

LESIONES PROLIFERATIVAS EN LA CAVIDAD BUCAL ASOCIADAS AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Autor: Tunia María Sánchez Ramos, Médico especialista de 1er grado de Anatomía Patológica. MSc.: en Enfermedades Infecciosas. Profesor Auxiliar. Facultad de Estomatología "Raúl González Sánchez". La Habana, Cuba
tuniaramos@infomed.sld.cu

Coautores: Lic. Damián Blanco Santana, Dra Dailín Urbizo Obiol, Dra Ana Lorena Izaguirre Sánchez.

RESUMEN

Introducción: el virus del papiloma humano es el grupo más prevalente de virus causantes de tumores de cabeza y cuello. Se han descrito lesiones benignas, premalignas y malignas en la cavidad bucal asociadas con esta infección. El aspecto más importante del virus es su relación con diversos tipos de carcinomas epiteliales, de ahí la importancia de su manejo adecuado. **Objetivo:** describir lesiones proliferativas asociadas a la infección por el virus del papiloma humano en la cavidad bucal. **Material y Métodos:** Se realizó el análisis de las muestras enviadas al departamento de Anatomía Patológica de la Facultad de Estomatología, procedente del servicio de Cirugía Maxilofacial de la Institución, basado en su descripción macroscópica y su procesamiento por la técnica de inclusión en parafina, coloración convencional y su posterior estudio histológico y de inmunohistoquímica. Se consultaron en la Red Telemática de Infomed e Internet, así como Pubmed y otras revistas electrónicas, artículos científicos relacionados con el tema. **Presentación de casos:** presentamos tres casos clínicos, dos de ellos con aumento de volumen de base sésil en la mucosa bucal y el otro como mancha blanca que no desaparece al raspado, clínicamente interpretadas como condiloma, papiloma y leucoplasia respectivamente. El estudio anatomopatológico corroboró el diagnóstico aportando información acerca de su asociación con la infección por el VPH. **Comentarios:** El conocimiento de esta entidad permite el diagnóstico oportuno de las lesiones de la cavidad bucal que con ella se asocian.

Palabras clave: Virus del Papiloma Humano, Cabeza y Cuello.

INTRODUCCIÓN

El virus del papiloma humano (VPH) forma parte de la familia de los Papillomaviridae. Es un virus epiteliotrópico que puede inducir lesiones hiperplasias, papilomatosas y verrucosas en el epitelio escamoso estratificado de la piel y las mucosas.¹

Este tipo de infección ha sido relacionada de manera evidente con diversos tipos de carcinomas epiteliales. Son considerados el grupo más prevalente de virus causantes de tumores de cabeza y cuello asociados a la infección con VPH, de ahí la importancia de su estudio y adecuado manejo.²

El carcinoma de células escamosas en cabeza y cuello ocupa el sexto lugar dentro de todos los cánceres en el mundo, constituyendo el 4% de todos los tumores. Los factores de riesgo asociados con esta entidad han mostrado cambios en los últimos años.³

Se estima que entre 30 y 60% (según el sitio afectado) de los pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (CECyC) tienen infección por VPH, principalmente del tipo 16 (muy alto riesgo) y 18 (alto riesgo).^{2,4}

El cáncer bucal (CB) constituye una problemática de salud a nivel mundial, reportándose altas tasas de incidencia en países desarrollados y fundamentalmente en países en vías de desarrollo. Este representa del 2 al 4% de todos los cánceres diagnosticados, con un incremento anual de 5.000 nuevos casos por año⁵, aunque cabe destacar la gran variabilidad geográfica tocante a su incidencia.

Se habla también de la aparición de 56.000 casos nuevos por año; esto supone que en un momento dado 100.000 personas se encuentren padeciendo la enfermedad.^{5,}

6

En estados tempranos, el cáncer bucal localizado es a menudo asintomático en el momento de la primera consulta. Su detección temprana produce una reducción significativa de la morbilidad y mortalidad, e incrementa la curación y supervivencia.⁵

Se sabe que estos tumores lo causan diferentes carcinógenos que producen cambios genéticos, por lo que múltiples estudios sugieren el uso de marcadores moleculares y bioquímicos para su determinación temprana y evitar de esta forma que los pacientes lleguen a consulta en estadios avanzados del mismo.⁷⁻¹¹

El diagnóstico oportuno del VPH, es fundamental en los conocimientos del profesional de la salud para el tratamiento de las lesiones asociadas a esta infección viral.

Todo esto debe ser tomado en cuenta por la comunidad científica de forma que se realicen trabajos acerca del tema, teniendo en cuenta que en la literatura nacional revisada no abundan en nuestro medio las investigaciones relacionadas con el VPH asociado a la etiopatogenia de determinados procesos proliferativos en la región de cabeza y cuello. Todos estos elementos nos han motivado a la realización de este trabajo trazando como objetivo describir lesiones proliferativas asociadas a la infección por el virus del papiloma humano en la cavidad bucal.

Presentación de casos

Caso clínico 1

Paciente masculino de la raza blanca, de 44 años de edad y procedencia urbana que acude a consulta por presentar aumento de volumen circunscrito a nivel del labio inferior, de forma redondeada, de base sésil, de 1.5 cm de diámetro y normocoloreado, planteándose como diagnóstico clínico: condiloma de la mucosa bucal.

Descripción anatomopatológica

Macroscópicamente: se recibe fragmento de mucosa en tajada de melón de 1.5cmx0.8cmx0.4cm, de color blanco-rosado con lesión central ligeramente elevada, de 0.8cm de diámetro de igual color.

Microscópicamente: en los cortes teñidos con hematoxilina y eosina se aprecia un estroma papilar ramificado de tejido conjuntivo cubierto por un epitelio hiperplásico compuesto por células epiteliales ordenadas haciéndose evidente células vacuoladas en el estrato espinoso (coilocitos) lo que corresponde al diagnóstico de condiloma acuminado de la cavidad bucal. (Fig. 1-A)

Caso clínico 2

Paciente femenina de 53 años de edad, de la raza blanca, de procedencia urbana, que acude a consulta por presentar una lesión en forma de mancha blanca de 1x 0,3 cm a nivel de la mucosa del carrillo derecho.

Descripción anatomopatológica

Macroscópicamente: se recibe fragmento de mucosa gris-blanquecina que mide 1,5 cm x 0,5cm, con áreas blanquecinas en su superficie.

Microscópicamente: se observa fragmento de epitelio escamoso con ligera hiperqueratosis, paraqueratosis, acantosis; presencia de infiltrado inflamatorio crónico ligero, a predominio de linfocitos en la submucosa. (Fig. 2-A)

Caso clínico 3

Paciente femenina de 56 años de edad, de la raza blanca, procedencia urbana, que acude a consulta por aumento de volumen en dorso de la lengua móvil, circunscrito, pediculado, blanquecino de 4 mm de diámetro, planteándose como diagnóstico clínico: *papiloma de la mucosa bucal*.

Descripción anatomopatológica

Macroscópicamente: se recibe fragmento de mucosa en tajada de melón que mide 0.8cmx0.5cmx0.5cm con formación central finamente papilar de 4mm de diámetro, de color blanquecino.

Microscópicamente: se observa estructura compuesta por múltiples proyecciones papilares constituidas por células epiteliales maduras y células vacuoladas numerosas (coilocitos) que rodean un eje fibrovascular correspondiendo al diagnóstico de papiloma de la mucosa bucal. (Fig. 3-A)

Estudios inmunohistoquímicos

A los tres casos clínicos se le realizaron estudios inmunohistoquímicos con los marcadores moleculares siguientes: AntiHPV comercial (+), p16 (+) (Fig. 1-B y 2-B) y ki-67 (+) con mayor sobreexpresión del p16 en el caso del papiloma de la mucosa bucal. (Fig. 3-B)

DISCUSIÓN

De los más de 100 genotipos del VPH, se han encontrado 16 tipos en lesiones bucales: 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 13, 16, 18, 31, 32, 33, 35 y 57. Algunos de ellos, no solo los encontramos en cavidad bucal, sino que pueden aparecer en otras regiones, sin embargo el VPH-13 y VPH-32 son exclusivos de la cavidad bucal.¹

El resultado final de una infección por VPH está determinado por el tipo de VPH, por la respuesta inmune del huésped y por otros cofactores, como el tabaco y el alcohol.²

Clínicamente pueden aparecer lesiones hiperplásicas como: vegetaciones, verrugosidades y papilomas tanto en mucosa oral como en la piel. La mayoría son de bajo grado de riesgo (no oncogénico) y están asociados con lesiones papilomatosas benignas; 6 y 11 están asociados a papiloma bucal y son considerados los subgrupos más comúnmente hallados en cavidad bucal; 6 y 4 asociado a verruga vulgar; 11 asociados a condiloma acuminado; 13 y 32 asociado a hiperplasia epitelial focal y tienen bajo potencial de progresión maligna. En contraste, los genotipos de alto riesgo (oncogénicos) como el tipo 16, 18, 31, 33 y 35; se asocian con leucoplasia y carcinoma escamocelular y son considerados desde 1995, carcinogénicos sobre bases epidemiológicas y moleculares por la Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer (IARC, Lyon; Francia) perteneciente a la OMS.⁷

Los tres casos que se analizaron mediante la biopsia corresponden a lesiones epiteliales frecuentes de la cavidad bucal, dos de ellas que constituyen entidades benignas (condiloma y papiloma) y una premaligna (leucoplasia), todas estas asociadas a la infección por el Virus del Papiloma Humano al demostrarse la presencia de células vacuoladas (coilocitos) en su estructura.

Los marcadores moleculares que se emplearon fueron de gran utilidad en el estudio realizado al marcar sobreexpresión en todos los casos y muy especialmente en el caso del papiloma donde fue mayor para la proteína p16 que puede servir como biomarcador en las lesiones asociadas a la infección con cepas del virus de alto riesgo oncogénico. Múltiples estudios de biología molecular y bioquímica avanzada realizados en diversas partes del mundo han demostrado la importancia de su aplicación en la detección temprana de lesiones producidas por el VPH.^{11, 15}

CONCLUSIONES

La detección temprana de lesiones proliferativas asociadas al VPH en la mucosa bucal resulta de vital importancia para prevenir la aparición del cáncer bucal, debido al potencial oncogénico viral. Aunque muchas lesiones se relacionan con la infección por cepas de bajo riesgo oncogénico, es importante el seguimiento de los pacientes

para evitar su transformación maligna, especialmente cuando están presentes otros cofactores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SERENA-G MEZ, E.; BOLOGNA-MOLINA, R. E.; NEVAREZ-RASCON, A. & ROCHA B. A. Prevalencia del VPH en el proceso de malignización de lesiones de vías aerodigestivas superiores. *Int. Odontostomat.*, 5(1) : 5-12, 2011.
2. Gan L-L, Zhang H, Guo J-H, Fan M-W. Prevalence of Human Papillomavirus Infection in Oral Squamous Cell Carcinoma: a Case-control Study in Wuhan, China, *Asian Pac J Cancer Prev*, 15 (14), 5861-5865.
3. Gallegos-Hernandez JF y cols. Virus del papiloma humano asocia al cáncer de cabeza y cuello Volumen 75, No.3, Mayo-junio 2007 *Cir-Ciruj* 2007; 75: 151-155.
4. Flores-de la Torre C y cols. El virus del papiloma humano como factor pronóstico en pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello *Cir* 2010; 78:221-228.
5. Stewart BW, Kleihues P, editors. World cancer report. Lyon: WHO International Agency for Research on Cancer; 2003.
6. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL, editors. Global burden of disease and risk factors. Washington: The Word Bank/Oxford University Press; 2006.
7. Medina ML, Medina MG, Merino LA. Consideraciones actuales sobre la presencia de papilomavirus humano en la cavidad oral AVANCES EN ODONTOESTOMATOLOGÍA Vol. 26 - Núm. 2 – 2010.
8. Mishra R¹. Biomarkers of oral premalignant epithelial lesions for clinical application. *Oral Oncol.* 2012 Jul;48(7):578-84. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.01.017. Epub 2012 Feb 18.
9. Pim D, Banks L. Interaction of viral oncoproteins with cellular target molecules: infection with high- risk vs low- risk human papillomaviruses. *APMIS* 2010 ; 118 : 471-493.
10. Christos Kroupisand Nikolaos Vourlidis, Human papilloma virus (HPV) molecular diagnostics *Greece Clin Chem Lab Med* 2011;49(11):1783–1799.
11. Fregonesi, Teresa, Duarte, Neto, de Oliveira, Soares.p16INK4A Immunohistochemical Overexpression in Premalignant and Malignant Oral Lesions Infected with Human Papillomavirus *The Journal of Histochemistry & Cytochemistry*.Volume 51(10): 1291–1297, 2003.<http://www.jhc.org>.
12. Ho-Jin Lee, Jin-Wook Kim. Immunohistochemical study on the expression of matrix metalloproteinase 2 and high-risk human papilloma virus in the malignant progression of papillomas. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2013;39:224-230).
13. CB, von Buchwald C. The role of human papillomaviruses in head and neck cancer. *APMIS* 2010; 118: 510-519.
14. Bisht M, Bist SS. Human papilloma virus: A new risk factor in a subset of head and neck cancers. *J Can Res Ther* [serial online] 2011 [cited 2013 Feb 14];7:251-5. Available from <http://www.cancerjournal.net/article.asp?issn=0973-1482;year=2011;volume=7;issue=3;spage=251;epage=255;aulast=Bisht>.
15. Vijayalakshmi R, Viveka T S, Vidyarani Sh, Prathiba R, Arvind K. Risk Stratification of Early Stage Oral Tongue Cancers Based on HPV Status and p16 Immunoexpression *Asian Pac J Cancer Prev*, 15 (19), 8351-8359.
16. Gabrielli Fregonesi,P.A.; Barreto Teresa,D.; Aparecida Duarte,R.; Benatti Neto,C.; Brancini de Oliveira,M,R.; Pienna Soares,CH. p16INK4AImmunohistochemical Overexpression in Premalignant and Malignant Oral Lesions Infected with Human

Anexos



Fig. 1(H y E) Condiloma acuminado.

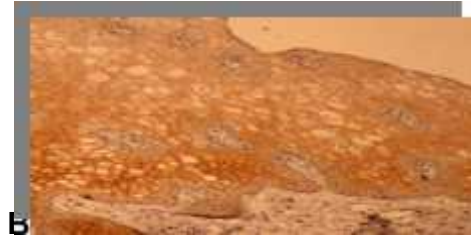


Fig. 1 (p16+) Condiloma

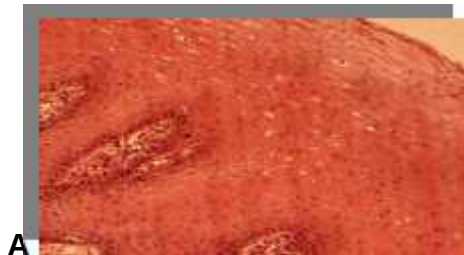


Fig. 2 (H y E) Leucoplasia.

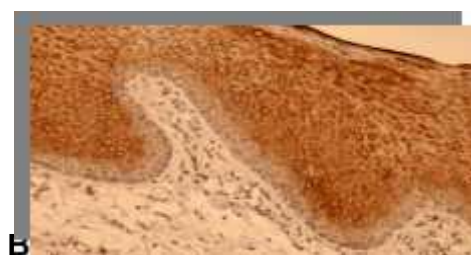


Fig. 2 (p16+) Leucoplasia.



Fig. 3 (H y E) Papiloma.

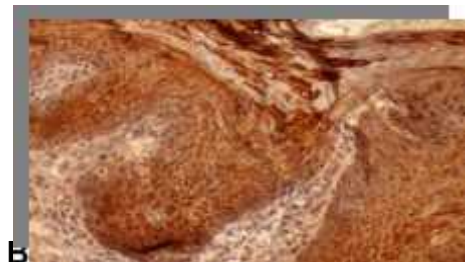


Fig. 3 (p16+) Papiloma.