

Facultad de Odontología. Universidad Santa María, Caracas, Venezuela

# Tratamiento de leucoplasia vellosa con resina de podófilo al 25 %. Revisión y presentación de un caso clínico. 1

[Irene Tamí - Maury](#), [2 Luis Martínez](#), [3 Sally Laforest](#) [3](#) y [Marianna Iovino](#) [3](#)

## Resumen

La leucoplasia vellosa (LV) es un marcador bucal de infección por VIH. La LV es una lesión asintomática que se presenta principalmente en los bordes laterales de la lengua. Por motivos estéticos, particularmente cuando las lesiones son muy extensas, algunos pacientes solicitan tratamiento. La resina de podofilina (RP) es un agente quimioterapéutico tópico ampliamente utilizado por los dermatólogos para tratar infecciones por virus de papiloma humano (VPH). Se presenta el caso clínico de un varón VIH+ de 32 años de edad y homosexual, que fue tratado por presentar LV bilateral en lengua. Se aplicó RP al 25 % en las lesiones. Luego de 2 semanas de tratamiento, se apreció una involución significativa de la LV. El paciente reportó efectos secundarios mínimos que incluyeron sensación de ardor y dolor. Ningún efecto colateral sistémico fue reportado. Estos hallazgos preliminares sugieren que la RP al 25 % puede ser un tratamiento relativamente seguro y rentable para la LV en pacientes seropositivos.

*Palabras clave:* leucoplasia vellosa, VIH, SIDA, resina de podófilo.

La Leucoplasia Vellosa (LV) es un marcador bucal muy común de infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Descrita por vez primera en 1984 <sup>1,2</sup>, su significancia clínica estriba en que puede ser una manifestación temprana de infección por VIH en un individuo asintomático. <sup>3,4</sup> En adultos, se presenta con mayor frecuencia en el sexo masculino <sup>5,6</sup> y en fumadores de cigarrillo <sup>7</sup>. Rara vez ha sido reportada en infantes <sup>8,9</sup>, pero probablemente es más común de lo que ha sido identificada. <sup>10</sup> Antes del advenimiento de la “terapia triple”, el desarrollo de SIDA en los pacientes VIH positivos con LV ocurría con una probabilidad de 57% en un promedio de 2.5 años luego del diagnóstico. <sup>11</sup> Recientemente se ha determinado que su aparición no está relacionada íntimamente con la disminución de células T CD4 o diagnóstico de SIDA en el paciente, pudiendo presentarse en individuos VIH+ con un conteo superior a 500 células T CD4/mm <sup>3,5,12</sup> o en grupos inmunosuprimidos de pacientes seronegativos. <sup>2,12,13</sup> Las terapias antiherpéticas y sobre todo las antiretrovirales reducen la prevalencia de LV <sup>16</sup>, sin embargo esta lesión sigue siendo común en la

población seropositiva , sobre todo en los países en vías de desarrollo, como Venezuela, donde no todos los infectados por VIH tienen acceso al tratamiento por lo costoso de estos medicamentos.

LV se presenta como una serie de placas blancas no removibles, bien delimitadas, de aspecto filiforme y corrugado, ubicadas principalmente en los bordes laterales de la lengua (bilateral o unilateral ).<sup>4,14,15</sup> También puede aparecer en la mucosa bucal y labial <sup>12</sup> y menos frecuentemente en piso de boca, paladar blando y mucosa orofaríngea. <sup>14</sup>

La LV puede ser continua o discontinua , envolviendo incluso las superficies dorsales y ventrales de la lengua y no está asociada a eritema o edema del tejido circundante.<sup>10</sup> La LV puede aparecer y desaparecer espontáneamente. Generalmente es asintomática (rara vez produce dolor y molestia por su apariencia o textura) y no representa riesgo alguno de malignización. <sup>4,8</sup>

Clínicamente, la LV puede ser confundida con otras lesiones blancas vistas en cavidad bucal como liquen plano reticular, nevus blanco esponjoso, lesiones inducidas por tabaco, leucoplasias idiopáticas , queratosis friccionales , lengua geográfica, parches mucosos sifilíticos y candidiasis hiperplásica. <sup>2,4,16</sup>

Algunos pacientes desconocen de su existencia, aún cuando la presentan en cavidad bucal, mientras que otros han reportado síntomas como dolor moderado, alteraciones del gusto e impacto psicológico por alteraciones de la estética, particularmente en lesiones muy extensas.<sup>1,12,14</sup>

El diagnóstico de LV puede realizarse a través de un estudio histopatológico donde se puede apreciar una alteración en los patrones de expresión de la queratina en las capas más superficiales del epitelio plano estratificado. Esta marcada hiperqueratosis superficial que ocasionalmente se desprende dejando un extremo unido al resto del epitelio, a manera de proyecciones, es la responsable del aspecto “velloso” de la lesión y puede ir acompañada de una sobreinfección bacteriana o por *Candida*.<sup>10,14</sup> También se puede apreciar una paraqueratosis del epitelio superficial donde la persistencia anormal de los núcleos celulares pueden representar una diferenciación incompleta del epitelio escamoso.<sup>10</sup> Al mismo tiempo, está presente una acantosis del estrato espinoso de las capas medias del epitelio. Esta expansión anormal de las células se debe al aspecto balonizante o coilocítico por la presumible infección por virus de Epstein - Barr (VEB). Estas células balonizantes aisladas o en grupos han sido observadas en algunos cortes histológicos en localizaciones tan profundas como la capa suprabasal y en las capas más superficiales del epitelio.<sup>14</sup> La inflamación del tejido subepitelial circundante es nula o mínima conservándose la capa basal del epitelio intacta. Aún cuando todos estos hallazgos histopatológicos son muy sugestivos de LV, ninguno es único para esta lesión, así el diagnóstico definitivo requerirá tanto del estudio histopatológico del tejido como de la demostración de ADN de VEB en las células epiteliales que conformen la lesión y por estudios inmunohistoquímicos o de microscopía electrónica.<sup>11,14</sup> Sin embargo, estos costosos estudios rara vez son indicados por el médico tratante al paciente con infección por VIH que presenta una LV.

La localización característica de la LV en lengua ha sugerido ciertas especulaciones acerca de su patogenia puesto que no se ha observado en piel o en la mucosa anal y no ha sido reportada en esófago.

Una hipótesis es que las células basales del epitelio de los bordes laterales de la lengua presentan normalmente al VEB en estado latente en la mayoría de la población adulta seropositivas para VEB. Se ha demostrado en cortes histológicos que la LV contiene muy pocas células de Langerhans debido a la destrucción de las mismas por VIH lo que permitiría la reactivación de la infección por VEB con la subsecuente hiperplasia epitelial. Alternativamente es posible que los receptores en las células epiteliales de VEB en los bordes laterales de la lengua estén expresados al máximo durante la infección por VIH, permitiendo el acoplamiento de VEB. 14 No hay reportes que sugieran una diseminación de VEB desde las lesiones causadas por LV hacia otras partes del cuerpo.16

Siendo una lesión benigna y de baja morbilidad, la LV no requiere de tratamiento específico en muchos casos. Dentro de las opciones terapéuticas disponibles existe:

- Terapia sistémica antiviral que logra una resolución de la lesión en un período de 1-2 semanas. Esta terapia puede llevarse a cabo con Aciclovir (800 mg cinco veces al día), Valaciclovir (1000 mg tres veces al día) o Famciclovir (500 mg tres veces al día). Estas drogas antivirales inhiben la replicación de VEB pero no eliminan la infección del tejido. Por otro lado, una vez suspendido el tratamiento la lesión recurre en pocas semanas.10 Las reacciones más frecuentes del aciclovir oral cuando es empleado en períodos cortos de tiempo son náuseas y vómitos mientras que en períodos largos de más de 6 meses incluyen cefaleas, diarrea, náuseas y vómitos, además, esta droga debe ser empleada con precaución en pacientes con enfermedades neurológicas, renales o hepáticas.17 Por otra parte, esta droga es mucho más útil en infecciones virales más serias que puedan comprometer la vida del paciente con infección por VIH por lo que no debería correrse el riesgo de crear resistencia con su empleo por períodos prolongados.18
- Terapia tópica con ácido retinóico ( Tretinoína ) aplicado 2 veces al día al 0.1% ha reportado resolución de la LV pero también recurrencias en pocos días (8-12) una vez finalizado el tratamiento. El ácido retinóico es conocido por inhibir la replicación *in vitro* de VEB e induce la diferenciación de las células epiteliales.10 Sin embargo, este medicamento es costoso y algunos pacientes se quejan de sensación de ardor en el área tratada cuando es utilizado por períodos de tiempo muy largos.12,10,19
- Ablación con crioterapia y excisiones quirúrgicas las cuales pueden ser exitosas en LV de pequeñas dimensiones.10
- Terapia tópica con Resina de Podofilo (RP) al 25% de la cual nos referiremos más detalladamente en el próximo aparte.

La RP es un agente tópico quimioterapéutico utilizado por los dermatólogos en el tratamiento de infección por virus de papiloma humano (VPH ).20 Es una resina derivada de las hierbas del género *Podophyllum* . Su mecanismo de acción no está bien descrito pero involucra principalmente la destrucción de las células infectadas.12

La RP es un extracto alcohólico obtenido de una mezcla de sustancias químicas ( podofilotoxina alfa y

beta, peltatin desoxipodofilotoxina , deshidropodofilotoxina ) provenientes de la raíz de la planta *Podophyllum peltatum* mejor conocida como podofilio , manzana de mayo o mandrágora americana. Dicha planta sólo se desarrolla en las praderas y bosques húmedos de la costa atlántica de América del Norte. No tiene ningún tipo de relación con la mandrágora europea la cual es una planta tóxica carente de aplicaciones medicinales. 21,22

El principal constituyente de la resina es la podofilotoxina a la cual recientemente se le han atribuido acción antimitótica (impide división de las células al unirse a los microtúbulos y causar un paro mitótico en la metafase) y acción citotóxica por lo que se ha empezado a utilizar con éxito en tratamiento de condiloma acuminado, verrugas, papilomas y otras tumoraciones virales de la piel y mucosa. 2,18,21

A pesar de la acción queratolítica tan eficaz de dicho fármaco especialmente indicada en lesiones como LV, este medicamento está contraindicado en mujeres embarazadas, durante la lactancia, heridas sangrantes, colon irritable, obstrucción de las vías biliares y trombocitopenia , entre otras.<sup>2</sup> Los efectos adversos locales incluyen inflamación, erosiones, dolor, ardor y prurito por lo que el paciente debe ser instruido de enjuagarse la boca 2 a 3 horas luego de la aplicación inicial para evitar una reacción irritante.<sup>22</sup>

A pesar que la LV no representa ningún tipo de peligro para el paciente las indicaciones terapéuticas incluyen síntomas atribuibles a la lesión o el deseo del paciente de eliminarla por razones estéticas como fue el caso reportado por nosotros donde este medicamento prometió ser un tratamiento económico, seguro y efectivo para la LV.

## Presentación del caso

Se presentó a la consulta de COPAVIH en la Universidad Santa María Caracas, Venezuela, un paciente masculino, homosexual de 32 años de edad y con diagnóstico de infección por VIH desde hace 3 años aproximadamente. Al realizar la anamnesis correspondiente se evidenció que hacía dos meses había suspendido el tratamiento con las drogas antiretrovirales , ya que había optado por una terapéutica holística -alternativa basada fundamentalmente en homeopatía, energía de los colores y control de las emociones.

El paciente acudió por tratamiento odontológico general y en la evaluación clínica inicial se evidenció claramente múltiples placas blanquecinas, definidas, no removibles, de extensión irregular y aspecto piloso a lo largo de los bordes laterales y dorso de lengua (Fig. 1). Luego de realizar cultivo de la zona y con un resultado positivo para *Candida*, se procedió a iniciar tratamiento antimicótico. Culminado el mismo, las lesiones todavía persistían por lo que se realizó una biopsia con su posterior estudio histopatológico pero no se llevaron a cabo las pruebas de biología molecular que determinarían la presencia de VEB por motivos económicos. Sin embargo, por el aspecto clínico, los hallazgos histopatológicos de la muestra tisular y la condición de infección por VIH en el paciente se pudo presumir que la lesión en cuestión era LV.



Fig.1. Leucoplasia Velloso (LV) en borde lateral derecho de lengua en un varón homosexual de 32 años de edad, VIH positivo.

El estudio histopatológico reveló secciones de epitelio plano estratificado y tejido conjuntivo subyacente. Dicho epitelio, se encontró recubierto por una capa gruesa de paraqueratina , por debajo de la cual las células espinosas exhibieron en su porción superior, células de aspecto balonzante . La capa de células basales se encontró intacta e inmediatamente subyacente, se apreció un tejido conjuntivo fibroso compuesto por fibras colágenas entremezcladas con fibroblastos escasos.

Una vez obtenido el consentimiento escrito por parte del paciente se procedió a aplicar el tratamiento con RP al 25%, cuyo nombre comercial en Venezuela es PODOBEN ® el cual es distribuido por el laboratorio: Silco , Silva & Cia ., Sucs , S.A.

Se realizó aplicaciones de PODOBEN ® con un hisopo por un período de tiempo de 5 minutos en el borde lateral derecho de la lengua, en un área aproximadamente de 7mm de diámetro (Fig. 2). El borde lateral izquierdo de la lengua se dejó como control. Luego de la demostración inicial en la clínica de COPAVIH, el paciente fue instruido para realizar las aplicaciones sucesivas en casa (5 minutos por 3 veces/día) realizando controles post-operatorios a los 3 días en la primera semana y luego al finalizar la segunda semana. Durante la primera semana la dosis inicial de una concentración de 25% fue diluida (5%) con agua destilada por molestias (leve ardor) ocasionadas al paciente. Posteriormente, la concentración fue incrementada diaria y paulatinamente hasta alcanzar nuevamente el 25%. Luego de cada aplicación se indicó al paciente realizar enjuagues con agua.



Fig. 2. Aplicación tópica con hisopo de la Resina de Podofilo (RP) al 25%

El tratamiento se llevó a cabo satisfactoriamente por un lapso de tiempo de 2 semanas.

Aún y cuando el tratamiento no se pudo culminar debido a la dificultad en obtener la RP en nuestro país (no hay fabricación nacional, sólo un laboratorio lo distribuye y no se encuentra en todas las farmacias), se evidenció una involución de la lesión en más del 50% (Fig. 3).



Fig.3. Mismo paciente durante la evaluación post-operatoria luego de 2 semanas de haber aplicado diariamente la RP. Nótese la disminución importante en las dimensiones y densidad de la lesión. Próximo a la punta de lengua se puede observar la cicatriz de la biopsia incisional.

## Discusión

Estos resultados preliminares sugieren que las aplicaciones tópicas de RP al 25% son efectivas para tratar la LV en pacientes VIH+/SIDA, siendo la RP un fármaco seguro y poco costoso.

Las ventajas de la RP tópica sobre otras terapias como retinoides tópicos o antivirales sistémicos (Aciclovir ) son muchas. En comparación con los retinoides la RP es poco costosa, de aplicación simple y efectiva por largos períodos.<sup>12</sup> En comparación con el aciclovir , los beneficios son mucho más evidentes: ausencia de efectos secundarios sistémicos adversos como náuseas, vómito, diarrea y cefalea; bajo costo y un período libre de recurrencias mayor luego de suspender el uso de la droga. Más aún, la resistencia al aciclovir ha sido reportada en muchos individuos VIH positivos <sup>23</sup> y sólo deberá justificarse el uso de aciclovir sistémico si se demuestra que el tratamiento antiviral de una lesión asintomática como la LV puede mejorar el pronóstico o puede prevenir el deterioro del estado inmunológico del paciente, como ha sido demostrado con el uso de pentamidina en aerosol como tratamiento profiláctico de neumonía por *Pneumocystis*. <sup>24</sup>

Aún cuando el empleo de la RP al 25% puede ocasionar alteraciones del gusto y ardor en la lengua, los pacientes quedan tan complacidos con el cambio tan dramático de la mucosa lingual que sopesan los beneficios sobre los efectos adversos de la RP.<sup>18</sup>

Síntomas tóxicos han sido reportados por prolongadas aplicaciones de la RP en pacientes con condilomas . Sin embargo, esto no se ha observado en reportes donde la RP ha sido promisorio para el



tratamiento de LV.18 Esto pudiera deberse a que para la LV el período de exposición es mucho menor (menos de 1 minuto) que en los casos de condilomas donde la exposición debe ser de 2 a 8 horas. Además, el área tratada no es extensa y debido a que el período de recurrencia es prolongado, no son necesarias aplicaciones frecuentes.18

A pesar de que dicho tratamiento es uno de los mas empleados en otros países para la LV, no se encontraron registros de dicha terapéutica en Venezuela hasta la fecha. Estos resultados deben incentivar a los laboratorios farmacológicos, para facilitar la adquisición del producto por parte del paciente y al personal médico-odontológico, a seguir investigando sobre la RP, para establecer la dosificación más eficaz y segura ya que es una alternativa terapéutica tópica en los pacientes seropositivos con LV que por motivos estéticos acuden a nosotros para eliminar dicha lesión y que no desean o no disponen de suficientes recursos económicos para costear un tratamiento anti - retroviral .

## Summary

### **Treatment of hairy leukoplakia with podophylum resin 25 %. Review and report of a clinical case**

Hairy leukoplakia (HL) is an oral marker of HIV infection. VL is an asymptomatic lesion that appears mainly in the lateral borders of the tongue. For aesthetic reasons, particularly when the lesions are very extense, some patients request treatment. The podophylum resin (PR) is a topical chemotherapeutic agent widely used by dermatologists to treat infections caused by human papilloma virus (HPV). The clinical case of a HIV + homosexual male aged 32 that was treated for presenting bilateral HL in the tongue, is reported. PR was applied to 25 % of the lesions. After 2 weeks of treatment, a significant involution of HL was observed. The patient showed minimum side effects that included heartburn sensation and pain. These preliminary findings suggest that PR 25 % may be a relatively safe and income-producing treatment for HL in seropositive patients.

*Key words:* Hairy leukoplakia, HIV, AIDS, podophylum resin.

## Referencias bibliográficas

1. Greespan D, Greespan J, Conant M, Petersen V, Silverman S Jr, DeSouza Y. Oral hairy leukoplakia in male homosexual: evidence of association with both papillomavirus and herpes-group virus. Lancet 1984; 2: 831-834.
2. Sams H. Hairy Leukoplakia. eMedicine, instant access to the minds of medicine [ en línea ] Septiembre 2001 [ fecha de acceso 06 Mayo 2002 ] . URL disponible en : <http://www.emedicine.com>
3. Greespan D, Greespan J, Hearst N, et al. Relation of oral hairy leukoplakia to infection with the human immunodeficiency virus and the risk of developing AIDS. J Infect Dis 1987; 155: 475-481.
4. González F. El VIH y la boca. Project Inform [ en línea ] Abril 2000 [ fecha de acceso 17 de mayo de 2003 ] . URL disponible en : [www.projectinform.org](http://www.projectinform.org)

5. Husak R, Garbe C, Orfanos CE. Oral hairy leukoplakia in 71 HIV-seropositive patients : clinical symptoms, relation to immunologic status, and prognostic significance. *J Am Acad Dermatol* 1996 Dec; 35(6): 928-934.
6. Shiboski CH, Hilton JF, Neuhaus JM et al. Human immunodeficiency virus-related oral manifestations and gender. A longitudinal analysis. *Arch Intern Med* 1996 Oct 28; 156(19): 2249-2254.
7. Boulter AW, Soltanpoor N, Swan AV et al. Risk factors associated with Epstein-Barr virus replication in oral epithelial cells of HIV-infected individuals. *AIDS* 1996 Aug; 10(9) : 935-940.
8. Greenspan D, Greenspan J. Enfermedades virales. Manifestaciones orales de la infección por VIH. *HIV Dent* [ en línea ] Febrero 2000 [ fecha de acceso 17 de mayo de mayo de 2003 ] . URL disponible en <http://www.hivdent.org/acosta/viral.htm>
9. Tovar V, Guerra M. Atención odontológica a niños VIH( +). *Odontología-Online*. Artículos [ en línea ] 2001 [ fecha de acceso 30 de octubre de 2002 ] . URL disponible en : [www.odontologia-online.com](http://www.odontologia-online.com)
10. Walling D. Oral hairy leukoplakia: an Epstein-Barr virus-associated disease of patients with HIV. The Center for AIDS. Research Initiative Treatment Action ! (RITA !) [ en línea ] 2000. [ fecha de acceso 06 Mayo 2002 ] . URL disponible en : <http://www.centerforaids.org>
11. Mabruk M, Antonio M, Flint S et. al. A simple rapid technique for the detection of Epstein-Barr virus DNA in HIV-associated oral hairy leukoplakia biopsies. *J Oral Pathol Med* 2000; 29: 118-122.
12. Lozada-Nur F. Podophyllin resin 25% for treatment of oral hairy leukoplakia: an old treatment for a new lesion. *Journal Acquired Immune Deficiency Syndromes* 1991; 4(5): 543-546.
13. Greenspan D, Greenspan J, DeSouza Y. Et al. Oral hairy leukoplakia in a HIV-negative renal transplant recipient. *J Oral Pathol Med* 1989; 18(1) : 32-34.
14. Greenspan J, Greenspan D. Oral hairy leukoplakia : diagnosis and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 67: 396-403.
15. López N y Piña F. Leucoplasia velluda bucal, signo precoz del SIDA. *Acta Odontológica Venezolana* 1990 ; 28 : 83-88.
16. Migliorati C, Migliorati E. Lesiones orales & HIV. *HIV Dent* [ en línea ] Noviembre 2002 [ fecha de acceso 17 de mayo de mayo de 2003 ] . URL disponible en <http://www.hivdent.org/acosta/oralmolah0698.htm>
17. Arndt K. Adverse reactions to acyclovir: topical, oral, and intravenous. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 188-190.
18. Lozada-Nur F, Costa C. Retrospective findings of the clinical benefits of podophyllum resin 25% sol on hairy leukoplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73: 555-558.
19. Schofer H, Ochsendorf F, Helm E, Milbradt R. Treatment of oral hairy leukoplakia in AIDS patients with vitamin A acid (topically) or acyclovir (systemically). *Dermatologica* 1987; 174: 150-153.
20. White DJ, Billingham C, Chapman S et. al. Podophyllin 0.5% or 2.0% v podophyllotoxin 0.5% for the self treatment of penile warts : a double blind randomised study. *Genitourin Med* 1997 Jun; 73(3): 184-187.
21. Goodman & Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Vol. II. 9º ed.. México D.F.:



Editorial Mc-Graw Hill Interamerica; 1996. p. 1717.

22. Bertram G, Katzuma. Farmacología básica y clínica. 8° ed.. México D.F. : Editorial Manual Moderno ; 2002. p. 1190.
23. Crumpacka C. Significance of resistance of herpes simplex virus to acyclovir. J Am Acad Dermatol 1988; 18: 190-195.
24. Friedland GH. Early treatment for HIV: the time has come. N Engl J Med 1990; 322: 1000-1003.

Correspondencia: Prof. Irene Tamí Maury . Universidad Santa María, Facultad de Odontología, Módulo 10, Piso 2, Decanato. Carretera Petare- Sta . Lucía, Km. 4, Urb. Miranda, Caracas, Venezuela. Telefax: 0058-212-7535470, 0058-212-7531236 Email: [itami@telcel.net.ve](mailto:itami@telcel.net.ve)

1 Trabajo premiado en la V Reunión Internacional de la Sociedad Iberoamericana de Medicina y Patología Bucal como mejor trabajo clínico en la ciudad de Buenos Aires, Argentina, octubre 2003.

2 Magister Scientiarum en Medicina Estomatológica, Facultad de Odontología, Universidad Central de Venezuela. Profesora Agregada y Coordinadora de la Consulta Odontológica para Pacientes VIH positivos (COPAVIH), Facultad de Odontología, Universidad Santa María. Caracas, Venezuela.

3 Estudiantes de 4to. año de Odontología. Universidad Santa María. Caracas, Venezuela.