

ARTÍCULO ORIGINAL

Infección por papilomavirus humano en pacientes con liquen plano bucal

Infection due to human papillomavirus in patients with oral lichen planus

MsC. Gladys Aída Estrada Pereira,¹ MsC. Maricel Márquez Filii^{II} y MsC. Eugenia González Heredia^{II}

¹ Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", Santiago de Cuba, Cuba.

^{II} Universidad de Ciencias Médicas, Facultad de Estomatología, Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Se efectuó un estudio descriptivo y transversal de 85 pacientes con liquen plano bucal asociado al virus del papiloma humano, atendidos en la consulta estomatológica del Policlínico de Especialidades del Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres" de Santiago de Cuba, desde noviembre del 2008 hasta igual mes del 2011, con vistas a evaluar los resultados del diagnóstico histopatológico de esta afección. Entre las variables analizadas figuraron: edad, sexo, diagnóstico clinicohistopatológico, localización anatómica, factores de riesgo, alteraciones celulares que aparecen en el epitelio y magnitud de la displasia epitelial. En la casuística predominaron ambos sexos, el grupo etario de 20-29 años, la mucosa de carrillo como el sitio de mayor incidencia, la presencia de coilocitos como el hallazgo histológico más significativo y elevadas proporciones de la displasia epitelial leve.

Palabras claves: virus del papiloma humano, liquen plano bucal, diagnóstico clínico, diagnóstico histopatológico, biopsia, coilocitos, displasia epitelial, atención secundaria de salud.

ABSTRACT

A descriptive and cross sectional study of 85 patients with oral lichen planus associated with the virus of human papiloma, assisted in the estomatological service from the Specialties Polyclinic in "Saturnino Lora Torres" Teaching Clinical-Surgical Provincial Hospital from Santiago de Cuba was carried out from November, 2008 to the same month of 2011, with the aim of evaluating the results of the histological and pathological diagnosis of this disorder. Among the analyzed variables there were: age, sex, clinical histological and pathological diagnosis, anatomical localization, risk factors, cellular changes which appear in the epithelium and magnitude of the epithelial dysplasia. The age group 20-29, both sexes, the cheek mucosa as the place of greater incidence, the koilocytos presence as the most significant histological finding, high proportions of the mild epithelial dysplasia prevailed in the case material.

Key words: human papillomavirus, oral lichen planus, clinical diagnosis, histological and pathological diagnosis, biopsy, koilocytos, epithelial dysplasia, secondary health care.

INTRODUCCIÓN

Los virus del papiloma humano (VPH) pertenecen a la familia de los papovaviridae; son microorganismos pequeños, termoestables y resistentes al éter. La mayor parte de ellos son muy comunes, inofensivos, no cancerosos y fácilmente tratables; inertes en el medio extracelular y se reproducen solo en células vivas (huésped). Este agente infeccioso posee un ciclo de desarrollo lento, estimula la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN celular) y se replica dentro del núcleo; además, posee un marcado epiteliotropismo (preferencia por la mucosa bucal y piel), lo cual induce a lesiones hiperplásicas, tales como: vegetaciones, verrugosidades y papilomas.^{1,2}

Asimismo, la infección por VPH es una de las enfermedades virales más difundidas en la población mundial, puesto que se transmite por contactos sexuales cercanos y repetidos; razón por la cual, actualmente, es reconocida como infección de transmisión sexual.¹ La gran mayoría de ellas son asintomáticas o subclínicas, no originan ninguna manifestación clínica o morfológica y pasan desapercibidas si no se hace una prueba molecular para detectar fragmentos del genoma en las células infectadas.^{2,3}

Se ha encontrado que a mayor diferencia de edades con la pareja sexual masculina, se incrementa el riesgo de infección por este virus.^{4,5}

Las vías de transmisión del VPH son diversas, entre ellas figuran: perinatal, infección transplacentaria, líquido amniótico, sangre, contacto sexual, autoinoculación y por saliva.⁴⁻⁹

El papiloma bucal es una de las lesiones epiteliales bucales más frecuentes y es producida por el VPH.¹⁰ Este virus se transmite por contacto directo y la mayoría de las lesiones de la cavidad bucal se deben a la relación inmediata por autoinoculación y por relaciones orogenitales.¹¹ Se ha demostrado que la saliva tiene un papel protector de las infecciones a través de la existencia de un gran número de agentes antimicrobianos bucales, tales como: lisozima, lactoferrina, inmunoglobulina A (Ig A) y citoquinas.^{12,13} Además, los tejidos altamente queratinizados que caracterizan la cavidad bucal pueden proveer una barrera contra la infección por VPH; por tanto, hay menor probabilidad que el virus invada y alcance las células de las capas basales a diferencia de la mucosa cervical.¹⁴

Se han identificado más de 75 genotipos del VPH y las lesiones bucales se incluyen en los siguientes: 1,2,3,4,6,7,10,11,13,16,18,31,32,33,35 y 57;¹⁵ sin embargo, el 13 y el 32 son exclusivos de la cavidad bucal.^{15,16} La mayoría son de bajo riesgo (no oncogénico) y están asociados a lesiones papilomatosas benignas. De igual manera el 6 y el 11 se asocian al papiloma bucal y son considerados los subgrupos más comúnmente hallados en esta cavidad.¹⁷ Asimismo, el 4 y el 6 asociados a verruga vulgar; el 11 a condiloma acuminado;¹⁸ el 13 y el 32 a hiperplasia epitelial focal con bajo potencial de progresión maligna. En contraste, los genotipos de alto riesgo (oncogénicos), tales como: 16, 18, 31, 33 y 35 se asocian a leucoplasia y carcinoma escamocelular;¹⁶ los cuales desde 1995 son considerados por la Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer (IARC, Lyon; Francia) perteneciente a la OMS como carcinogénicos, sobre bases epidemiológicas y moleculares.¹⁴

El citado virus se ha detectado en lesiones benignas, premalignas y malignas de la cavidad bucal. Entre las primeras se incluyen: el papiloma bucal, verruga vulgar bucal, condiloma acuminado bucal e hiperplasia epitelial focal, hiperplasia fibrosa, hiperplasia papilomatosa; las lesiones premalignas o malignas contienen: lesiones producidas por acción del tabaco, queratosis, queratoquiste odontogénico, ameloblastoma, liquen plano bucal, leucoplasia vellosa y carcinoma escamocelular.¹⁶⁻¹⁹

La presencia del VPH-16 se asocia perceptiblemente tanto a leucoplasia bucal como a las lesiones de carcinoma bucal de células escamosas; razón por la cual este virus constituye un elemento carcinógeno en esta afección.¹⁶⁻¹⁹

Sobre la base de las transformaciones celulares inducidas por el virus del papiloma humano y su relación con el liquen plano bucal, se efectuó esta investigación a fin de identificar tempranamente y diagnosticar aquellas manifestaciones clínicas bucales asociadas con la infección por el VPH, para prevenir la presencia de coilocitos en las células, establecer la localización anatómica del virus, los factores de riesgo que permitan su aparición y la intensidad de la displasia epitelial debido a la infestación de los tejidos epiteliales bucales, así como valorar un tratamiento oportuno encaminado a mejorar el pronóstico del cáncer bucal.

MÉTODOS

Se efectuó un estudio descriptivo y transversal de 85 pacientes con liquen plano bucal asociado al virus del papiloma humano, atendidos en la consulta estomatológica del Policlínico de Especialidades del Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres" de Santiago de Cuba, desde noviembre del 2008 hasta igual mes del 2011, con vistas a evaluar los resultados del diagnóstico histopatológico de esta afección mediante el examen exhaustivo de la cavidad bucal y la biopsia realizada a los portadores del virus.

Las muestras de tejido se obtuvieron con un ponche de Martín de 5 milímetros, se depositaron en un frasco de cristal con formol a 10 %, y se trasladaron al Departamento de Anatomía Patológica, donde fueron fijadas en formalina a 5 % y procesadas por medio de la técnica clásica de inclusión en parafina; luego se colorearon con hematoxilina-eosina y se procedió, posteriormente, a observar las láminas con un microscopio de luz convencional para conocer los cambios y el grado de afección de las células (las cuales se clasificaron en grados displásicos en cuanto a la presencia, el grado y la importancia de los rasgos atípicos, según la interpretación del histopatólogo).

Entre las variables analizadas figuraron: edad, sexo, diagnóstico clínico e histopatológico, localización anatómica, factores de riesgo, alteraciones celulares que aparecían en el epitelio y magnitud de la displasia epitelial.

RESULTADOS

En la casuística predominaron el grupo etario de 30-39 años, con 35,2 %; seguido en menor frecuencia, por el de 40-49, con 25,9 %; sin embargo, no hubo prevalencia del virus en ningún sexo (tabla 1).

Tabla 1. VPH según edad y sexo en pacientes con liquen plano bucal

Grupos Etarios (en años)	Femenino		Sexo Masculino		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
20-29	4	4,7	3	3,5	7	8,2
30-39	16	18,9	14	16,4	30	35,2
40-49	12	14,1	10	11,8	22	25,9
50-59	7	8,2	9	10,6	16	18,9
60 y más	4	4,7	6	7,0	10	11,8
Total	43	50,6	42	49,4	85	100,0

Referente a la relación entre los factores de riesgo del VPH y el sexo (tabla 2), se evidenció que las relaciones sexuales a temprana edad, acompañadas con relaciones sexuales múltiples y sexo bucogenital, en ambos géneros, fue el factor que tuvo mayor preponderancia (62,3 %), seguidas por el de relaciones sexuales múltiples, sexo bucogenital y enfermedad inmunodepresora (11,8 %); no hubo predilección por ningún sexo.

Tabla 2. Relación entre los factores de riesgo del VPH y el sexo

Factores de riesgo del VPH	Sexo					
	Femenino		Masculino		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Infección de transmisión sexual	1	1,2	2	2,3	3	3,6
Relaciones sexuales tempranas	2	2,3	2	2,3	4	4,8
Relaciones sexuales múltiples	1	1,2	1	1,2	2	2,3
Infección transmisión sexual + relaciones sexuales múltiples	4	4,8	4	4,8	8	9,4
Relaciones sexuales tempranas + relaciones sexuales múltiples + sexo bucogenital	27	31,7	26	30,6	53	62,3
Relaciones sexuales tempranas + promiscuidad + hábito de fumar	3	3,6	2	2,3	5	5,8
Relaciones sexuales múltiples + sexo bucogenital + enfermedad inmunodepresora	5	5,8	5	5,8	10	11,8
Total	43	50,6	42	49,4	85	100,0

Al evaluar la tabla 3, se muestra la forma clásica o en trama como la de mayor incidencia en la aparición del virus, con 69,4 %; mientras que el sitio anatómico más susceptible en la instalación de la infección fue la mucosa de carrillo, con 63,6 %, seguido en secuencia por dorso y borde lateral de lengua, con 16,4 %.

Tabla 3. Correlación entre la localización topográfica del VPH y las formas clínicas del liquen plano bucal

Localización topográfica del VPH	Formas clínicas del liquen plano oral							
	Trama		Placa		Erosiva		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Mucosa de carrillo	43	50,6	9	10,6	2	2,3	54	63,6
Dorso y borde lateral de lengua	6	7,0	8	9,4			14	16,4
Labio inferior	6	7,0	4	4,7	1	1,2	11	13,0
Encías	4	4,7	2	2,3			6	7,0
Total	59	69,4	23	27,0	3	3,5	85	100,0

Con respecto a la relación entre el tipo de alteraciones hísticas y las formas clínicas del liquen plano bucal asociado al virus del papiloma humano (tabla 4), los hallazgos microscópicos más sobresalientes en el informe histopatológico fueron la hiperqueratosis, aumento del infiltrado inflamatorio en banda, la degeneración licuefactiva de la capa basal y la aparición de coilocitos, los cuales estuvieron presentes en la totalidad de los enfermos biopsiados (100,0 %).

Tabla 4. Relación entre el tipo de alteración hística y las formas clínicas del liquen plano bucal asociado al papilomavirus humano

Alteraciones hísticas	Formas clínicas del liquen plano bucal							
	Trama		Placa		Erosiva		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Hiperqueratosis	59	69,4	23	27,0	3	3,6	85	100,0
Aumento del infiltrado inflamatorio en banda	59	69,4	23	27,0	3	3,6	85	100,0
Degeneración licuefactiva de la capa basal	59	69,4	23	27,0	3	3,6	85	100,0
Hipergranulosis	30	60,0	18	36,0	2	4,0	50	100,0
Acantosis irregular alternando con zonas atróficas	27	60,	15	33,3	3	6,7	45	100,0
Coilocitos	59	69,4	23	27,0	3	3,6	85	100,0
Clavos interpapilares	6	50,0	4	33,3	2	16,7	12	100,0
Displasia	32	55,2	23	39,7	3	5,1	58	100,0

Se comprobó que la mucosa de carrillo fue el sitio de mayor promedio de displasia, con 63,6 % seguido por la lengua, con 16,4 %; lo que evidenció elevadas proporciones de la displasia epitelial leve, con 47,0 %; sin embargo, 31,8 % no presentaron grados displásicos (tabla 5).

Tabla 5. Vinculación entre la localización anatómica del papilomavirus humano y la magnitud de la displasia epitelial

Localización anatómica del VPH	Magnitud de la displasia epitelial									
	No displasia		Displasia leve		Displasia moderada		Displasia severa		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Mucosa de carrillo	17	20,0	28	33,0	7	8,2	2	2,3	54	63,6
Dorso y borde lateral de lengua	8	9,4	6	7,0					14	16,4
Labio inferior	1	1,2	4	4,7	5	5,8	1	1,2	11	13,0
Encías	1	1,2	2	2,3	3	3,6			6	7,0
Total	27	31,8	40	47,0	15	17,6	3	3,6	85	100,0

DISCUSIÓN

Los resultados alcanzados en este estudio demostraron que el virus del papiloma humano no tiene predilección por sexo; que esta entidad alcanza su mayor incidencia entre la tercera y cuarta décadas de la vida, siendo el comienzo de las relaciones sexuales activas sin protección a edad temprana y la práctica del sexo bucogenital, respectivamente, los agentes causales de la aparición de dicha infección en la boca. Este criterio se asemeja a los estudios realizados por Jenkins,³ Ha PK *et al*,⁶ Schwartz *et al*,¹¹ y Muñoz *et al*,¹⁹ quienes hallaron una elevada prevalencia del agente infeccioso en adultos jóvenes que practicaban el sexo tempranamente. Otros autores también plantean que este virus oncógeno puede presentarse a cualquier edad principalmente entre la tercera y la quinta década de la vida, aparece en cualquier zona anatómica de la cavidad bucal (cara interna del labio, paladares duro y blando, úvula y borde lateral de la lengua) como los sitios de mayor localización.²⁻⁵

Autores como Gearheart *et al*¹ y Goldstein *et al*,⁴ constataron que el factor de riesgo más consistente y documentado para la infección por VPH es el número de compañeros sexuales. Otras condiciones predisponentes para adquirir la infección por este virus son la iniciación temprana de relaciones sexuales y el consumo de cigarrillos.

Estudios recientes evidencian la implicación del VPH en el desarrollo de lesiones precancerígenas y del carcinoma escamocelular de la cavidad bucal.¹⁶⁻¹⁹ La alta prevalencia de esta infección en el caso de lesiones bucales premalignas podría ser un evento temprano en el proceso de cancerización.^{6, 9-11} Asimismo, la persistencia de este virus es importante, más aún si se encuentra asociada a hábitos, tales como: consumo de tabaco en cualquiera de sus formas, alcoholismo, uso de anticonceptivos, onicofagia, entre otros. La combinación de factores de riesgo podría potenciar cambios celulares de lesiones clínicamente benignas con transformación premalignas y/o malignas de la cavidad bucal.

Por otra parte, en esta investigación se comprobó la existencia de múltiples formaciones papilares con 1-2 milímetros de diámetro en el epitelio bucal, que se situaban contiguamente unas al lado de otras sin tendencia a fusionarse, y eran asintomáticas, de consistencia fibrosa, color blanquecino, base sésil, intercaladas con unas líneas de trayectos caprichosos y formaban mallas, cuyo aspecto se podía comparar con una red o encaje (signo de Wickham). También se detectaron pequeños nódulos sobreelevados en lesiones queratósicas (placas blancas), superficie rugosa y bordes bien delimitados; en otros casos no se identificaron a simple vista por encontrarse planas, lo cual se informó en el estudio histopatológico. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Gearheart *et al*,¹ Baseman *et al*,⁸ Edwards *et al*,⁹ y Gillison *et al*,¹³ quienes constataron que el diagnóstico clínico de las lesiones por VPH en la cavidad bucal se realiza por las características clínicas de la lesión (color blanco o morado en dependencia del grado de queratinización de la mucosa, superficies rugosas, sésiles o pediculadas, únicas o múltiples y generalmente asintomática) y preconizaron además, que la mayoría de los papilomas bucales son pequeños, pues no superan el centímetro; por tanto, para ser vistos, debe aplicarse ácido acético o azul de toluidina a 2 %.

Los detalles histológicos fundamentales del liquen plano bucal relacionado con la infección por VPH se caracterizaron por la presencia de hiperqueratina con espesor variable, aumento del infiltrado inflamatorio en banda, degeneración licuefactiva de la capa basal, hipergranulación; células grandes, hinchadas, cargadas de coilocitos, generalmente en las capas intermedias; el citoplasma perinuclear es vacuolado transparente y se extiende concéntricamente alrededor de la periferia de la célula, mientras que el núcleo se observa hiper cromático y retraído, binucleado o multinucleado, con una cromatina irregular, pleomórfico; con evidencia de atipia que rompe la relación núcleo citoplasma. Estos hallazgos histopatológicos, característicos de la atipia coilocitósica fueron semejantes a los notificados por otros autores como Gearheart *et al*,¹ Jenkins,³ Ha PK *et al*,⁶ Baseman *et al*,⁸ y Edwards *et al*,⁹ quienes mostraron cambios epiteliales con abundantes células típicas del VPH de células escamosas (coilocitos), núcleos redondos u ovals, pequeños y picnóticos con citoplasmas voluminosos, débilmente eosinófilos y con aspecto cristalino, con una vacuola perinuclear bien definida que desplaza al núcleo.

Al examen clínico e histopatológico todos los integrantes de la casuística se encontraban infectados por el VPH, razón por la cual no hubo predilección por sexo; su mayor incidencia estuvo entre la tercera y cuarta décadas de la vida, con el comienzo de las relaciones sexuales activas sin protección a edad temprana y la práctica del sexo bucogenital, respectivamente, como los agentes causales de la aparición de dicha infección. En la mayoría de los pacientes fueron identificadas manifestaciones clínicas bucales, y al estudio microscópico se hallaron abundantes coilocitos de células escamosas que provocaron algunas alteraciones a nivel celular, con la displasia epitelial leve como el grado más significativo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gearheart PA, Randall TC, Buckley RM. Papilomavirus humano oral. *J Med Oral Pathol.* 2008; 360(13):1337-4.
2. Schiffman M, Castle PE. Human papillomavirus: epidemiology and public health. *Arch Pathol Lab Med.* 2003; 127(8):930-4.
3. Jenkins D. Diagnosis human papillomaviruses: recent advances. *Curr Opin Infect Dis.* 2001; 14(1):53-62.
4. Goldstein MA, Goodman A, del Carmen MG, Wilbur DC. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 10-2009. A 23-year-old woman with an abnormal Papanicolaou smear. *N Engl J Med.* 2009; 360(13):1337-44.
5. Kahn JA. HPV vaccination for the prevention of cervical intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med.* 2009; 361(3):271-8.
6. Ha PK, Califano JA. The role of human papillomavirus in oral carcinogenesis. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2004; 15(4):188-96.
7. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, et al. Prevalencia de la infección a VPH entre mujeres de EEUU. *J Clin.* 2007; 297(8):813-9.
8. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol.* 2005; 32(Suppl 1):S16-24.
9. Edwards QT, Saunders-Goldson S, Morgan PD, Maradiegue A, Macri C. Neoplasia intraepitelial oral, variados signos y síntomas. *J Cáncer Inst.* 2008; 13(3):49-52.
10. Zur Hausen H, de Villiers EM. Human papillomaviruses. *Annu Rev Microbiol.* 1994; 48:427-47.
11. Schwartz SM, Daling JR, Doody DR, Wipf GC, Carter JJ, Madeleine MM, et al. Oral cancer risk in relation to sexual history and evidence of human papillomavirus infection. *J Natl Cancer Inst.* 1998; 90(21):1626-36.
12. Medina ML, Medina MG, Merino LA. Consideraciones actuales sobre la presencia del papiloma virus humano en la cavidad oral. *Av Odontoestomatol.* 2010 [citado 8 Abr 2012]; 26(2).
13. Gillison ML, Koch WM, Capone RB. Evidencia de una asociación causal entre el virus del papiloma humano y los cánceres de cabeza y cuello. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92(9):709-20.
14. Frisch M, Smith E, Grulich A, Johansen C. Cáncer en una cohorte poblacional de hombres y mujeres con parejas registradas homosexuales. *Am J Epidemiol.* 2003; 157(11):966-72.
15. Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, Markowitz LE, Giuliano AR. Prevalencia de la infección por VPH entre hombres: revisión sistemática de la literatura. *J Infect Dis.* 2006; 194(8):1044-57.
16. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA.* 2007; 297(8):813-9.
17. Greenblatt RJ. Virus del papiloma humano: enfermedades, diagnosis y posible vacuna. *Clin Microbiol Newsletter.* 2005; 27(18):139-45.

18. Sinal SH, Woods CR. Infecciones de papilomavirus humano en tracto genital y respiratorio de jóvenes. *Seminars in pediatric infectious diseases*. 2005;16(4):306-16.
19. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006;24 (Suppl 3):S3/1-10.

Recibido: 14 de septiembre de 2012.

Aprobado: 10 de octubre de 2012.

Gladys Aída Estrada Pereira. Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", avenida Libertadores s/n, entre calles 4ta y 6ta, reparto Sueño, Santiago de Cuba, Cuba.