldehído, el glutaraldehído, la podofilina y su derivado el podofilox, el 5-fluorouracilo y la bleomicina. Todos se aplican tópicamente.

Se ha estado usando con buenos resultados el interferón intralesional y también sistémico, en especial en inmunocomprometidos; sin embargo no se la puede considerar una droga de primera elección por su alto costo y los efectos adversos derivados de su uso sistémico.

Con todos los métodos la tasa de recidivas es alta, aparentemente debido a que el virus esta-

ría presente de manera subclínica alrededor de las lesiones visibles.

La novedad dentro de este tópico, y quizás lo más promisorio, es la inmunoterapia. Se están llevando a cabo estudios clínicos con una vacuna basada en los genes E6 y E7 para las neoplasias cervicales asociadas al HPV (16 y 18), para uso terapéutico y otra vacuna para uso profiláctico. Cabe esperar muchos avances en este sentido en los próximos años.

CONCLUSIONES

Las verrugas anogenitales constituyen una entidad rara pero de incidencia en aumento entre la población infantil. Está bien claro que su etiología es el virus de papiloma humano y generalmente se trata de tipos con "bajo riesgo" de desarrollar carcinoma genital. Sin embargo, para los investigadores aún quedan muchos interrogantes: el tiempo de latencia del virus dentro de la célula infectada, su potencial oncogénico, la incidencia de cada tipo de transmisión entre los niños, los desencadenantes que provocan la activación del virus y los mecanismos implicados en ella, entre otros. Tenemos un amplio panorama ante nosotros que posiblemente no tarde mucho en clarificarse. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Siegfred E. Warts on children: an approach to therapy. *Pediatr Ann* 1996; 25: 79-90.
2. Coob M. Human papillomavirus infection. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 547-563.
3. Frasier L. Human papillomavirus infections in children. *Pediatr Ann* 1994; 23: 354-360.
4. Smith McCune K, Horbach N, Dattel B. Incidence and clinical correlates of human papillomavirus disease in a pediatric population referred for evaluation of sexual abuse. *Adolesc Pediatr Gynecol* 1993; 6: 20-24.
5. de Villers EM. Importance of human papillomavirus DNA typing in the diagnosis of anogenital warts in children. *Arch Dermatol* 1995; 131: 366-368.
6. Rady P, Chin R, Arany I, Hughes T, Tyring S. Direct sequencing of consensus primer generated PCR fragments of human papillomaviruses. *J Virol Methods* 1993; 43: 335-350.
7. Turazza E, Larralde M, Mora E et al. Estudio de las infecciones por papilomavirus humano en pediatría: detección de ADN y tipificación viral en lesiones de condilomas anogenitales. *Rev Latinoamer ETS* 1996; 10: 85-89.
8. Obalek S, Jablonska S, Favre M et al. Condiloma acuminata in children: frequent association with human papillomaviruses responsible for cutaneous warts. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 205-213.
9. Puranen M, Ylikoski M, Saarikoski S et al. Vertical transmission of human papillomavirus from infected mothers to their newborn babies and persistence of the virus in childhood. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 694-699.
10. Obalek S, Misiewicz J, Jablonska S et al. Childhood condyloma acuminatum: association with genital and cutaneous human papillomaviruses. *Pediatr Dermatol* 1993; 10: 101-106.
11. Siegel R, Schubert Ch, Myers P et al. The prevalence of sexually transmitted diseases in children and adolescents evaluated for sexual abuse in Cincinnati: rationale for limited STD testing in prepubertal girls. *Pediatrics* 1995; 1090-1094.
12. Zhu WY, Leonardi C, Blauvelt A et al. Human papillomavirus DNA in the dermis of condyloma acuminatum. *J Cutan Pathol* 1993; 20: 447-450.
13. zur Hausen H. Human papillomaviruses in the pathogenesis of anogenital cancer. *Virology* 1991; 184: 9-13.
14. Galloway D. Papillomavirus as vaccine candidate. *Lancet* 1996; 347: 1498-99.
15. Reichman R, Bonnez W. Papillomavirus. En: Mandell G. *Enfermedades Infecciosas*. Buenos Aires: Edit Médica Panamericana, 1991: cap 123.
16. Majewski S, Jablonska S. Human papillomavirus-associated tumors of the skin and mucosa. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 659-685.