

## Identificación del papilomavirus humano en la leucoplasia bucal

## Identification of the human papillomavirus in oral leukoplakia

MsC. Gladys Aída Estrada Pereira,<sup>I</sup> MsC. Maricel Márquez Filiu,<sup>II</sup> Lic. Galina Hernández Álvarez<sup>III</sup> y MsC. Silvana Oliveros Noriega-Roldán<sup>IV</sup>

<sup>I</sup> Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>II</sup> Universidad de Ciencias Médicas, Facultad de Estomatología, Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>III</sup> Universidad de Ciencias Médicas, Facultad de Tecnología de la Salud, Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>IV</sup> Clínica Estomatológica Provincial Docente "Mártires del Moncada", Santiago de Cuba, Cuba.

### RESUMEN

Con el propósito de evaluar los resultados del diagnóstico clínico e histopatológico del papilomavirus humano asociado a la leucoplasia bucal, se efectuó un estudio descriptivo y transversal de 75 pacientes con la citada afección, tratados en la consulta estomatológica del Policlínico de Especialidades del Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres" de Santiago de Cuba, desde septiembre del 2009 hasta igual mes del 2012. A los afectados se le realizó biopsia para conocer la presencia de coilocitos que producían alteraciones epiteliales y del corion en el tejido lesionado, así como su localización topográfica. En la casuística prevalecieron el sexo masculino, la mucosa de carrillo como el sitio anatómico de mayor incidencia y la displasia epitelial como la más relevante. Asimismo, la pérdida de la relación núcleo-citoplasma y la hiperplasia de la capa basal fueron las alteraciones hísticas más frecuentes.

**Palabras clave:** papilomavirus humano, leucoplasia bucal, diagnóstico histopatológico, biopsia, coilocitos, displasia epitelial, atención secundaria de salud.

### ABSTRACT

With the purpose of evaluating the results of the clinical and histopathological diagnosis of the human papillomavirus associated with oral leukoplakia, a descriptive and cross-sectional study was carried out in 75 patients with this condition, who were treated at the Stomatology Department of the Polyclinic of Specialties from "Saturnino Lora" Provincial Teaching Clinical Surgical Hospital of Santiago de Cuba, from September 2009 to the same month of 2012. Biopsies were taken from patients to detect the presence of koilocytes producing chorion and epithelial changes in damaged tissue, as well as their topographic location. Male sex, buccal mucosa as the anatomical site of highest incidence and epithelial dysplasia as the most significant prevailed in the case material. Likewise, the loss of the nuclear-cytoplasmic ratio and hyperplasia of the basal layer were the most frequent tissue alterations.

**Key words:** human papillomavirus, oral leukoplakia, histopathological diagnosis, biopsy, koilocytes, epithelial dysplasia, secondary health care.

## INTRODUCCIÓN

El virus del papiloma humano (VPH) pertenece a la familia de los papovavirus, que son un grupo diverso de virus ADN con una cubierta proteica o cápside, que le permite sobrevivir en el ambiente por largos periodos de tiempo. La mayoría de estas infecciones víricas son asintomáticas o subclínicas, pues no originan ninguna manifestación clínica o morfológica y pasan desapercibidos si no se hace una prueba molecular para detectar fragmentos del genoma en las células infectadas; afectan principalmente las células epiteliales de piel y mucosa, pero penetran generalmente en la capa basal. Pueden infectar las mucosas bucal, laríngea y cervical, así como los genitales externos.<sup>1</sup> Este virus patógeno lesiona las células al penetrar en ellas, se replica a expensa del huésped y produce transformación celular, por tanto, da lugar a una proliferación neoplásica y causa diferentes clases de papilomas en el hombre (verrugas o condilomas); mientras que otros pueden generar infecciones subclínicas, las cuales pueden (en la minoría de casos) dar lugar al cáncer.<sup>2</sup> Casi todas las infecciones son transitorias, pues se controlan por la respuesta inmune del organismo; solo entre 10 y 20 % se vuelven crónicas o persistentes y son las que tienen un mayor potencial oncogénico,<sup>2,3</sup> a pesar de que otros generan infecciones subclínicas, que pueden, en la menor cantidad de pacientes, convertirse en tumores.<sup>3</sup> La infección por VPH es la causa principal de casi todos los casos de cáncer cervical.<sup>3</sup> Existen cofactores, tales como: consumo de tabaco y alcohol, capaces de aumentar la probabilidad de progresión de la infección hacia el cáncer.<sup>3,4</sup>

Cabe agregar que existen diversas vías de transmisión del VPH, entre las cuales figuran: perinatal, infección transplacentaria, líquido amniótico, sangre, contacto sexual, autoinoculación y algunos autores<sup>2-5</sup> sugieren una posible transferencia por la saliva.

El papiloma bucal es una de las lesiones epiteliales de la boca más frecuentes, producidas por el VPH. Este virus se transmite por contacto directo y la mayoría de las lesiones de esta cavidad se deben al contacto por autoinoculación y relaciones urogenitales.<sup>4</sup> Se ha demostrado que la saliva tiene un papel protector de las infecciones a través de la existencia de un gran número de agentes bucales antimicrobianos, tales como: lisozima, lactoferrina, inmunoglobulina A (Ig A) y citoquinas.<sup>6</sup> Además, los tejidos altamente queratinizados que caracterizan la cavidad bucal pueden proveer una barrera contra la infección por VPH, lo cual limita la probabilidad de que el virus invada y alcance las células de las capas basales, a diferencia de la mucosa cervical.<sup>6,7</sup>

Por otra parte, el diagnóstico 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, superficie rugosa, de bordes pronunciados e irregulares, sésiles o pediculadas, únicas o múltiples y generalmente asintomáticas).<sup>8</sup> La mayoría de los papilomas bucales son pequeños y no superan el centímetro, aunque a veces pueden encontrarse lesiones más grandes incluso de 3 centímetros. Se presentan a cualquier edad, entre la tercera y la quinta décadas de la vida; pueden aparecer en cualquier parte de la cavidad bucal, pero se localizan con mayor frecuencia en la cara interna del labio, paladar duro y blando, úvula y borde lateral de la lengua.<sup>8,9</sup>

Al respecto, en las lesiones bucales se han identificado diferentes genotipos de VPH, entre los cuales se incluyen: tipos 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 13, 16, 18, 31, 32, 33, 35 y 57.<sup>10</sup> Los virus 13 y 32 son exclusivos de la cavidad bucal;<sup>11</sup> poseen marcado

epiteliotropismo e inducen lesiones hiperplásicas, tales como: vegetaciones, verrugosidades y papilomas tanto en mucosa bucal como en piel.<sup>10,11</sup> La mayoría son de bajo grado de riesgo (no oncogénico) y están asociados a lesiones papilomatosas benignas. Asimismo, los tipos 6 y 11 se encuentran unidos al papiloma bucal y son considerados los subgrupos más comúnmente hallados en esta cavidad;<sup>10</sup> mientras que los anteriormente citados se asocian a la hiperplasia epitelial focal y presentan bajo potencial de progresión maligna. En contraste, los genotipos de alto riesgo (oncogénicos) como el 16, 18, 31, 33 y 35; se asocian con leucoplasia y carcinoma escamocelular<sup>10-12</sup> y desde 1995 son considerados por la Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer, como carcinogénicos sobre bases epidemiológicas y moleculares. Teniendo en cuenta estos resultados, la presencia de VPH-16 se vincula perceptiblemente a la leucoplasia bucal y a las lesiones de carcinoma bucal de células escamosas, por tanto, el virus puede ser un elemento carcinógeno en estas afecciones.<sup>11,12</sup>

También se ha detectado el VPH en diferentes lesiones de la cavidad bucal: benignas, premalignas y malignas. Las primeras contienen el papiloma bucal, la verruga vulgar bucal, el condiloma acuminado bucal y las hiperplasias epitelial focal, de consistencia fibrosa, así como papilomatosa; entre las lesiones premalignas o malignas se incluyen las producidas por acción del tabaco, queratosis, queratoquiste odontogénico, ameloblastoma, liquen plano bucal, leucoplasia vellosa y carcinoma escamocelular.<sup>12,13</sup>

Sobre la base de las alteraciones celulares causadas por la infección del papilomavirus humano en la leucoplasia bucal, se efectuó esta investigación para determinar la vinculación entre el diagnóstico clínico e histopatológico y la presencia de coilocitos, así como establecer la localización anatómica del virus y el grado de displasia epitelial.

## **MÉTODOS**

Se efectuó un estudio descriptivo y transversal de 75 pacientes mayores de 19 años, de ambos sexos, con papilomavirus humano asociado a la leucoplasia bucal, tratados en la consulta estomatológica del Policlínico de Especialidades del Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres" de Santiago de Cuba, desde septiembre del 2009 hasta igual mes del 2012, para evaluar los resultados del diagnóstico clínico e histopatológico de esta afección mediante el examen exhaustivo de la cavidad bucal y la biopsia realizada a los afectados.

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 posteriormente, se procedió 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, magnitud y alteraciones celulares de la displasia epitelial.

## RESULTADOS

El papilomavirus humano bucal predominó en el sexo masculino, con 45 afectados (60,0 %) y en el grupo etario de 20-29 años, con 42,6 %, seguido en orden descendente por el de 30-39, con 30,7 % (tabla 1).

**Tabla 1.** Pacientes con VPH en la leucoplasia bucal según edad y sexo

Grupos etarios	Femenino		Masculino		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
20-29	13	17,3	19	25,3	32	42,6
30-39	10	13,3	13	17,3	23	30,7
40-49	4	5,3	8	10,7	12	16,0
50-59	2	2,7	3	4,0	5	6,7
60 y más	1	1,3	2	2,7	3	4,0
Total	30	40,0	45	60,0	75	100,0

En cuanto a la relación existente entre las alteraciones hísticas encontradas en la leucoplasia y el sexo (tabla 2), se demostró que la presencia de coilocitos y el infiltrado inflamatorio subepitelial fueron los hallazgos histológicos más sobresalientes encontrados en los hombres, con 60,0 %, respectivamente.

**Tabla 2.** Relación entre las alteraciones hísticas y el sexo en pacientes con VPH en la leucoplasia bucal

Alteraciones hísticas	Sexo					
	Femenino		Masculino		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Hiperqueratosis	10	40,0	15	60,0	25	100,0
Hiperparaqueratosis	20	40,0	30	60,0	50	100,0
Acantosis	17	37,8	28	62,2	45	100,0
Coilocitos	30	40,0	45	60,0	75	100,0
Infiltrado inflamatorio subepitelial	30	40,0	45	60,0	75	100,0
Displasia epitelial	21	38,1	34	61,9	55	100,0

Respecto a la correlación entre la localización topográfica del papilomavirus humano bucal y la magnitud de la displasia epitelial (tabla 3), se evidenció que la mucosa de carrillo fue el sitio anatómico de mayor incidencia, con 44,0 %, seguido por la zona retromolar, con 24,0 %. También se comprobó que la displasia leve alcanzó las cifras más elevadas, con 40,0 %.

**Tabla 3.** Correlación entre la localización topográfica del VPH en la leucoplasia bucal y la magnitud de la displasia epitelial

Localización topográfica	Magnitud de la displasia epitelial								Total	
	No displasia		Displasia leve		Displasia moderada		Displasia severa			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Mucosa de carrillo	7	9,3	13	17,3	8	10,7	5	6,7	33	44,0
Zona retromolar	4	5,3	8	10,7	4	5,3	2	2,7	18	24,0
Borde lateral de lengua	4	5,3	6	8,0	3	4,0	1	1,3	14	18,7
Paladar duro	3	4,0	2	2,7	1	1,3			6	8,0
Labio inferior	2	2,7	1	1,3	1	1,3			4	5,3
Total	20	26,6	30	40,0	17	22,7	8	10,7	75	100,0

Al vincular las alteraciones celulares de la displasia con la magnitud de esta (tabla 4), se observó que la pérdida de la relación núcleo-citoplasma y la hiperplasia de la capa basal fueron los cambios más relevantes producidos en las células, con 30 lesionados, respectivamente, para 56,7 % en el primero y 61,2 % en el segundo; ambos en la displasia epitelial leve que fue el grado más significativo.

**Tabla 4.** Vinculación entre las alteraciones celulares de la displasia epitelial en el VPH y la magnitud de esta

Alteraciones celulares de la displasia	Magnitud de la displasia epitelial							
	Displasia leve		Displasia moderada		Displasia severa		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Pérdida de la relación Núcleo-citoplasma	30	56,7	16	30,1	7	13,2	53	100,0
Hiperplasia de la capa basal	30	61,2	13	26,6	6	12,2	49	100,0
Hiper Cromatismo de núcleos y nucleolos	18	45,0	14	35,0	8	20,0	40	100,0
Pleomorfismo celular	23	71,9	8	25,0	1	3,1	32	100,0
Pérdida de la adherencia epitelial			7	46,7	8	53,3	15	100,0
Pérdida de la polaridad			7	46,7	8	53,3	15	100,0
Células queratinizadas aisladas			3	33,3	6	66,7	9	100,0

## DISCUSIÓN

Los resultados de esta investigación confirmaron la prevalencia de la infección por papilomavirus humano bucal en el sexo masculino, con una mayor incidencia entre la tercera y cuarta décadas de la vida, lo cual coincide con lo encontrado por otros autores,<sup>1-4,6</sup> quienes presentaron escritos semejantes en cuanto a la alta preponderancia de este virus en determinados grupos de edades.

Otros investigadores<sup>5,7-9,11</sup> afirman que los resultados de los estudios histológicos demuestran la vinculación de estos virus con la carcinogénesis bucal, evidenciada en los cambios degenerativos bucales frecuentes con imágenes que simulan la coilocitosis; estas observaciones concuerdan con este trabajo donde en el informe microscópico se hallaron alteraciones epiteliales, tales como: presencia de coilocitos y aumento del infiltrado inflamatorio subepitelial, lo cual induce al agravamiento y transformación de esta lesión premaligna (leucoplasia bucal).

Por su parte, Gearheart *et al*,<sup>1,2</sup> Ha *et al*,<sup>5</sup> Edwards *et al*<sup>7</sup> y Antonsson *et al*,<sup>8</sup> notificaron que la leucoplasia de la mucosa bucal aparece entre los procesos vinculados con el virus del papiloma humano, por lo que el citado virus está relacionado con la génesis de las lesiones premalignas y las neoplasias malignas.

Este estudio demostró que el sitio más susceptible en la instalación de este virus patógeno fue la mucosa de carrillo, seguido de la zona retromolar, lo cual tiene similitud con lo encontrado por otros estudiosos<sup>5,10,11</sup> del tema, quienes presentaron datos similares en cuanto al aislamiento de las lesiones epiteliales de la boca, con distintos aspectos planos, papulares, pedunculados o múltiples; diseminadas por la lengua, la encía, así como las mucosas bucal y labial.

La intensidad de la displasia epitelial fue catalogada como la alteración hística más importante en la evolución de las lesiones premalignas, con cambios celulares regresivos. Esta constituye el rasgo histológico distintivo en la expectativa de riesgo de la malignización. En las membranas mucosas de las personas expuestas

constantemente a la infección por papiloma virus humano (agente biológico importante en la carcinogénesis bucal) por la práctica del sexo bucal durante largos períodos,<sup>1,2,4</sup> se origina una respuesta defensiva ante la agresión persistente de este virus oncógeno; sin embargo, si no se elimina el factor causal, con el decursar de los años el epitelio puede evolucionar a un estado de mayor daño biológico, unido a alteraciones hísticas que inducen a cambios celulares, con o sin transformación neoplásica.<sup>5,9,11</sup>

De hecho, la infección por el VPH se ubica en las regiones anatómicas más expuestas a la práctica del sexo bucogenital (mucosa de carrillo, lengua, encías y mucosa labial) que evolucionan por un período largo y desencadenan en el epitelio de la boca un proceso de modificación de su aspecto clínico, con la consecuente variación de su cuadro histomorfológico. Si esta no se interrumpe en su desarrollo, puede transformarse en un carcinoma.<sup>1,2,5,9-11</sup>

Todos los integrantes de esta casuística presentaron al examen clínico una alta prevalencia de infección por el virus del papiloma humano asociado a la leucoplasia bucal y al examen histopatológico presencia de coilocitos (signo patonogmónico); la mayoría de estos pacientes habían practicado el sexo bucal durante años, lo cual actuó como reservorio de la infección genital. Asimismo, la zona de localización del virus fue la mucosa de carrillo, con un predominio de la displasia epitelial leve.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gearheart PA, Randall TC, Buckley RM. Papilomavirus humano oral. *J Med Oral Pathol.* 2008;360(13):1337-4.
2. 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).
3. Jenkins D. Diagnosis human papillomaviruses: recent advances. *Curr Opin infect Dis.* 2001;14(1):53-62.
4. 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.
5. Ha PK, Califano JA. The role of human papillomavirus in oral carcinogenesis. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2004;15(4):188-96.
6. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Kochet WM, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2007;356(19):1944-56.
7. Estrada Pereira GA, Márquez Filiu M, González Heredia E. Infección por papilomavirus humano en pacientes con liquen plano bucal. *MEDISAN.* 2013 [citado 8 Abr 2012];17(5).
8. Flores Ramos JL, Strauss Quintela M. Papilomas orales: un análisis clínico en pacientes que acuden a la Clínica Odontológica Univalle-La Paz. *Rev Inv Inf Salud.* 2010 [citado 8 Abr 2012];5(12).
9. Gross G, Pfister H, Hagedorn M, Gissmann L, et al. Correlation between human papillomavirus (HPV) type and histology of warts. *J Invest Dermatol.* 1982;78(2):160-4.

10. 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.
11. Greenblatt RJ. Virus del papiloma humano: enfermedades, diagnosis y posible vacuna. *Clin Microbiol Newsletter.* 2005;27(18):139-45.
12. Adler-Storthz K, Newland JR, Tessin BA, Yeudall WA, Shillitoe EJ. Identification of human papillomavirus types in oral verruca vulgaris. *J Oral Pathol.* 1986;15(4):230-3.

Recibido: 14 de septiembre de 2012.

Aprobado: 21 de septiembre 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.