

422



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

VIRUS PAPILOMA
HUMANO

T E S I S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
CIRUJANO DENTISTA
P R E S E N T A

MÓNICA PÉREZ BARRERA

DIRECTORA: MTRA. BEATRIZ C. ALDAPE BARRIOS

lolo
Alcance



MEXICO. D.F.

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



A mis padres.

Porque educar no es dar una carrera
para vivir, sino templar el alma para
las dificultades de la vida.

A ellos gracias, por su apoyo y cariño

Y a todas aquellas personas
Que participaron en la realización
De esta tesina.

Gracias por compartir sus conocimientos



INDICE

	PAGINAS
INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	2
ESTRUCTURA	4
TIPOS DE PAPILOMAVIRUS	6
CLASIFICACIÓN	7
GENES	11
TRANSMISIÓN	15
INFECCIÓN SUBCLÍNICA Y LATENCIA	16
DIAGNÓSTICO EN LA INFECCIÓN POR VIRUS PAPILOMA HUMANO	17
INFECCIÓN POR VIRUS PAPILOMA HUMANO	24
RELACIÓN VIRUS PAPILOMA HUMANO-LESIONES BUCALES	25
PAPILOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS	26
VERRUGA VULGAR	27
CONDILOMA ACUMINADO	29
HIPERPLASIA EPITELIAL FOCAL	31
CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS	33
CARCINOMA VERRUCOSO	35
RELACIÓN CON OTRAS LESIONES BUCALES	37
LEUCOPLASIA BUCAL	37
LEUCOPLASIA PILOSA	39
LIQUEN PLANO	41
INFECCIÓN ANO-GENITAL	43
CÁNCER CERVICOUTERINO	43
TRATAMIENTO EN LA INFECCIÓN POR VIRUS PAPILOMA HUMANO	46
CONCLUSIONES	48
GLOSARIO	49
REFERENCIAS	52



INDICE DE FIGURAS

	PAGINAS
FIG 1 ESTRUCTURA ICOSAÉDRICA	4
FIG 2. VISTA AL MICROSCOPIO	5
FIG 3 MAPA GENÉTICO.	12
FIG 4 REPLICACIÓN VIRAL.	14
FIG 5 MICROSCOPIO ELECTRÓNICO	19
FIG 6 PARTÍCULAS VIRALES	20
FIG 7 PAPILOMA EN PALADAR PLANDO	26
FIG 8 PAPILOMA EN LENGUA	26
FIG 9. CORTE HISTOLÓGICO.	26
FIG 10 VERRUGA EN COMISURA LABIAL	27
FIG 11 PRESENCIA DE COILOCITOS	28
FIG 12 CONDILOMA EN PALADAR DURO.	29
FIG 13 COILOCITOS.	30
FIG 14. HIPERPLASIA EPITELIAL FOCAL.	31
FIG 15 ACTIVIDAD MITÓTICA.	32
FIG 16 CARCINOMA EN REBORDE ALVEOLAR.	34
FIG 17 CARCINOMA EPIDERMÓIDE TINCIÓN HYE.	34
FIG 18 CARCINOMA VERRUCOSO EN REBORDE ALVEOLAR.	35
FIG 19. SUPERFICIE QUERATINIZADA.	36
FIG 20. LEUCOPLASIA EN ENCÍA Y FONDO DE SACO.	38
FIG 21 DISPLASIA EPITELIAL	38
FIG 22 LEUCOPLASIA PILOSA EN BORDE LATERAL DE LA LENGUA	40
FIG 23 PARAQUERATINIZACIÓN DE LA SUPERFICIE.	40
FIG 24 LIQUEN PLANO EN MUCOSA BUCAL.	41
FIG 25 LIQUEN PLANO EN LENGUA	42
FIG 26 CRESTAS EPITELIALES.	42
FIG 27 TRATAMIENTO CON CRIOCIRUGÍA.	47
FIG 28 DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON CRIOCIRUGÍA	47



ANTECEDENTES

Los papilomavirus humanos (HPV, las siglas en ingles), se les encuentra distribuidos en toda la población. Se les denomina papilomavirus ya que se asociaba a papilomas o verrugas en la piel y mucosas, considerándolos como neoplasias benignas. La literatura medica los menciona por primera vez en 1809, en relación con la verruga plantar ^{1 2}

Los primeros estudios realizados para demostrar que el agente causal de las verrugas era el VPH fueron hechos por Variot en 1894, este investigador demostró la naturaleza contagiosa de las verrugas por medio de la inoculación de material de las verrugas de su hermano. ^{3, 4}

En 1907 Ciuffo fue el primero en sugerir que el agente infeccioso de las verrugas era un virus, esto lo comprobó utilizando un filtrado de material verrugoso, el cual se inoculo en la mano, después de un periodo de incubación de 5 meses, le aparecieron lesiones papilomatosas en el sitio de la inoculación, de esta manera concluyo que el virus podia ser transmitido de individuo a individuo. ^{3,4,5}

En 1919 Wile y Kingery confirmaron el experimento de Ciuffo, inoculando en la piel de algunos voluntarios un filtrado de material verrugoso estéril y exento de células, estos pacientes desarrollaron después de un periodo de 3 semanas a 6 meses lesiones papilomatosas en el sitio de la inoculación ³

El doctor Ullman en 1921 extirpo varias lesiones papilomatosas que se presentaban en la laringe y en la traquea de un paciente, los fragmentos retirados los coloco en una solución salina, creando así una suspensión celular, la cual se inoculo en el brazo, después de 3 meses aparecieron en el sitio de la inoculación unas elevaciones en la superficie de la piel, después se retiro estas lesiones y las coloco de nuevo en solución salina, pero en esta ocasión la suspensión celular fue pasada a través de un filtro, retirando de este modo las células, este filtrado fue inoculado de nuevo en la piel del doctor, después de 5 semanas se presento de nuevo una lesión papilomatosa ³



En 1930 Findlay estableció que el agente es un virus filtrable que atraviesa los filtros de Berkefeld de cualquier grado de porosidad e induce la producción de lesiones papilomatosas en la piel de los seres humanos, también estableció que este virus se puede conservar en el refrigerador en glicerina al 50% y resiste 30 minutos a 50 grados centígrados.⁶

El primer papilomavirus fue aislado por Shope en 1933, en el instituto Rockefeller, este tipo de papilomavirus afectaba solamente a los conejos.⁷

En 1950 Strauss y colaboradores indicaron haber visto al microscopio electrónico unas partículas que tenían unos 52nm de diámetro y creyeron que se trataba del virus causal de las lesiones papilomatosas de donde se aislaron. En 1969 se descubre el virus al microscopio electrónico de transmisión.^{6 8 9}

El virus del papiloma humano comenzó a ser estudiado con mayor profundidad en la década de los 70's. El médico alemán Harald Zur Hausen observó, en 1975, uno de los tipos de VPH que afectaban la piel, y desarrolló la teoría de que el virus podía ser oncogénico.¹

Años más tarde, en 1977, dos grupos de investigación científica –uno de Canadá y otro de un grupo de universidades de los países escandinavos determinaron que algunas células que se veían en el Papanicolau eran producto de virus papiloma humano, es entonces que a partir de ahí se comenzó a vincular la displasia del cervix con este virus.^{9, 1}

No fue sino hasta a partir de la década de 1980 cuando varios investigadores motivados por descubrir su asociación con el cáncer han incrementado la producción de publicaciones relacionadas con el virus del papiloma humano.^{9 1}

A pesar de estas observaciones, los papilomavirus no han sido estudiados utilizando técnicas virológicas convencionales porque no han sido propagados con éxito en cultivo tisular o en animales de laboratorio. Por esta razón, la gran parte de los conocimientos de la biología del virus del papiloma humano, así como las enfermedades con las que se asocia, han dependido del uso de técnicas de biología molecular.⁵



ESTRUCTURA

El virus del papiloma humano esta dentro de los virus de DNA, pero difiere de los demás virus de DNA en que, después de infectar al huésped, el genoma del VPH no esta insertado dentro del genoma del huésped, pero permanecen muchas copias de moléculas de DNA extracromosomales denominadas episomes en el núcleo de la célula infectada ^{10 11}

El virus del papiloma humano es un virus icosaédrico epiteliotrópico, debido a que muestra una gran afinidad por las células del epitelio escamoso, esto es evidente debido a la restricción de las funciones de la replicación viral, síntesis de DNA, producción de las proteínas de la cápside viral y el ensamblamiento de los viriones en los queratocitos. La producción de las proteínas virales y el ensamble del virus ocurre solo debajo del estrato espinoso y del estrato granular, cuando las células están en diferenciación terminal. ^{12, 13 14, 15, 16, 10}

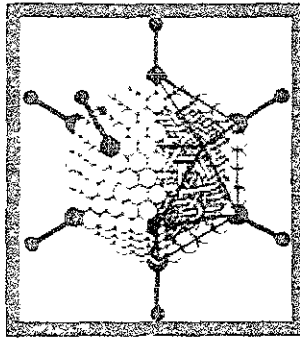


FIG. 1 - ESTRUCTURA ICOSAÉDRICA

El virus del papiloma humano es un virus de DNA sin envoltura de 50 a 55 nm de diámetro, está compuesto por aproximadamente 8000 pares de bases, formando una doble cadena circular. Una de las cadenas contiene la información genética codificadora dispuesta en encuadres abiertos de lectura (EAL) ^{17, 15 13 12}



La cápside está formada por dos proteínas estructurales denominadas L1, que es la proteína mayor de la cápside, la cual es una molécula de aproximadamente 55KD y representa aproximadamente el 80% del peso total del virión. Una proteína menor L2, que es una molécula de aproximadamente 70KD, que en conjunto dan lugar a 72 capsómeros. El DNA del virus del papiloma humano constituye cerca del 12% del peso del virión.^{17, 15, 13, 12}

Poco se conoce del DNA del papilomavirus, debido a la imposibilidad de crecimiento celular en cultivos.¹²

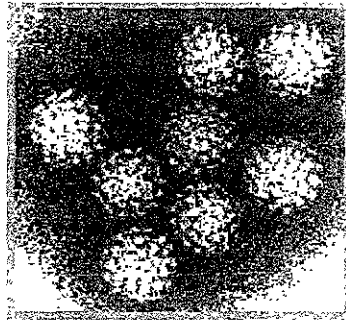


FIG 2. – VISTA AL MICROSCOPIO DEL VPH



TIPOS DE PAPILOMAVIRUS

Hay mas de 80 tipos de papilomavirus, algunos de los cuales sólo causan lesiones bucales, algunos también provocan lesiones en piel y otras mucosa. Otros virus de papiloma humano causan neoplasias benignas como son papilomas o verrugas, pero la posible asociación de este virus con el carcinoma bucal son el foco de atención. Los papilomavirus están clasificados de acuerdo al huésped donde se alojan y en relación con su ácido nucleico. El primer nombre del virus está designado de acuerdo al huésped natural, ejemplo Papilomavirus de Shope, el cual se aloja en los conejos. papilomavirus bovino, y el papilomavirus humano ¹²

Los tipos de papilomavirus están subclasificados dentro de la misma especie, de acuerdo a la secuencia homóloga del nucleótido. Cualquier nuevo aislamiento que tenga menos del 50% de hibridación cruzada, se designa como un nuevo tipo de virus. Sin embargo si la homología del nucleótido excede el 50%, el virus es considerado un subtipo, y si cierra al 100% con sólo unas cuantas diferencias de nucleótidos, este es considerado una variante del mismo tipo de virus. Recientemente la definición de un nuevo tipo de virus está siendo modificada, esto dependiendo de la secuencia del nucleótido, de los genes vírales específicos, de E6, L1 y URR. ¹²



CLASIFICACIÓN

<i>Tipo de HPV</i>	<i>Características</i>
1 a, b, c	<i>Verruga plantar</i>
2 a-e	<i>Verrugas comunes</i>
	<i>Carcinoma verrucoso bucal</i>
	<i>Verrugas bucales</i>
3 a, b	<i>Verrugas planas</i>
	<i>Verrugas en EV (no malignas)</i>
4	<i>Verrugas plantares y palmares</i>
5 a, b	<i>Verrugas en EV (malignas)</i>
	<i>Carcinoma en piel</i>
	<i>(pacientes inmunosuprimidos)</i>
6 a-f	<i>Carcinoma vulvar</i>
	<i>Papilomas laríngeos</i>
	<i>Condiloma genital</i>
	<i>Tumor Buschke-Lowenstein</i>
	<i>Neoplasia intraepitelial cervical</i>
	<i>Papilomas bucales/condilomas</i>
7	<i>Verrugas comunes</i>
	<i>Verrugas bucales</i>
	<i>(pacientes inmunosuprimidos)</i>
8	<i>Verrugas en EV</i>
	<i>Carcinoma de células escamosas en EV</i>
	<i>Verrugas en EV (no malignas)</i>
9	<i>Verrugas en EV</i>
10 a, b	<i>Verrugas planas</i>
11 a, b	<i>Papilomas bucales/condilomas</i>
	<i>Papilomas laríngeos</i>
	<i>Carcinomas laríngeos</i>
	<i>Neoplasia intraepitelial cervical</i>
	<i>Verrugas genitales</i>
	<i>Verrugas en EV</i>
12	<i>Verrugas en EV</i>
13 a, b	<i>Hiperplasia epitelial focal</i>



14 a, b	Verrugas en EV Carcinoma de células escamosas
15	Verrugas en EV
16	Carcinoma de esófago Carcinoma de laringe Carcinoma bucal Condiloma genital Neoplasia intraepitelial cervical Carcinoma de cervix Carcinoma de pene Carcinoma de ano Carcinoma de pulmón
17 a b	Verrugas en EV Carcinoma de células escamosas en EV
18	Carcinoma de cervix Carcinoma de pene
19	Verrugas en EV
20	Verrugas en EV Carcinoma de células espinosas en EV
21-25	Verrugas en EV
26	Verruga vulgar
30	Carcinoma laríngeo Neoplasia intraepitelial cervical
31	Carcinoma de cervix
32	Hiperplasia epitelial focal Papiloma bucal
33	Neoplasia intraepitelial cervical Carcinoma de cervix Carcinoma tonsilar
34	Enfermedad no genital de Bowens Neoplasia intraepitelial cervical
35	Neoplasia intraepitelial cervical Carcinoma de cervix
36	Verrugas en EV Queratosis actínica



37	<i>Queratoacantoma</i>
38	<i>Melanoma</i>
39	<i>Papulosis Bowenoid</i> <i>Lesión intraepitelial cervical</i> <i>Carcinoma cervical</i>
40	<i>Carcinoma faringeo</i>
41	<i>Papiloma vulgar</i> <i>Lesión intraepitelial cervical</i>
42	<i>Condilomas planos</i>
43/44	<i>Displasia epitelial genital</i>
45	<i>Neoplasia intraepitelial cervical</i> <i>Carcinoma cervical</i>
46/47	<i>Verrugas en EV</i>
48	<i>Carcinoma de células escamosas en EV</i>
49/50	<i>Verrugas en EV</i>
51/52	<i>Neoplasia intraepitelial cervical</i> <i>Carcinoma de cervix</i>
53	<i>Neoplasia intraepitelial cervical</i>
54	<i>Condiloma genital</i>
55	<i>Papulosis Bowenoid</i>
56	<i>Neoplasia intraepitelial cervical</i> <i>Carcinoma de cervix</i>
57	<i>Neoplasia intraepitelial cervical</i> <i>Papiloma nasal</i> <i>Papiloma bucal</i>
58	<i>Lesión intraepitelial cervical</i>
59	<i>Verrugas en piel</i>
60	<i>Lesión intraepitelial cervical</i>
61	<i>Lesión intraepitelial vaginal</i>
62	<i>Lesión intraepitelial vaginal</i>
63	<i>Verrugas en piel</i>
64	<i>Lesión intraepitelial vaginal</i>
65	<i>Verrugas en piel</i>
66	<i>Carcinoma de cervix</i>
67	<i>Lesión intraepitelial vulvar</i>



68	<i>Lesión intraepitelial vulvar</i>
69	<i>Lesión intraepitelial cervical</i>
70	<i>Papiloma de vulva</i>
71	<i>Lesión intraepitelial vaginal</i>
72-73	<i>Verrugas bucales con atípicas</i>
74	<i>Neoplasia intraepitelial vaginal</i>
75-76	<i>Verrugas cutáneas</i>
77	<i>Carcinoma de células escamosas</i>
80	<i>Piel normal</i>
82	<i>Neoplasia intraepitelial vaginal^{14, 16}</i>

De acuerdo al lugar de infección se clasifican en.

Dentro de los tipos VPH que infectan el epitelio cutáneo están 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 36, 37, 38, 41, 46, 47, 48, 49 y 48.^{19, 20, 12}

Los virus papiloma humano que se relacionan al epitelio de la región ano-genital son: 5, 6, 11, 16, 18, 30, 31, 33, 35, 39, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58^{19, 20, 12}

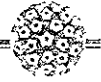
La mucosa bucal es afectada por los tipos: 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 13, 16, 30, 31, 32, 33, 35, 45, 52, 55, y 57, del VPH^{19 20, 12}

En la clasificación, de acuerdo al riesgo de inducir lesiones premalignas, están

VPH de alto nesgo: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52 55, 56 y 58²⁰

VPH de bajo riesgo 6, 11 y 42²⁰

VPH sin nesgo. 30, 40, 43, 44, 53, 54 y 57²⁰



GENES

El genoma de los VPH está constituido por aproximadamente 8000 pares de bases y esta dividido funcionalmente en tres regiones: ¹⁵

Una región rápida (E) que representa cerca del 45% del genoma viral, la cual contiene ocho encuadres abiertos de lectura (EAL) que codifica las proteínas asociadas con la replicación y control del genoma, y está compuesta por siete proteínas: ^{15, 16}

E1 La cual participa en el inicio de la replicación de los plásmidos virales. ⁵

E2: Es un modulador importante de la transcripción viral y también desempeña un papel importante en la replicación viral ⁵

E3: Aun no se conoce que desempeñe una función importante en la replicación del virus ⁵

E4: Ésta forma redes citoplasmáticas filamentosas y posee la misma distribución celular que los filamentos intermedios de citoqueratina, con los que puede interactuar, tiene un papel importante en la producción de la infección, rompiendo las citoqueratinas ^{5, 13}

E5. Está localizada en la membrana celular y puede estimular la actividad transformadora del receptor del factor de crecimiento epidérmico. ^{5,13}

De los siete genes codificados tempranamente durante el ciclo de replicación viral, E6 y E7, son conocidas desde hace mucho como los oncogenes del virus. Estas proteínas expresan varias funciones que en conjunto son necesarias para la transformación. ²¹

El gen E6 está formado por 150 aminoácidos de longitud. Ésta proteína de los papilomavirus oncogenos se unen al producto genético supresor tumoral p53 y favorece su actividad al acelerar su degradación y también parece desempeñar un papel regular, que tal vez influya sobre la expresión de la proteína E7. ^{5,13}



El gen E7 es una proteína de 100 aminoácidos, parece ser un verdadero agente transformador, una oncoproteína, se encuentra estrechamente relacionada con proteínas similares, y puede formar complejos con una proteína celular conocida p105-Rb (el nombre refleja su tamaño 105KD y su relación con el cáncer humano retinoblastoma) La ausencia de esta proteína se asocia con el desarrollo del tumor ocular y, por lo tanto, se considera que la proteína es un supresor natural de la proliferación celular ^{13 5 4}

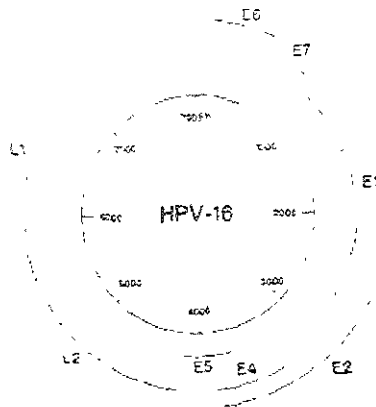


FIG 3. – MAPA GENÉTICO

Una región tardía (L) que representa cerca del 40% del genoma viral, contiene dos encuadres abiertos de lectura (EAL) que codifican las proteínas estructurales de la cápside viral y esta compuesta por dos proteínas: ¹⁵

L1: Es la proteína mayor de la cápside, formada por aproximadamente 500 aminoácidos. ésta proteína es responsable de la unión viral a las células susceptibles, es el mediador mayor de la respuesta celular y humoral de la infección viral ¹³

L2: Es la proteína menor de la cápside formada por 500 aminoácidos, ésta proteína ocupa solo una pequeña porción de la masa del virión. La función de L2 no está muy clara pero se sabe que el ensamblado de la cápside depende de la coexpresión de L2 ¹³



Una región de control larga (RCL), también conocida como región no codificadora (RNC), ó región control corriente arriba (RCA). La cual representa el 15% del genoma viral en ésta región no hay encuadres abiertos de lectura, en ella se encuentra una cadena del DNA viral, la cual sirve como molde para la transcripción del DNA Esta región contribuye al control de la replicación del DNA ^{5 16 4}

Este virus produce dos tipos de infección: una infección lítica que lleva a la formación de virus y una infección persistente que puede llevar a la transformación oncogénica de las células huésped ⁴

Los papilomavirus establecen una infección lítica o productiva sólo en las células queratinizadas del epitelio y permanecen en estado de latencia en las capas más profundas del epitelio ⁴

El ciclo de replicación viral comienza con la entrada de las partículas al estrato germinativo, esto se sabe debido a que se ha detectado DNA viral en los núcleos de las células basales. Después de unirse con los receptores celulares, los viriones atraviesan el citoplasma intactos y son desnudados en el núcleo. Aquí se replican siguiendo una serie precisa de sucesos. Los RNA mensajeros (RNAm) tempranos o previos a la síntesis de DNA son transcritos a partir de aproximadamente la mitad del genoma. Estos RNAm salen del núcleo y son traducidos en las proteínas virales tempranas en el citoplasma ^{4, 5}

Si la infección sigue el curso lítico el DNA comienza a replicarse usando una de las proteínas tempranas. La replicación del DNA se acompaña de la transcripción de los RNAm tardíos que codifican las principales proteínas virales. Estas proteínas son retransportadas hacia el núcleo, donde se ensamblan con el DNA neoreplicado para formar los viriones. Todo este proceso se lleva a cabo conforme las células se van diferenciando y progresan hasta la superficie del epitelio. Por último se liberan viriones completos cuando se desprenden los queratocitos muertos ^{4, 5}



La proliferación viral se asocia con la proliferación excesiva de todas las capas epidérmicas excepto la basal. Algunas células infectadas sufren la transformación característica de la colicitosis (células pavimentosas grandes, poligonales, con un núcleo retraído en una gran vacuola citoplasmática) ^{4,5}

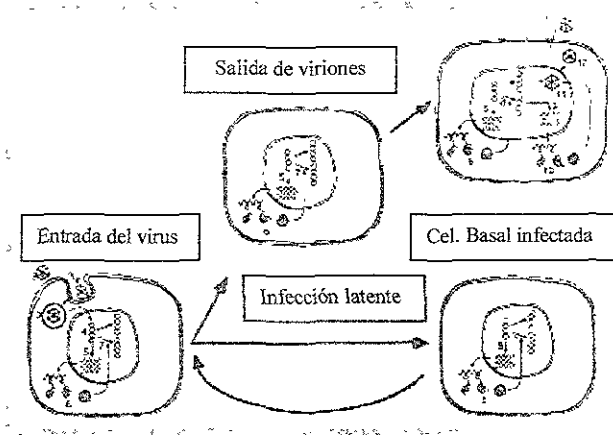
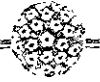


FIG. 4 – REPLICACIÓN VIRAL

Este virus puede persistir durante muchos años en las capas profundas de la epidermis. Algunas veces estos virus persistentes pueden llevar a la transformación oncogénica de las células huésped. En las lesiones benignas causadas por el virus de papiloma humano, el DNA se localiza fuera del cromosoma en los núcleos de las células infectadas. Sin embargo, cuando se detecta DNA del virus en la displasia y en el cáncer, por lo general está integrado. La integración puede producirse en sitios preferenciales de los cromosomas de las células huésped e interrumpen específicamente el EAL E2. Es probable que la interrupción de E2 desempeñe un papel en la patogenia del proceso maligno, porque la expresión de este EAL normalmente conduce a la regulación de E6 y E7 ^{4,5}



TRANSMISIÓN

Los papilomavirus humanos se adquieren por contacto directo con las lesiones de la persona infectada o con el material que contiene los virus en el medio ambiente. Son bastante estables y pueden ser transmitidos por medio de las escamas de la piel exfoliada. Cualquier tipo de contacto directo promueve la diseminación de los virus. En este caso una forma importante de transmisión es por contacto sexual. El sitio de ingreso, así como el tipo de virus involucrado, determina la localización de las lesiones. La piel normal es relativamente resistente al ingreso y la infección ocurre más rápida y fácilmente cuando el virus entra en contacto con las mucosas o con la piel traumatizada. Por ende, los sitios más frecuentes de lesiones son las superficies cutáneas que habitualmente se lesionan como los dedos de las manos, las manos, la planta de los pies, las rodillas, los codos, el pene, la vulva y el cuello uterino. Se cree que la transmisión de la madre al hijo se produce durante el parto por el contacto directo del neonato con los virus en el área cervical o vaginal.⁴



INFECCIÓN SUBCLÍNICA BUCAL Y LATENCIA

El 15.1% se diagnostica por medio de la hibridación Southern blot, otro 40% por biopsias de mucosa bucal normal que pueden contener DNA del virus papiloma humano y por medio de la técnica de PCR la cual ha incrementado la detección del DNA del virus papiloma humano ¹²

El DNA del papilomavirus puede estar presente en los tejidos bucales normales en una de cada tres personas, lo cual sugiere que la mucosa puede ser un reservorio para la infección del virus papiloma humano y/o recurrir la lesión del papilomavirus. La fuente de infección es incierta. En un estudio realizado por medio de hibridación en una mujer que presentaba infección bucal por el virus del papiloma humano y con un pasado y presente de infección genital por papilomavirus se demostró sólo un 3.8% de prevalencia de DNA viral. ¹²

El término de infección subclínica fué originalmente aplicado a las lesiones en el útero que no eran visibles a la inspección clínica pero se observaban cambios histológicos similares a los de la verruga plana. Sin embargo las lesiones cervicales pueden observarse mediante colposcopia por la aplicación de ácido acético, lesiones similares no pueden observarse en la boca. Desgraciadamente el término subclínico ha sido mal empleado en la literatura; esto puede reservarse exclusivamente a los cambios del epitelio. ¹²



DIAGNÓSTICO EN LA INFECCIÓN POR VIRUS PAPILOMA HUMANO

El diagnóstico de laboratorio de una infección viral requiere.

1 La detección del virus propiamente dicho ²¹

2 La detección de los componentes del virus La detección del virus propiamente dicho o de los componentes del virus determina si el paciente se encuentra infectado en ese momento por un virus determinado. Los virus se detectan por diferentes métodos de cultivo o, en algunas circunstancias como es el caso del virus del papiloma humano, el cual no se puede cultivar, se emplea la microscopía electrónica Los ensayos para la detección de los componentes virales se pueden realizar por medio de una serie de técnicas que incluyen hibridación de DNA. ²¹

3 La detección de una respuesta inmunológica para el virus. La evaluación de los anticuerpos séricos determina si la persona ha experimentado en algún momento una infección por el agente en cuestión ²¹

El elemento crucial para realizar el diagnóstico de laboratorio de un virus, cualquiera que sea el método empleado, es la adquisición y el procesamiento de la muestra clínica adecuada. ²¹

La muestra debe obtenerse de forma aséptica si se va a intentar el aislamiento del virus El volumen de la muestra debe ser suficiente como para permitir un ensayo directo, así como el aislamiento del virus También puede ser necesaria la conservación de algunas muestras para repetir el ensayo en pruebas adicionales, por ejemplo PCR (reacción en cadena de la polimerasa) Todas las muestras de tejido obtenidas por biopsia son adecuadas para intentar el aislamiento viral. ²¹

Hasta hace poco tiempo, el diagnóstico del virus del papiloma humano estaba basado exclusivamente en los cambios morfológicos, al igual que en su histopatología, esto debido a que el virus no se puede cultivar ¹²



Varios antígenos de papilomavirus pueden detectarse por inmunohistoquímica, pero el método más confiable para el diagnóstico de la infección por el virus es la detección del papilomavirus por métodos de hibridación o amplificación genética. Estas pruebas pueden reemplazar la técnica de inmunohistoquímica. Un ejemplo es el PCR, este es un método por el cual se puede detectar la infección latente ¹²

Hoy en día el diagnóstico para la detección del virus del papiloma humano está basado en ^{17, 5}

1. Hibridación de los ácidos nucleicos lo cual permite un diagnóstico exacto del tipo de papilomavirus presente en la lesión de la piel o mucosa. ^{17, 5}

2. Un método más sensitivo es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) la cual revela la presencia de infección subclínica de virus papiloma humano ^{17, 5}

3. Procedimientos serológicos. ^{17, 5}

MICROSCOPIO ELECTRÓNICO

El diagnóstico rápido y directo de las infecciones virales se puede lograr por medio de un estudio ultraestructural. La tinción negativa con sales de metales pesados permite la visualización y la caracterización morfológica del virus. Para que la microscopía electrónica resulte útil, en la muestra debe de haber grandes cantidades de partículas virales y las partículas deben de estar lo suficientemente libres de detritus residuales como para permitir el reconocimiento de la morfología viral. Un microscopio electrónico barre un campo de alrededor de 1/1,000,000 de mililitros por consiguiente la muestra debe de contener por lo menos 1 millón de virus por mililitro para ejecutar la detección ²¹



Las partículas virales se pueden mostrar a partir de material tomado directamente de las lesiones. Una de las limitaciones que tiene este método es que sólo se pueden diagnosticar cambios morfológicos, por ejemplo se puede diagnosticar la presencia del virus del papiloma humano, al observarse la presencia de colilocitos, pero no se puede diagnosticar el tipo de papilomavirus que esta ocasionando la lesión.¹⁰



FIG. 5. – MICROSCOPIO ELECTRONICO

Los cambios patognomónicos que se presentan en la infección por virus papiloma humano son los colilocitos o células en forma de balón. Las células del estrato intermedio muestran hiper cromatismo y un núcleo irregular, el cual está rodeado por un halo distinto al del citoplasma.^{10, 15}

Las células colilocíticas están actualmente consideradas como el criterio morfológico para el diagnóstico de infección por virus papiloma humano.¹⁵

Otro cambio citológico frecuente asociado con la presencia de infección de virus papiloma humano es la presencia de paraqueratosis (disqueratosis), el cual es un estado caracterizado por queratinización anormal, prematura o imperfecta, y las células se pueden encontrar en racimos. Tanto los colilocitos como las células disqueratocicas pueden mostrar núcleos múltiples.¹⁵



Por medio del microscopio electrónico se sabe que es un virus icosaédrico de 55nm. La microscopía electrónica es particularmente útil para la detección de virus que no se desarrollan con facilidad en cultivos celulares o que son difíciles de cultivar, tal es el caso del virus del papiloma humano ¹⁵

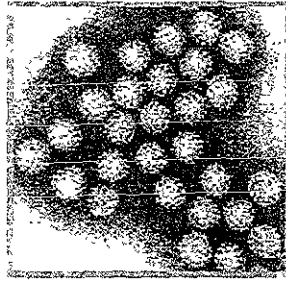


FIG. 6. – VPH VISTO AL MICROSCOPIO ELECTRÓNICO TINCIÓN CON FOSFOTUNGSTATO POTÁSICO

INMUNOHISTOQUIMICA

En este tipo de estudio se emplean biopsias congeladas o citología exfoliativa para saber si hay presencia de infección por virus papiloma humano. El uso de la inmunohistoquímica está seriamente limitado porque el factor de antígenos de virus papiloma humano se encuentra expresado solamente en las lesiones ocasionadas por la infección ¹⁵

HIBRIDACIÓN DE ÁCIDOS NUCLEICOS

El rápido desarrollo de técnicas de biología molecular ha revolucionado la investigación del papilomavirus. Actualmente hay una gran variedad de técnicas de hibridación de ácidos nucleicos, los cuales están disponibles para la identificación y tipo de infección ocasionada por el virus papiloma humano. Este incluye pruebas en las cuales se requiere el aislamiento del DNA. Estas técnicas son: *Southern blot*, *dot blot*, *reverse blot* e *hibridación en sándwich*. Todas estas pruebas se pueden ejecutar directamente en las biopsias de tejidos infectados. ¹⁵



El DNA en su estado natural está compuesto por dos cadenas de polímeros de desoxirribonucleótidos reunidos en una disposición antiparalela para formar una doble hélice estable. La unión entre las dos cadenas está a cargo de uniones de hidrógeno. La hélice bicatenaria se puede desnaturalizar en cadenas aisladas por rotura de las uniones de hidrógeno por acción del calor o por álcalis. Una vez obtenida una sola cadena de DNA se introduce un segmento de DNA que contiene el gen o la secuencia de DNA buscados, al cual hibridará el DNA de una sola hebra procedente de la célula.^{5 22}

Con el procedimiento del clonado molecular es posible elaborar grandes cantidades de ácidos nucleicos específicos para ser empleados como sondas en los ensayos de hibridación para el diagnóstico clínico.²¹

Una sonda para un ácido nucleico viral específico se produce por clonado de un fragmento de DNA que representa un subfragmento o el genoma entero de un microorganismo.²¹

Independientemente de la técnica de hibridación empleada, estas comparten cuatro fases.²¹

1. Preparación de la muestra o ácidos nucleicos blancos.²¹
2. Preparación de la sonda de referencia.²¹
3. Reacción de hibridación.²¹
4. Detección de la formación del híbrido.²¹

Southern en 1965 fué el primero en descubrir el método para la detección de secuencias de DNA, actualmente denominado borrón de **Southern**, para el diagnóstico de infección por virus papiloma humano se emplea esta técnica.²²

En el **Southern blot** se extrae el DNA de la célula y luego se corta en fragmentos de longitud variable mediante endonucleasas de restricción, las cuales son enzimas que desdoblan el DNA en fragmentos que contienen secuencias cortas específicas de nucleótidos. Los fragmentos se separan de acuerdo con su longitud mediante electroforesis en el gel de agarosa. Los fragmentos de DNA dispuestos ahora de acuerdo con su longitud, son transportados del gel de agarosa a un papel de nitrocelulosa. El DNA es luego desnaturalizado e incubado con una muestra marcada que contenga el gel o la secuencia de nucleótidos deseada.^{21, 22}



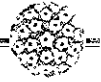
REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR)

Es un método "*in vitro*" de síntesis de ácidos nucleicos y constituye una herramienta ingeniosa de la biología molecular cuya sensibilidad es tan alta que puede amplificar una única molécula de DNA o RNA. El procedimiento involucra repetidos ciclos de desnaturalización de DNA o RNA según sea el caso, alineación y extensión con la enzima DNA polimerasa ^{23 24, 25 21 15}

En ésta técnica, el DNA que hay que amplificar es desnaturalizado e hibridado con dos juegos de oligonucleótidos, uno que se fija corriente arriba (5') al segmento de DNA que ha de amplificarse y el segundo que fija la hebra complementaria corriente abajo del segmento que hay que amplificar. Los oligonucleótidos sirven como cebadores para el DNA polimerasa, que extiende el oligonucleótido copiando el segmento de DNA en ciclos múltiples, el segmento de DNA es amplificado de 10^5 a 10^6 veces. El fragmento de DNA viral específico se puede amplificar por medio del PCR hasta un nivel en el cual es posible la detección del DNA viral por procedimientos de hibndación estándar. ^{21 22, 23}

En corto tiempo, el PCR ha incrementado el número de aplicaciones como es en medicina clínica, investigación básica, incluyendo el diagnóstico de desordenes genéticos, detección de agentes infecciosos y estudio de activación de oncogenes ¹⁵

El PCR se ha empleado extensamente para detectar infección por virus papiloma humano en el tracto genital. Recientemente ésta técnica también se ha aplicado para la detección de virus papiloma humano en cavidad bucal ¹⁵



ESTUDIOS SEROLÓGICOS

A pesar de que los estudios inmunológicos se ha realizado con antígenos obtenidos de un conjunto de verrugas y su validez es limitada, se sabe que los mecanismos inmunes tanto humorales como celulares intervienen en la aparición y regresión de las lesiones. Debido a la pequeña cantidad de partículas virales presentes en las células queratinizadas y por tanto protegidas del sistema inmunológico del huésped, aquellas sólo inducen una respuesta humoral leve y transitoria, principalmente de la fracción IgM.²⁶

Los efectos de la inmunidad humoral por sí solos no desempeñan un papel importante en la historia natural de la infección por virus papiloma humano, aunque la presencia de anticuerpos circulantes se asocia con inmunidad frente a las infecciones cutáneas, además la conversión de IgM a IgG específicas frecuentemente coincide con la regresión de las lesiones.²⁶

Los papilomavirus inducen una inmunidad celular de corta duración e insuficiente para prevenir la reinfección. Los pacientes con alteraciones en la inmunidad celular genéticas o adquiridas presentan un aumento de frecuencia de las lesiones asociadas a virus papiloma humano.²⁶



INFECCIÓN POR VIRUS PAPILOMA HUMANO

El virus del papiloma humano induce lesiones en diferentes sitios del cuerpo incluyendo: piel, mucosa bucal, laringe, uretra, tráquea, bronquios, cavidad nasal, senos paranasales, esófago, tracto ano-genital y conjuntiva. Es importante el DNA del virus del papiloma humano, ya que recientemente se ha demostrado que este se encuentra en tejido normal adyacente a las lesiones papilomatosas, de genitales, del tracto aereodigestivo, de la mucosa genital normal, en el prepucio del recién nacido y en la mucosa bucal normal.¹²

El virus del papiloma humano ha sido clasificado en de vanos grupos HPV-1, HPV-2, HPV-3, HPV-4 que se encuentran principalmente en lesiones verrugosas cutáneas; otro grupo comprende HPV-5, HPV-8, HPV-10, HPV-12, HPV-14 y HPV-17 estos están asociados con desordenes cutáneos inusuales como la epidermolisis verruciforme, ésta enfermedad se presenta en pacientes con una historia recurrente de verrugas. Otro grupo comprende HPV-6, HPV-11, HPV-16, HPV-18, HPV-31, HPV-35, se les relaciona con verrugas en las mucosas o carcinomas, especialmente en la región ano-genital. De esos el HPV-6 y el HPV-11 solo están asociados con el carcinoma. Finalmente algunos tipos de papilomavirus están muy restringidos y son específicos a ciertos sitios del cuerpo, por ejemplo. HPV-13 y HPV-32 que solo se encuentra en lesiones de la cavidad bucal.¹²



RELACION VIRUS PAPILOMA HUMANO LESIONES BUCALES

El virus del papiloma humano esta claramente implicado en la etiología de papilomas bucales, verrugas genitales en la cavidad bucal (condiloma acuminado), verrugas comunes (*verruca vulgaris*) e hiperplasia epitelial focal. El papilomavirus humano ha sido descubierto en una gran variedad de lesiones benignas por medio de estudios de hibridación de DNA, histopatología e inmunohistoquímica. tal es el caso de la hiperplasia papilar, hiperplasia fibrosa, liquen plano y leucoplasia, sin embargo esta no puede ser una asociación casual, ya que el DNA del papilomavirus humano ha sido encontrado en el nevo esponjoso congénito y en algunos quistes odontológicos en donde no puede haber una conexión con la cavidad bucal.^{27, 12}

Se sabe que algunos tipos de papilomavirus humanos están presentes en diferentes lesiones bucales como son HPV-1, 2, 4, 6, 7, 11, 13, 16, 18, 32 y 57. De estos, el HPV-13 y el HPV-32 ambos están exclusivamente confinados a una lesión específica bucal, por ejemplo: hiperplasia epitelial focal (Enfermedad de Heck).^{27, 12}

PAPILOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS

ETIOLOGÍA. Es debido a la presencia de partículas de virus papiloma humano, antígenos vírales y DNA de papilomavirus, especialmente HPV-16 y 11. En algunas ocasiones los papilomas pueden contener HPV-2, 13, 16, 31, 32, 33 y 35.^{15, 28, 12}

EPIDEMIOLOGÍA. Es una hiperplasia papilar benigna, se presenta a cualquier edad pero con mayor frecuencia entre la tercera y quinta década de la vida, no tiene predilección por género.^{15, 28, 12}



RELACION VIRUS PAPILOMA HUMANO LESIONES BUCALES

El virus del papiloma humano esta claramente implicado en la etiología de papilomas bucales, verrugas genitales en la cavidad bucal (condiloma acuminado), verrugas comunes (*verruca vulgaris*) e hiperplasia epitelial focal. El papilomavirus humano ha sido descubierto en una gran variedad de lesiones benignas por medio de estudios de hibridación de DNA histopatología e inmunohistoquímica tal es el caso de la hiperplasia papilar, hiperplasia fibrosa, liquen plano y leucoplasia, sin embargo esta no puede ser una asociación casual, ya que el DNA del papilomavirus humano ha sido encontrado en el nevo esponjoso congénito y en algunos quistes odontológicos en donde no puede haber una conexión con la cavidad bucal^{27, 12}

Se sabe que algunos tipos de papilomavirus humanos están presentes en diferentes lesiones bucales como son: HPV-1, 2, 4, 6, 7, 11, 13, 16, 18, 32 y 57. De estos, el HPV-13 y el HPV-32 ambos están exclusivamente confinados a una lesión específica bucal, por ejemplo: hiperplasia epitelial focal (Enfermedad de Heck).^{27, 12}

PAPILOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS

ETIOLOGÍA. Es debido a la presencia de partículas de virus papiloma humano, antígenos virales y DNA de papilomavirus, especialmente HPV-16 y 11 En algunas ocasiones los papilomas pueden contener HPV-2, 13, 16, 31, 32, 33 y 35^{15, 28 12}

EPIDEMIOLOGÍA. Es una hiperplasia papilar benigna, se presenta a cualquier edad pero con mayor frecuencia entre la tercera y quinta década de la vida, no tiene predirección por género.^{15, 26 12}



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Se presenta como una lesión solitaria que mide menos de 1cm y se presenta como alteraciones superficiales exofíticas granulares o en forma de coliflor. Los papilomas se localizan en los labios, con predilección por paladar duro, blando y úvula. En estos sitios se localiza alrededor del 33% de las lesiones y de ellos el paladar blando es el que se afecta con mayor frecuencia.^{15, 29, 28 30}



FIG 7 – PAPILOMA EN PALADAR BLANDO

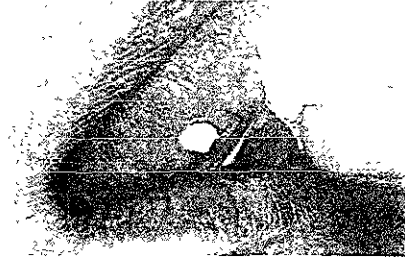


FIG. 8. – PAPILOMA EN LENGUA

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS. Los papilomas presentan un crecimiento exagerado del epitelio escamosos normal. Se encuentran prolongaciones del epitelio superficial con estroma de tejido conectivo bien vascularizado. En ocasiones se observa colitocitosis de las células epiteliales superficiales y se ve una secuencia distinta de maduración desde las capas basales hacia las más superficiales.²⁸

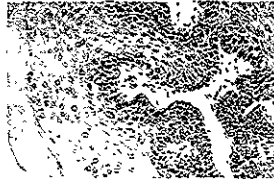


FIG. 9 – CORTE HISTOLOGICO DE PAPILOMA

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. Se realiza el diagnóstico diferencial con el condiloma acuminado, el cual es de mayor tamaño y tiene una base más amplia otro diagnóstico diferencial es con el xantoma verrugoso el cual tiene predilección por la encía y proceso alveolar.²⁸



TRATAMIENTO. El tratamiento de elección es la extirpación de la lesión, ya sea quirúrgica o abrasión con láser. La recurrencia es poco frecuente, excepto con las lesiones que afectan la lanngue ²⁸

VERRUGA VULGAR

ETIOLOGÍA. Se ha detectado la presencia en esta lesión de los tipos de papilomavirus. HPV-1, 2, 4, 7, 6, 11y 16. Pero en más del 55% de las lesiones se ha detectado el HPV-2 y HPV-4 y recientemente se ha demostrado la presencia de HPV-57 ¹²

EPIDEMIOLOGÍA. Este tipo de lesiones se presenta con mayor frecuencia en los dedos de las manos de pacientes pediátricos, pero el virus que contienen las células epiteliales pueden extenderse desde los dedos a otros puntos del cuerpo como son la cavidad bucal ³⁰

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS. Se presenta como un nódulo exofítico, firme, de base sésil, de superficie verrugosa o en forma de coliflor, de color blanco debido a la hiperqueratinización de la superficie del epitelio, las lesiones miden de 2 a 5 mm de diámetro. Los sitios mayormente afectados son: labios, paladar duro y encía ^{30, 15, 29}



FIG 10 – VERRUGA EN COMISURA LABIAL



TRATAMIENTO. El tratamiento de elección es la extirpación de la lesión, ya sea quirúrgica o abrasión con láser. La recurrencia es poco frecuente, excepto con las lesiones que afectan la laringe.²⁸

VERRUGA VULGAR

ETIOLOGÍA. Se ha detectado la presencia en esta lesión de los tipos de papilomavirus: HPV-1, 2, 4, 7, 6, 11 y 16. Pero en más del 55% de las lesiones se ha detectado el HPV-2 y HPV-4 y recientemente se ha demostrado la presencia de HPV-57.¹²

EPIDEMIOLOGÍA. Este tipo de lesiones se presenta con mayor frecuencia en los dedos de las manos de pacientes pediátricos, pero el virus que contienen las células epiteliales pueden extenderse desde los dedos a otros puntos del cuerpo como son la cavidad bucal.³⁰

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS. Se presenta como un nódulo exofítico, firme, de base sésil, de superficie verrugosa o en forma de coliflor, de color blanco debido a la hiperqueratinización de la superficie del epitelio, las lesiones miden de 2 a 5 mm de diámetro. Los sitios mayormente afectados son: labios, paladar duro y encía.^{30, 15, 29}



FIG. 10. – VERRUGA EN COMISURA LABIAL



CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS. Las lesiones están constituidas por proliferaciones epiteliales papilares que contienen múltiples proyecciones digitiformes que presentan hiperqueratosis y una capa de células granulosa. Existen grados leves de hiperplasia basal, se ha observado un número variable de células coilocíticas, lo cual indica la infección por virus papiloma humano. El tejido conectivo presenta espacios vasculares dilatados y cantidades variables de células de inflamación crónica.^{30, 15, 29}



FIG. 11. – PRESENCIA DE COILOCITOS

TRATAMIENTO. Algunas lesiones regresan espontáneamente. Las que persisten deberán ser extirpadas quirúrgicamente. Puede producirse recidiva de las lesiones, pero es rara. En más del 55% de los pacientes que presentan lesiones cutáneas pueden presentarse lesiones bucales al mismo tiempo.²⁸

El término verruga bucal puede restringirse sólo a lesiones asociadas con los tipos de HPV cutáneos y si los tipos a los que esta asociada la lesión son los papilomavirus que afectan la mucosa, entonces se les denominara papilomas o condilomas.¹²



CONDILOMA ACUMINADO

ETIOLOGÍA. La presencia del virus papiloma humano en el condiloma acuminado se demostró a través del microscopio electrónico en donde se encontró antígenos y DNA del virus, principalmente del HPV-6 y HPV-11, y ocasionalmente HPV-2. Solo se ha reportado un caso de condiloma acuminado en la cavidad bucal.^{12, 15}

EPIDEMIOLOGÍA. Denominado vulgarmente como verruga genital, se presenta con mayor frecuencia en los órganos genitales, sin embargo, las lesiones bucales son frecuentes. Aunque muchas lesiones bucales se adquieren a través del contacto oro-genital, algunos casos se transmiten por contacto no sexual o por autoinoculación a partir de las lesiones genitales. Se observa un aumento en la frecuencia de esta lesión en pacientes con SIDA, lo cual refleja un aspecto oportunista de la infección.^{28, 30}

La enfermedad se hace evidente después de uno a tres meses de la infección del virus, ésta lesión puede extenderse con el paso del tiempo, aunque, por lo general, es autolimitante.²⁸

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Se presenta como un grupo de pequeños nódulos los cuales pueden coalescer, es de base sétil o pedunculada, son de color rosa, con una superficie en empedrado o en forma de coliflor, puede estar queratinizado o no. Las lesiones bucales se presentan predominantemente sobre la mucosa no queratinizada de los labios, el piso de boca, la superficie lateral y ventral de la lengua, mucosa bucal y paladar blando.^{15, 31, 28, 30}

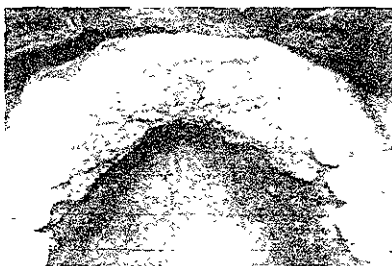


FIG 12. – CONDILOMA EN PALADAR DURO



CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS. Las lesiones se caracterizan por una proliferación epitelial que presenta superficies anchas, romas o redondeadas. El epitelio puede ser no queratinizado o paraqueratinizado. Las células superficiales presentan núcleos picnóticos, que suelen rodearse de una zona edematosa clara y constituyen las denominadas células coilocíticas. Las lesiones presentan a menudo un grado intenso de acantosis, con un grado de moderado a intenso de hiperplasia basal. En el estrato basal existe un mayor número de figuras mitóticas. El estrato espinoso es hipercelular con un grado variable de pleomorfismo nuclear.^{15, 28, 30}

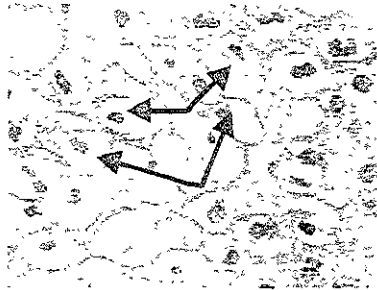
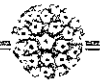


FIG 13. - COILOCITOS

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. El condiloma acuminado puede simular en algunos casos, una hiperplasia epitelial focal, también debe considerarse la verruga vulgar, aunque existen características microscópicas que pueden diferenciar ambas lesiones, pero para un mejor diagnóstico se requieren de estudios de hibridación de DNA.^{28, 31}

TRATAMIENTO. Las lesiones en cavidad bucal se eliminan por escisión local, electrocautero o criocirugía. Las lesiones pequeñas del tracto ano-genital son tratadas con podofilina.^{31, 28, 30}



HIPERPLASIA EPITELIAL FOCAL

La hiperplasia epitelial focal o enfermedad de Heck se identificó como una entidad aislada en 1965, lo cual eliminó la confusión que existía sobre este trastorno que antes se denominó hiperplasia poliposa múltiple.^{26, 30}

ETIOLOGÍA. Se ha observado la presencia de antígenos y partículas del virus papiloma humano en la hiperplasia epitelial focal. los tipos de papilomavirus presentes son: HPV-13 y HPV-32. La hiperplasia epitelial focal es una manifestación de la infección por el virus papiloma humano en la cavidad bucal en individuos con una predisposición genética, como es el caso de la epidermodisplasia verruciforme que es una lesión de la piel¹²

EPIDEMIOLOGÍA. Es una lesión benigna de la cavidad bucal, originalmente restringida a ciertos grupos étnicos, particularmente indios naturales del norte y sur de América. Sin embargo, ésta lesión se encuentra en varios grupos étnicos del mundo. Aunque la mayoría de las lesiones aparecen en niños, también pueden encontrarse en grupos de edad más avanzada. No tiene predilección por género.^{28, 30, 10, 15, 29}

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS. Esta enfermedad se caracteriza por múltiples nódulos asintomáticos, que se distribuyen sobre las superficies de la mucosa, en especial la mucosa bucal, la mucosa labial y la lengua. Las lesiones presentan una base sésil y pueden ser del mismo color de la mucosa adyacente o blanco si se encuentran en áreas de traumatismo.^{28, 30 15 10}

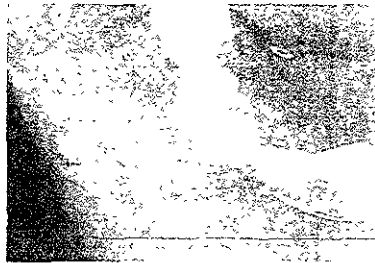


FIG 14. – ENFERMEDAD DE HECK



CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS. Se caracteriza por capas considerablemente engrosadas de paraqueratina, y acantosis extensa. Las células epiteliales del estrato espinoso presentan núcleos aumentados de tamaño y citoplasma vacuolado claro (collocitos) que indican infección por virus papiloma humano. Los cambios citológicos que se presentan en la hiperplasia epitelial focal incluyen células con un aumento de actividad mitótica, células vacuoladas con núcleo picnótico. La capa de células basales muestra un aumento en actividad mitótica. El tejido conjuntivo asociado es laxo y está bien vascularizado, presentando un infiltrado variable de linfocitos.^{15, 30, 28, 10}

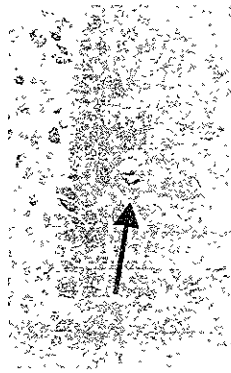


FIG. 15. – ACTIVIDAD MITÓTICA

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. Debe incluir verruga vulgar y papilomas múltiples además de las lesiones de la mucosa bucal, características del síndrome de Cowden o de hamartomas múltiples. También debe diferenciarse de las lesiones de la enfermedad de Darier y de las manifestaciones bucales de la enfermedad de Crohn.²⁸

TRATAMIENTO. Aquellas lesiones que no remiten espontáneamente pueden extirparse quirúrgicamente.^{28, 30}



CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS

El carcinoma de células escamosas constituye la mayor causa de mortalidad. El DNA del virus papiloma humano fue detectado en esta lesión en 1985 ²⁹

ETIOLOGÍA. Los factores que influyen en el desarrollo de esta lesión son: tabaco, alcohol, higiene bucal deficiente y mal nutrición, estos factores son considerados de alto riesgo. La transformación celular está inducida por agentes físicos, químicos y biológicos, además también influye la predisposición genética y la respuesta inmunológica ^{32, 33}

Los fumadores de pipa y puro tienen un mayor riesgo de presentar este padecimiento que los fumadores de cigarrillo, a menos que se tenga el hábito de fumar al revés como en la India. En esta forma de fumar, la punta encendida del cigarrillo se conserva dentro de la boca, lo que aumenta en gran medida el riesgo de contraer la enfermedad por la intensidad de la combustión del tabaco en los tejidos adyacentes del paladar y la lengua; en cualquier caso, la relación entre el tiempo y la dosis de los carcinógenos del humo del tabaco, es de importancia primordial en la etiología del cáncer bucal. El hábito de usar tabaco en forma de rapé (tabaco machacado) o de masticarlo aumenta el riesgo de cáncer, en especial de la mucosa y de la encía. ^{32, 33, 28}

El consumo de alcohol al parecer aumenta el riesgo de presentar la enfermedad, pero es muy difícil la identificación del alcohol como factor carcinógeno, porque casi todos los pacientes con cáncer bucal presentan ambos hábitos ^{32, 33, 28}

En el carcinoma de células escamosas la etiología está claramente relacionada con los tipos de papilomavirus de alto riesgo. Las biopsias del carcinoma de células escamosas, pueden ser analizadas por hibridación *in situ* y PCR, descubriendo en un 10-60% infección por los tipos de papilomavirus HPV-11 y 18 y en un 40% HPV-16 ^{12, 32, 33, 28}

Estudios relacionados con la transformación oncogénica del DNA del papilomavirus han demostrado que la actividad de transformación está localizada en los genes E6 y E7. Sin embargo a pesar del rol central de los genes rápidos en la transformación maligna hay otros factores adicionales que contribuyen en esa transformación como son: exposición al tabaco, alcohol, consumo de corticoesteroides y otras hormonas ²⁸



EPIDEMIOLOGÍA. El carcinoma bucal de células escamosas representa alrededor del 4% de la incidencia total del cáncer en hombre y 2% en mujeres ²⁸

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS. Se presenta como una úlcera indurada, asintomática, con márgenes elevados, y en ocasiones tiene un crecimiento exófitico. Se localiza de acuerdo al orden de incidencia en: labio inferior, cara ventral y lateral de la lengua, piso de boca, paladar blando, encía y mucosa bucal ²⁸

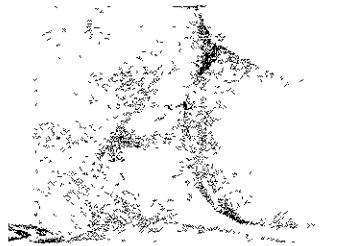


FIG 16 – CARCINOMA EN REBORDE ALVEOLAR

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS. La mayor parte de los carcinomas bucales de células escamosas son lesiones bien diferenciadas. Por lo general muestran perlas de queratina y queratinización individual de las células. El número de mitosis es variable y puede existir pleomorfismo nuclear. ²⁸

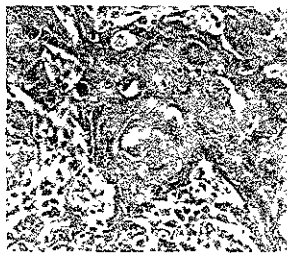


FIG 17 – CARCINOMA EPIDERMOIDE TINCIÓN DE HYE

TRATAMIENTO. El carcinoma de células escamosas se trata mediante extirpación quirúrgica, radioterapia o ambos tratamientos, esto dependiendo de la localización, tamaño y estadio de la lesión. El nivel de radiación necesario para matar células neoplásicas va de 40 a 70 Gy; para hacer esto tolerante a los pacientes, la radiación se fracciona en dosis de 2 Gy ²⁸



CARCINOMA VERRUCOSO

La asociación del virus papiloma humano con el carcinoma verrucoso se demostró por medio de estudios de inmunohistoquímica. Ackerman identificó por primera vez el carcinoma verrucoso como una entidad diferente en 1948^{28, 30, 32}

ETIOLOGÍA. El carcinoma verrucoso bucal está etiológicamente ligado con los consumidores de tabaco, así como también con tipos de papilomavirus tipo HPV-11, 16, 18 y HPV-2.^{12, 34}

EPIDEMIOLOGÍA. Se presenta comúnmente en hombres y tiende a afectar a personas mayores de 60 años, se localiza con mayor frecuencia en cavidad bucal y laringe. En cavidad bucal, cerca del 50% de los casos se presentan en la mucosa y la tercera parte en la encía; sin embargo, también puede afectarse el paladar duro y el piso de boca.^{28, 30, 32}

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS. Las lesiones tempranas que al principio pueden diagnosticarse como hiperplasia verrucosa, son relativamente superficiales y se presentan como leucoplasia de bordes bien delimitados, pero con el transcurso del tiempo los bordes se hacen irregulares y más indurados. Cuando el carcinoma verrucoso termina su crecimiento, la lesión se convierte en exofítica y presenta una superficie pilosa blanquecina. Aunque no es muy invasora, se extiende a los tejidos que la rodea.^{28, 30}



FIG. 18 – CARCINOMA VERRUCOSO EN REBORDE ALVEOLAR Y LENGUA



CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS. Presenta una superficie papilar y está cubierta por una capa gruesa de paraqueratina. El epitelio muestra en raras ocasiones rasgos displásicos intensos. La membrana basal permanece intacta y a menudo existe un infiltrado inflamatorio crónico en el tejido conjuntivo subyacente.^{36, 30}

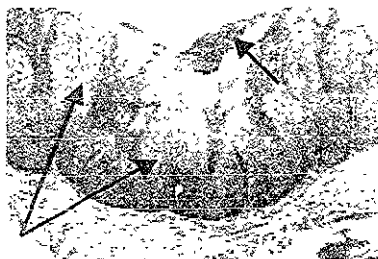


FIG 19. – SUPERFICIE QUERATINIZADA Y PROLONGACIÓN PAPILAR

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. La leucoplasia puede ser considerada un diagnóstico clínico diferencial, también es necesario incluir el carcinoma de células escamosas, que se distingue del verrucoso por su naturaleza más infiltrativa y su crecimiento más rápido. También se debe excluir la leucoplasia verrucosa proliferativa.²⁸

TRATAMIENTO. Debido a su patrón de crecimiento superficial y cohesivo con bordes delimitados el tratamiento es quirúrgico. La radioterapia agresiva en las etapas iniciales de la enfermedad o combinada con la intervención quirúrgica pueden ofrecer una posibilidad significativa de curación.^{28, 30, 34}

Sin importar el tratamiento, hay evidencias que indican que el carcinoma verrucoso raras veces produce metástasis, pero es destructivo a nivel local. En los casos de enfermedad avanzada, en las que se observa destrucción importante mandibular o maxilar, la resección es obligatoria.^{28, 30, 34}

El pronóstico es excelente, en primer lugar, por su alto nivel de diferenciación y en segundo, por la escasa probabilidad de metástasis, pero si el tratamiento no es correcto puede haber recurrencia.^{28, 30}



RELACIÓN CON OTRAS ENFERMEDADES BUCALES

LEUCOPLASIA BUCAL

El término leucoplasia significa literalmente “placa blanca”. En 1978 la organización mundial de la salud (OMS) modificó el concepto al definir la leucoplasia como: una placa blanca situada sobre la mucosa bucal que no se desprende al frotar el sitio de localización, ni clasificada como ninguna otra enfermedad.^{28, 30, 15}

ETIOLOGÍA. Aunque las lesiones de leucoplasia se presentan a veces en sujetos no fumadores, el consumo de tabaco en cualquiera de sus formas, así como otros factores como el abuso de alcohol, traumatismo, infección por *candida albicans*, influyen en el desarrollo de esta lesión.^{29, 15, 28, 30}

Empleando la microscopia electrónica se pudo comprobar recientemente la presencia de colicitos, así como también la presencia de antígenos y DNA de virus papiloma humano por medio de otras técnicas empleadas en el diagnóstico. En más del 80% de las lesiones de leucoplasia se ha detectado el VPH-16.¹²

EPIDEMIOLOGÍA. La leucoplasia es un trastorno que se asocia con la población de edad mediana y mayor, aunque se presenta con mayor frecuencia a la edad de 40 años. Las tendencias recientes con respecto al consumo de tabaco en personas jóvenes han desviado el rango de edad. También hay una desviación en la predisposición de género, con casi una igualdad de incidencia en mujeres jóvenes.^{28, 30}

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS. Las lesiones pueden variar desde áreas maculares planas, lisas y algo translúcidas, a placas elevadas, gruesas, firmes, con superficie rugosa y fisurada. En algunas leucoplasias pueden observarse zonas rojas, en estos casos se denomina “leucoplasia moteada”.^{28, 30}



RELACIÓN CON OTRAS ENFERMEDADES BUCALES

LEUCOPLASIA BUCAL

El término leucoplasia significa literalmente "placa blanca". En 1978 la organización mundial de la salud (OMS) modificó el concepto al definir la leucoplasia como: una placa blanca situada sobre la mucosa bucal que no se desprende al frotar el sitio de localización, ni clasificada como ninguna otra enfermedad ^{28, 30, 15}

ETIOLOGÍA. Aunque las lesiones de leucoplasia se presentan a veces en sujetos no fumadores, el consumo de tabaco en cualquiera de sus formas, así como otros factores como el abuso de alcohol, traumatismo, infección por *candida albicans*, influyen en el desarrollo de esta lesión ^{29, 15, 28 30}

Empleando la microscopia electrónica se pudo comprobar recientemente la presencia de coilocitos, así como también la presencia de antígenos y DNA de virus papiloma humano por medio de otras técnicas empleadas en el diagnóstico. En más del 80% de las lesiones de leucoplasia se ha detectado el VPH-16. ¹²

EPIDEMIOLOGÍA. La leucoplasia es un trastorno que se asocia con la población de edad mediana y mayor, aunque se presenta con mayor frecuencia a la edad de 40 años. Las tendencias recientes con respecto al consumo de tabaco en personas jóvenes han desviado el rango de edad. También hay una desviación en la predisposición de género, con casi una igualdad de incidencia en mujeres jóvenes. ^{28 30}

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS. Las lesiones pueden variar desde áreas maculares planas, lisas y algo translúcidas, a placas elevadas, gruesas, firmes, con superficie rugosa y fisurada. En algunas leucoplasias pueden observarse zonas rojas; en estos casos se denomina "leucoplasia moteada" ^{28, 30}



Las localizaciones más frecuentes son: mucosa bucal, piso de boca, comisuras labiales, bordes laterales de la lengua y reborde alveolar.^{28, 30}



FIG 20 – LEUCOPLASIA EN ENCÍA Y FONDO DE SACO

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS. Los cambios histológicos presentes son: acantosis, displasia, o la evolución a un carcinoma *in situ*. El término displasia se refiere a un crecimiento desordenado del epitelio, las características específicas de displasia incluyen:

1. Bordes epiteliales en forma de gota
2. Hiperplasia basal
3. Estratificación irregular
4. Aumento de actividad mitótica
5. Queratinización individual.
6. Pleomorfismo celular.
7. Hiperchromatismo celular
8. Cociente nuclear / citoplasmático alterado.
9. Núcleos agrandados.
- 10 Pérdida de la polaridad.
- 11 Pérdida de la adherencia intercelular.^{28, 30, 15}

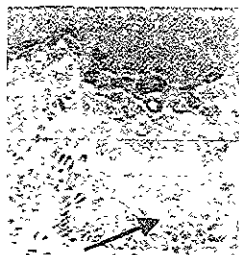


FIG 21 – DISPLASIA EPITELIAL



DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. La variedad de lesiones que se presentan como placas blancas disminuyen de manera importante al hacer el frotis de la lesión con un instrumento o una gasa. Si la lesión no se desprende pueden descartarse muchos trastornos que se caracterizan por formación de pseudomembrana. Por tanto, lo que permanece es un grupo de lesiones que incluyen queratosis friccional, queratosis galvánica, hiperplasia verrucosa, carcinoma verrucoso, liquen plano y nevo esponjoso blanco.^{28, 30}

TRATAMIENTO. Se han de eliminar hábitos que causen traumatismos, corregir prótesis sobrestendidas o inadecuadas, restauraciones en mal estado, y suspender hábitos como tabaquismo y alcoholismo. Cuando las lesiones son muy extensas se necesitan varias biopsias en las que deben incluirse zonas sospechosas de malignización. Si no hay cambios displásicos epiteliales deben indicarse exámenes periódicos, si se encuentran cambios displásicos es obligatorio eliminar las lesiones mediante procedimientos quirúrgicos como son la criocirugía, o mediante láser.^{28, 30}

LEUCOPLASIA PILOSA

La leucoplasia pilosa se relaciona frecuentemente con el virus Epstein-Barr. Pero estudios basados en el microscopio electrónico demostraron recientemente antígenos de virus papiloma humano y por medio de técnicas de hibridación de DNA confirmaron la asociación de esta entidad con el virus papiloma humano. La leucoplasia pilosa es una entidad clínica nueva, la cual fue descrita por vez primera en 1984 por Greenspon.^{15, 35}

ETIOLOGÍA. La leucoplasia pilosa, representa una infección oportunista en relación con la presencia del virus Epstein-Barr. Algunos estudios indican que el VEB y el VPH pueden infectar de manera simultánea o coexistir dentro de la misma célula. La teoría menciona que el virus papiloma humano facilita la entrada, replicación y persistencia del VEB en la célula epitelial.^{28, 15}

EPIDEMIOLOGÍA. Esta lesión se relaciona con un desarrollo subsecuente de las características clínicas y de laboratorio del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en más del 80% de los casos. Se relaciona por lo general con una disminución de las células CD4 periféricas. Otros reportes indican que esta lesión también puede afectar a otras

PEREZ BARRERA MÓNICA



DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. La variedad de lesiones que se presentan como placas blancas disminuyen de manera importante al hacer el frotis de la lesión con un instrumento o una gasa. Si la lesión no se desprende pueden descartarse muchos trastornos que se caracterizan por formación de pseudomembrana. Por tanto, lo que permanece es un grupo de lesiones que incluyen queratosis friccional, queratosis galvánica, hiperplasia verrucosa, carcinoma verrucoso, liquen plano y nevo esponjoso blanco ^{28, 30}

TRATAMIENTO. Se han de eliminar hábitos que causen traumatismos, corregir prótesis sobrestendidas o inadecuadas, restauraciones en mal estado, y suspender hábitos como tabaquismo y alcoholismo. Cuando las lesiones son muy extensas se necesitan varias biopsias en las que deben incluirse zonas sospechosas de malignización. Si no hay cambios displásicos epiteliales deben indicarse exámenes periódicos, si se encuentran cambios displásicos es obligatorio eliminar las lesiones mediante procedimientos quirúrgicos como son la criocirugía, o mediante láser ^{28, 30}

LEUCOPLASIA PILOSA

La leucoplasia pilosa se relaciona frecuentemente con el virus Epstein-Barr. Pero estudios basados en el microscopio electrónico demostraron recientemente antígenos de virus papiloma humano y por medio de técnicas de hibridación de DNA confirmaron la asociación de esta entidad con el virus papiloma humano. La leucoplasia pilosa es una entidad clínica nueva, la cual fue descrita por vez primera en 1984 por Greenspon. ^{15, 35}

ETIOLOGÍA. La leucoplasia pilosa, representa una infección oportunista en relación con la presencia del virus Epstein-Barr. Algunos estudios indican que el VEB y el VPH pueden infectar de manera simultánea o coexistir dentro de la misma célula. La teoría menciona que el virus papiloma humano facilita la entrada, replicación y persistencia del VEB en la célula epitelial ^{28, 15}

EPIDEMIOLOGÍA. Esta lesión se relaciona con un desarrollo subsecuente de las características clínicas y de laboratorio del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en más del 80% de los casos. Se relaciona por lo general con una disminución de las células CD4 periféricas. Otros reportes indican que esta lesión también puede afectar a otras



poblaciones de riesgo que presenten inmunosupresión como puede ser pacientes hemofílicos, pacientes con leucemia mieloblástica y drogadictos por vía intravenosa ¹⁵

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS. Se caracteriza por parches blancos con una superficie corrugada o pilosa. O puede presentarse como una placa filiforme o plana sobre los bordes laterales de la lengua y en ocasiones se presenta sobre la mucosa bucal, en ambos casos es asintomática ^{15 28}

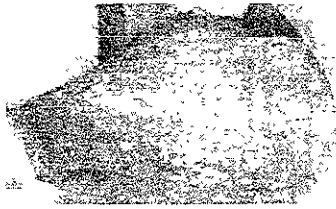


FIG. 22. – LEUCOPLASIA PILOSA EN BORDE LATERAL DE LA LENGUA

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS. Los cambios presentes en la leucoplasia pilosa es la presencia de hiperqueratosis y acantosis con una zona de células aumentadas de tamaño (coilocitos) en la región superior del estrato espinoso. Los coilocitos contienen el VEB ²⁸

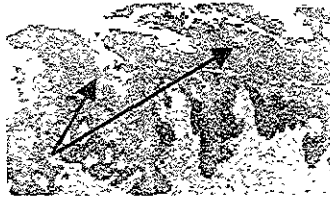


FIG 23 – PARAQUERATOSIS DE LA SUPERFICIE

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. Se incluyen en el diagnóstico la leucoplasia idiopática, hiperqueratosis friccional y leucoplasia relacionada con el consumo de tabaco. Otras entidades que deben considerarse son: liquen plano, lupus eritematoso y candidiasis hiperplásica crónica ²⁸

TRATAMIENTO. Casi el 10% de los individuos con leucoplasia pilosa padecen SIDA en el momento del diagnóstico y otro 18% desarrollan esta enfermedad antes de ocho meses ²⁸



LIQUEN PLANO

El liquen plano es una enfermedad mucocutánea crónica relativamente común y de causa desconocida, fue descrita de manera clínica en 1869 por Wilson. La importancia de esta enfermedad se debe a su relativa frecuencia, similitud con otros trastornos de las mucosas, capacidad de provocar dolor y la posibilidad de transformación maligna.²⁸

ETIOLOGÍA. Es desconocida pero a través de estudios en donde se empleó inmunoperoxidasa se demostró que el virus papiloma humano se encontraba presente en 22 biopsias de liquen plano y empleando técnicas de hibridación se demostró los tipos de virus presentes en las lesiones. Los tipos de papilomavirus presentes son: HPV-11 y 16.^{29, 15, 35, 33}

EPIDEMIOLOGÍA. Las lesiones pueden afectar la superficie cutánea y bucal en un 40%, exclusivamente a la superficie cutánea un 35% o tan sólo a la mucosa bucal un 25%. El liquen plano no tiene predilección por género, y afecta con mayor frecuencia a personas de edad promedio.³⁰

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS. Se describen varios tipos de liquen plano en la cavidad bucal, de los cuales el más frecuente es la forma reticular, este tipo se caracteriza por la presencia de numerosas líneas queratocíticas entrelazadas denominadas estrías de Wickham que producen un patrón en forma de encaje, se pueden encontrar en cualquier sitio de la cavidad bucal, pero con mayor frecuencia en la mucosa bucal y en ocasiones puede llegar a presentarse en la lengua.



FIG 24 – LIQUEN PLANO EN MUCOSA BUCAL



Otro tipo de liquen plano es el erosivo que aparece como una mezcla de áreas pseudomembranosas entematosas y blanquecinas, los pacientes con este tipo de liquen plano se quejan de irritación bucal y molestias al tomar alimentos fríos o calientes, picantes y bebidas alcohólicas. El liquen plano en placas se manifiesta por una zona blanquecina plana o sobre-elevada en la mucosa bucal, su localización más frecuente es la lengua, donde da lugar a áreas lisas blanquecinas irregulares.^{28, 30}



FIG 25 – LIQUEN PLANO EN LENGUA

Además, es posible observar con frecuencia restauraciones con amalgamas en la superficie vestibular inmediata a las lesiones.^{28, 30}

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS. Los cambios histológicos observados varían según el tipo clínico de liquen plano. El liquen plano reticular que es el más común presenta áreas focales de hiperplasia epitelial en cuya superficie existe una gruesa capa de ortoqueratina o paraqueratina. El estrato de células espinosas puede presentar acantosis, con crestas epiteliales cortas y puntiagudas (en dientes de sierra). El tejido conjuntivo adyacente contiene un cúmulo denso de linfocitos T, que atraviesan la membrana basal y se observan en las capas celulares basal y parabasal del epitelio. Dentro del epitelio existen a veces cuerpos eosinófilos amorfos, redondos u ovalados, conocidos como cuerpos de *Civatte*. Se cree que representan queratinocitos en apoptosis (muertos).^{28, 30}

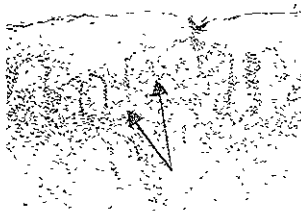


FIG 26 – CRESTAS EPITELIALES



DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. Deben considerarse otras enfermedades que presentan un componente queratósico o blanco, como la candidiasis atrófica, carcinoma de células escamosas, y lupus eritematoso discoide ²⁸

TRATAMIENTO. Los únicos medicamentos útiles son los corticoesteroides, ya que su capacidad para controlar la inflamación y la reacción inmunitaria es la justificación racional para su empleo. La aplicación tópica así como la inyección local de esteroides son eficaces para controlar la enfermedad, pero no para curarla. En el tratamiento de las variantes reticular queratinizada y de placas se administran análogos de la vitamina A por vía parenteral y tópica ²⁸

La tasa de carcinoma de células escamosas en pacientes con líquen plano es apenas mayor que en la población general, aunque no se establece con claridad su potencial de malignización, la transformación maligna parece ser baja y se observa con mayor frecuencia en las formas atróficas y erosivas de la enfermedad ²⁸

INFECCION ANO-GENITAL

Los tipos virus de papilomavirus que se encuentran con mayor frecuencia en las infecciones de los genitales son: HPV-6, HPV-11 y HPV-16, los cuales se encuentran difundidos, pero no son clínicamente apreciables y se transmiten a través de la placenta, al momento del nacimiento, por contacto sexual y por autoinoculación. En más del 35% de los sujetos que tienen 40 años de edad presentan infección ano-genital por el virus papiloma humano ^{12, 36}

CÁNCER CERVICO-UTERINO

En el 98% de los casos el cáncer cervico-uterino se asocia con el virus papiloma humano, el cual se trasmite por vía sexual. En México este tipo de cáncer, ocupa el primer lugar en mortalidad en mujeres de edad reproductiva. ³⁷

Convincentes experimentos sugirieron el concepto de tipos de papilomavirus de alto riesgo entre los que se encuentran (HPV-16, HPV-18 HPV-31, HPV-35, HPV-39, HPV-45, HPV-51, HPV-52 y 56) los cuales están involucrados en la patogénesis del cáncer ano-genital, particularmente en el cáncer de cervix. ¹²



DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. Deben considerarse otras enfermedades que presentan un componente queratósico o blanco, como la candidiasis atrófica, carcinoma de células escamosas, y lupus eritematoso discoide ²⁸

TRATAMIENTO. Los únicos medicamentos útiles son los corticoesteroides, ya que su capacidad para controlar la inflamación y la reacción inmunitaria es la justificación racional para su empleo. La aplicación tópica así como la inyección local de esteroides son eficaces para controlar la enfermedad, pero no para curarla. En el tratamiento de las variantes reticular queratinizada y de placas se administran análogos de la vitamina A por vía parenteral y tópica ²⁸

La tasa de carcinoma de células escamosas en pacientes con líquen plano es apenas mayor que en la población general, aunque no se establece con claridad su potencial de malignización, la transformación maligna parece ser baja y se observa con mayor frecuencia en las formas atróficas y erosivas de la enfermedad ²⁸

INFECCION ANO-GENITAL

Los tipos virus de papilomavirus que se encuentran con mayor frecuencia en las infecciones de los genitales son: HPV-6, HPV-11 y HPV-16, los cuales se encuentran difundidos, pero no son clínicamente apreciables y se transmiten a través de la placenta, al momento del nacimiento, por contacto sexual y por autoinoculación. En más del 35% de los sujetos que tienen 40 años de edad presentan infección ano-genital por el virus papiloma humano ^{12, 36}

CÁNCER CERVICO-UTERINO

En el 98% de los casos el cáncer cervico-uterino se asocia con el virus papiloma humano, el cual se trasmite por vía sexual. En México este tipo de cáncer, ocupa el primer lugar en mortalidad en mujeres de edad reproductiva. ³⁷

Convincentes experimentos sugirieron el concepto de tipos de papilomavirus de alto riesgo entre los que se encuentran (HPV-16, HPV-18 HPV-31, HPV-35, HPV-39, HPV-45, HPV-51, HPV-52 y 56) los cuales están involucrados en la patogénesis del cáncer ano-genital, particularmente en el cáncer de cervix. ¹²



DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. Deben considerarse otras enfermedades que presentan un componente queratósico o blanco, como la candidiasis atrófica, carcinoma de células escamosas, y lupus eritematoso discoide ²⁸

TRATAMIENTO. Los únicos medicamentos útiles son los corticoesteroides, ya que su capacidad para controlar la inflamación y la reacción inmunitaria es la justificación racional para su empleo. La aplicación tópica así como la inyección local de esteroides son eficaces para controlar la enfermedad, pero no para curarla. En el tratamiento de las variantes reticular queratinizada y de placas se administran análogos de la vitamina A por vía parenteral y tópica ²⁸

La tasa de carcinoma de células escamosas en pacientes con líquen plano es apenas mayor que en la población general, aunque no se establece con claridad su potencial de malignización, la transformación maligna parece ser baja y se observa con mayor frecuencia en las formas atróficas y erosivas de la enfermedad ²⁸

INFECCION ANO-GENITAL

Los tipos virus de papilomavirus que se encuentran con mayor frecuencia en las infecciones de los genitales son: HPV-6, HPV-11 y HPV-16, los cuales se encuentran difundidos, pero no son clínicamente apreciables y se transmiten a través de la placenta, al momento del nacimiento, por contacto sexual y por autoinoculación. En más del 35% de los sujetos que tienen 40 años de edad presentan infección ano-genital por el virus papiloma humano ^{12, 36}

CÁNCER CERVICO-UTERINO

En el 98% de los casos el cáncer cervico-uterino se asocia con el virus papiloma humano, el cual se trasmite por vía sexual. En México este tipo de cáncer, ocupa el primer lugar en mortalidad en mujeres de edad reproductiva. ³⁷

Convincentes experimentos sugirieron el concepto de tipos de papilomavirus de alto riesgo entre los que se encuentran (HPV-16, HPV-18 HPV-31, HPV-35, HPV-39, HPV-45, HPV-51, HPV-52 y 56) los cuales están involucrados en la patogénesis del cáncer ano-genital, particularmente en el cáncer de cervix. ¹²



El cáncer cervico-uterino crece lentamente. Antes de que se encuentren células neoplásicas en el cuello uterino, los tejidos experimentan cambios y empiezan a aparecer células anormales (proceso conocido como displasia).³⁷

Son varios los factores de riesgo asociados al cáncer cervico-uterino entre los que se encuentran: comportamiento sexual, antecedentes de enfermedad de transmisión sexual, tabaquismo, anticonceptivos y dieta.³⁷

Esta enfermedad avanza silenciosamente y pueden pasar de cinco a ocho años sin manifestar síntomas como son infecciones vaginales recurrentes, prurito irritación flujo amarillo de mal olor y pequeños sangrados.³⁷

La citología exfoliativa cervico-uterino, teñida con Papanicolaou es un método de diagnóstico oportuno para la detección de cáncer cervico-uterino y detección de infección por virus papiloma humano.³⁷

Una vez que se ha diagnosticado el cáncer cervicouterino, se realizarán más pruebas para determinar si las células neoplásicas se han diseminado, el cáncer cervico-uterino a través de diferentes etapas.³⁷

ETAPA 0 Ó CARCINOMA *IN SITU*.

Es un cáncer en etapa inicial. Las células anormales se encuentran solo en la primera capa de células que recubren el cuello uterino y no invaden los tejidos más profundos del útero.³⁷

ETAPA I.

El cáncer afecta el cuello uterino, pero no se ha diseminado a los alrededores.³⁷

ETAPA II.

El cáncer se ha diseminado a regiones cercanas, pero aun se encuentra en la región pélvica. Etapa II A, el cáncer se ha diseminado fuera del cuello uterino a los dos tercios superiores de la vagina. Etapa II B, el cáncer se ha diseminado al tejido que se encuentra alrededor del cuello uterino.³⁷



ETAPA III.

El cáncer se ha diseminado a toda la región pélvica, por ejemplo a la parte inferior de la vagina.³⁷

ETAPA IV.

El cáncer se ha diseminado a otras partes del cuerpo. Etapa IV A, el cáncer se ha diseminado a órganos cercanos al cuello uterino. Etapa IV B, el cáncer se ha diseminado a órganos distales como los pulmones.³⁷

Se emplean tres tipos de tratamiento para el cáncer cervico-uterino: - cirugía (eliminación del cáncer en una operación) - radioterapia (uso de rayos X de alta energía para eliminar las células neoplásicas) - quimioterapia (uso de medicamentos para eliminar las células neoplásicas).³⁷



TRATAMIENTO EN LA INFECCIÓN POR VIRUS PAPILOMA HUMANO

Las lesiones producidas por el virus papiloma humano pueden sufrir una regresión espontánea. Y ninguna de las alternativas terapéuticas hasta la fecha han demostrado una solución definitiva, por lo que el clínico es el que debe de elegir cuál es la terapéutica más adecuada en función de la presentación clínica de las lesiones ²⁵

Las terapéuticas disponibles se agrupan en tres categorías

CITOTÓXICAS

En este grupo se encuentra la solución de podofilina, este medicamento es una mezcla de sustancias químicas de la planta *Podophyllum peltatum* (mandrágora o podofilo). Este se une a microtúbulos y causan un paro mitótico, la resina de *podophyllum*, al 10% o al 40% debe ser aplicado durante dos horas a la semana, este tratamiento citotóxico es el más empleado en las verrugas genitales. Su lenta respuesta, alta frecuencia de recidivas y los efectos secundarios locales limitan su uso, entre los efectos secundarios se encuentran: irritación local, úlceras, quemaduras en piel adyacente a la región lesionada, también se ha descrito neuropatía grave y muerte cuando el medicamento es empleado a grandes cantidades. Además, no está libre de toxicidad sistémica y teratogénica, estando contraindicada en los condilomas cervicales e intrauretrales y en el embarazo. Puede ser una alternativa en los condilomas resistentes y vulvares extensos. También puede ser el tratamiento de elección en los condilomas vaginales, así como en la profilaxis de las recidivas de los extirpados por métodos quirúrgicos. Otra solución que puede emplearse en el tratamiento de las lesiones es el ácido tricloroacético, este medicamento es efectivo solamente frente a pequeños condilomas, pero su aplicación produce dolor y úlceras que dejan una gran cicatriz en el sitio de la lesión. La aplicación de 5 - fluorouracilo está indicada en el tratamiento de condilomas resistentes y extensos, así como en la prevención de recidivas de condilomas que fueron extirpados quirúrgicamente. ^{26 38}

DESTRUCTIVAS

Los métodos quirúrgicos, el curetaje y la electrocoagulación tienen una tasa variable de éxito, se emplean con mayor frecuencia en todas aquellas lesiones que se presentan tanto en cavidad bucal como en la región ano-genital y que son refractarias a otros tratamientos. La crioterapia es el método más recomendable para el tratamiento ambulatorio



de todas aquellas lesiones producidas por el virus papiloma humano. Los criógenos disponibles son: la nieve carbónica, que permite alcanzar temperaturas superficiales de -79°C , el óxido nítrico que alcanza temperaturas de -75°C y el nitrógeno líquido, en este último caso, la temperatura superficial alcanzada varía según el modo de aplicación: -20°C si se aplica con un hisotopo de algodón, -180°C si se usa en aerosol y de -90°C si se utiliza una sonda.



FIG. 27 – TRATAMIENTO POR CRIOCIRUGÍA. FIG. 28 – DESPUÉS DEL TRATAMIENTO

El tratamiento con láser de CO_2 puede obtener éxitos del 85-95%, y es la terapéutica idónea empleada en las mujeres embarazadas así como en los condilomas extensos y resistentes a otros tratamientos. La recidiva en los condilomas ano-rectales es más frecuente cuando se emplea este tipo de tratamiento.^{26, 39}

INMUNOLÓGICAS

La administración intralesional y parenteral de los interferones se ha empleado con éxito en los condilomas acuminados. No siempre es eficaz su empleo aislado, por lo que se precisa su combinación con terapias médicas y quirúrgicas convencionales. La aplicación tópica de interferón no mejora el pronóstico a largo plazo en condilomas ano-genitales. La vía parenteral es de elección en la enfermedad diseminada, sin que existan diferencias en los resultados obtenidos en relación con la dosis utilizada, aunque con dosis altas los pacientes mejoran rápidamente y la curación parece ser más duradera.²⁶

En los pacientes con epidermodisplasia verruciforme, el interferón sistémico reduce en un 50% las lesiones, y aunque parecía tener cierto grado de eficacia en el tratamiento de la papilomatosis respiratoria, recientemente se ha demostrado que ni es curativo ni se puede considerar una terapéutica coadyuvante a largo plazo en el tratamiento de este proceso.²⁶



CONCLUSIONES

Debido a la estructura genética del virus papiloma humano se ha ido descubriendo una gran variedad de tipos, las diferencias encontradas radican en sus proteínas estructurales L1y sus genes rápidos E6 y E7, los cuales intervienen en la transformación del virus, estos hallazgos se han realizado gracias a las técnicas de biología molecular. Con esto se sabe que algunos tipos de virus causan lesiones benignas y algunos se les ha relacionado con cáncer.

Un punto importante es el medio de contagio, dependiendo de la vía de entrada del virus, las lesiones se presentan en diversas partes del cuerpo, aunque el mismo paciente puede autoinocularse el virus, de allí que se encuentren condilomas en cavidad bucal, siendo que es una lesión que afecta la región genital.

El virus papiloma humano causa una amplia variedad de manifestaciones clínicas que varían desde las verrugas y papilomas hasta las lesiones proliferativas más severas. Por fortuna, las manifestaciones benignas son las más comunes. Sin embargo, no se puede pasar por alto que el virus papiloma humano está posiblemente relacionado con la presentación de cáncer en cavidad bucal al igual que en cuello uterino, por lo cual es importante realizar el diagnóstico oportuno de las lesiones que se presenten en cavidad bucal y en genitales, lo cual ayudará a proponer un esquema de tratamiento adecuado y oportuno a los pacientes y por ende a mejorar la calidad de vida de los mismos.



GLOSARIO

- **ACANTOSIS.** Hiperplasia difusa del estrato espinoso de la piel
- **ALCÁLI.** Nombre genérico de los compuestos que forman sales con los ácidos
- **ANFOFÍTICO.** Que puede teñirse con colorantes ácidos y básicos
- **CÁPSIDE.** Cubierta de proteína que protege al ácido nucleico de un virus.
- **CAPSÓMERA.** Unidad morfológica de la cápside de un virus.
- **COILOCITO.** Célula cóncava o hueca, por ejemplo, células epiteliales picnóticas vacuoladas con citoplasma claro y picnosis nuclear que se observa en la colilocitosis
- **COILOCITOSIS.** Presencia de colilocitos, se observa en infecciones por virus papiloma humano.
- **DES NATURALIZAR.** Pérdida de las propiedades químicas, físicas propias de las proteínas, por la acción de agentes desnaturalizantes.
- **DISPLASIA.** Cambio premaligno del epitelio caracterizado por una combinación de alteraciones celulares.
- **DISQUERATOSIS.** Alteración de la queratinización de las células epidérmicas.
- **ELECTROFORESIS.** Método que permite separar determinados constituyentes de una solución coloidal sometiéndolos a la acción de un campo eléctrico.
- **EPISOMES.** Cualquier elemento genético extracromosómico accesorio capaz de replicarse y que puede presentarse de forma autónoma o integrado en el cromosoma.
- **EPITELIOTRÓPICO.** Afinidad por epitelio.



- > **EXTRACROMOSOMAL.** Que no esta integrado en el cromosoma.
- > **GENOMA.** Conjunto completo de genes de un organismo que se disponen en cromosomas o en forma de una molécula de DNA o RNA en los virus
- > **HIPERPLASIA.** Multiplicación anormal de células normales o aumento del número de las mismas en un tejido.
- > **HISTONA.** Proteína simple que contiene muchos grupos básicos, soluble en agua e insoluble en amoniaco, ejemplo, la globina de la hemoglobina es una histona
- > **HOMOLOGÍA.** Identidad morfológica entre pares correspondientes. semejanza estructural debida a la descendencia a partir de una forma común.
- > **ICOSAÉDRICO.** Cuerpo sólido de veinte caras y doce vértices
- > **MITOSIS.** División de las células germinativas, que consiste en la separación ordenada de los cromosomas
- > **NEOPLASIA.** Nuevo crecimiento de tejido, en el que la multiplicación de las células no esta controlada.
- > **NUCLEOCÁPSIDE.** Unidad estructural vírica que consiste en una cápside con ácido nucleico dentro; algunos virus simples son nucleocápsides desnudos, por ejemplo, el virus del papiloma humano.
- > **OLIGONUCLEOTIDO.** Polímero constituido por pocos nucleotidos (2-20) En genética molecular, secuencia pequeña sintetizada para igualar a una región donde se sabe que ocurre una mutación y luego usada como sonda.
- > **ONCOGEN.** Gen que en ciertas condiciones es capaz de causar la conversión inicial y continua de las células anormales. Este término puede usarse para designar a un gen de esa clase presente en un genoma vírico
- > **PARAQUERATOSIS.** Presencia de los núcleos de los queratocitos en la capa córnea de la piel



- > **PEDUNCULADA.** Provisto de pedúnculo (parte conectiva en forma de tallo) tallo mediante el cual una lesión se une al tejido normal
- > **PICNOSIS.** Degeneración de la célula en la que el núcleo se reduce de tamaño y la cromatina se condensa en una o más masas sólidas, sin estructura.
- > **PLASMIDO.** Estructura autoreplicadora extracromosómica que se encuentra en las células y que contiene genes para una serie de funciones no esenciales para el crecimiento celular. Los plásmidos consisten en moléculas circulares de DNA bicatenario, que se replican independientemente de los cromosomas.
- > **PLEOMORFISMO.** Presentación de varias formas por un individuo o especie, bajo condiciones determinadas
- > **POLÍMERO.** Compuesto formado por la combinación de moléculas menores denominadas monómeros.
- > **QUERATOSIS.** Anomalía de la queratinización de los epitelios
- > **SÉSIL.** Que está unido a otra estructura por una base extensa
- > **VACUOLA.** Cualquier espacio o cavidad pequeña que se forma en el protoplasma de una célula
- > **VIRIÓN.** Partícula vírica completa que se encuentra fuera de las células y puede sobrevivir en forma cristalina e infectar las células vivas, está constituido por un núcleo (material genético) y la cápside
- > **VIRUS.** Agentes infecciosos, que se caracterizan por replicarse solamente en células vivas y ser parásitos absolutos incapaces de generar energía ni de cualquier actividad metabólica
- > **VEB.** Virus Epstein Barr
- > **VPH.** Virus papiloma humano



REFERENCIAS

- 1 <http://www.clarin.com.ar/diario/98-02-16/e-03611d.htm>
- 2 <http://www.graylab.ac.uk/cancernet/600320.htm/>
- 3 Gross L. *Oncogenic viruses vol. II* Edit. Pergamon Press Oxford 1961, pp 38-40
4. Schaechter M. *Microbiología, mecanismos de las enfermedades virales*. Edit Panamericana Buenos Aires 1994, pp. 527-534.
- 5 Douglas M. *Enfermedades infecciosas principio y práctica*. Edit. Panamericana, 4ª edición. Argentina 1997, pp. 1556- 1564
- 6 Blank H. *Enfermedades por virus y rickettsias de la piel, ojos y mucosas del hombre*. Edit Little Brown, 1ª edición. USSA 1995, pp. 171-196
7. Tooze J. *The molecular biology of tumour viruses*. Edit Cold Spring USSA 1973, pp 36, 37, 271, 293-298.
- 8 Smith K. *Biología de los virus*. Edit fondo de cultura económica 1ª edición. México 1965, pp. 139-150
9. <http://www.inper.edu.mx/gineco/pac/go114/noulcera.html>
- 10 Scully C. *Papillomaviruses: Their possible role disease*. Oral surg, oral med oral pathol. 60 166-174, 1985
11. Scully C *Clinical virology in oral medicine and dentistry*. Edit Cambdrgge universyti press, 1ª edición Great Britain 1992, pp. 168-180
- 12 Burkhardt A. *Oral pathology actual diagnostic and pronostic aspect*. Ectorial springer. Germany 1996, pp 31-79



13. Fields B. *Virology vol. 2*. Edit. Lippincott-Raven, 3ª edición. Philadelphia New York 1996 pp. 155-163
14. Vincent T. *Cancer principles and practice of oncology*. Edit. Lippincott, 3ª edición Pennsylvania 1989, pp. 155-163.
15. Chang F. *Human papillomaviruses (HPV) infection and their associations whit oral disease* J Oral pathol med, 1991; 20 305-317
16. Mendelsohn H. *The molecular basis of cancer*. Edit. Saunders company Philadelphia, London 1995, pp 44-50.
17. Webster G. *Encyclopedia of virology vol. 2*. Edit. Academic press. San Diego 1994, pp. 1013-1026
18. Delius H. *The genomes of three of four novel HPV types, defined of their L1 genes, show high conservation of the E7 gene and the URR*. Virology 1998; 240. 359-365
19. Terai M. *Oral wart associated whit human papillomavirus type 2*. J. Oral pathol med 1999, 28: 137-140
20. <http://www.2vol.com.br/simbolo/corpoacorpo/0896/matj01.htm>
21. Zinsser. *Microbiología*. Editorial panamericana, 20ª edición. Buenos Aires 1995, pp 1162-1164, 1187-1188, 1249-1259, 1297-1303.
22. Henry J. *Diagnóstico y tratamiento clínico por el laboratorio*. Edit. Masson Barcelona 1998, pp. 306-310
23. White O. *Medical virology*. Edit. Academic press, 4ª edición. United stated 1994, pp 394-402
24. <http://www.encolombia.com/ser-medicos-enfermedades/pcr.htm>
25. <http://www.openline.com.br/vandique/pcr.htm>



- 26 Perea *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. Edit Doyma España 1992, pp 944-950.
27. Onan U. *Human papillomavirus in a patient with severe gingival overgrowth associated with cyclosporine therapy*. J. Periodontol 1996; 67: 528-531
- 28 Regezi A. *Patología bucal*. Edit Interamericana 3ª edición México 2000
- 29 Scully C *Papillomaviruses: the current status in relation to oral disease*. Oral surg, oral med, oral pathol 1988; 65:526-532.
- 30 Sapp P. *Patología oral y maxilofacial*. Edit Harcourt. España 1997. pp 164-165 170-173, 174-188, 212-214, 217-218, 250-253
- 31 Swan R *Condyloma acuminatum involving the oral mucosa*. Oral surg, 1981 vol 51
32. Vasudevan D. *Viruses in oral human cancers*. J Exp. Clin. Cancer Res, 1998, 71, 1, pp 27-29
33. Rafik A. *Study of human papillomavirus in oral epithelial dysplasia and epidermoid carcinoma in absence of tobacco and alcohol use*. Oral surg, oral med, oral pathol 1991, 71:730-732
- 34 Storthz K *Human papillomavirus type 2 DNA in oral verrucous carcinoma*. J Oral pathol 1986 15:472-475
- 35 Scully C. *Viruses and chronic disorders involving the human oral mucosa*. Oral surg, oral med, oral pathol. 1991. 72:537-544
- 36 Badaracco G. *Concurrent HPV infección in oral and genital mucosa*. Oral pathol med 1998, 27:130-134.
- 37 <http://www.terra.com.mx/noticias/articulo/015319/pagina7.htm>
- 38 Goodman A. *Las bases farmacológicas vol. 2*. Edit. MacGraw-Hill interamericana 9ª edición. México 1996, pp 1717, 1289, 1357



- 39 Leslie C. *Human virology*. Edit. Oxford medical publications. Oxford, New York Fig. 1, 3 y 4
40. <http://www.uct.ac.za/depts/mmi/stannard/emimages.html> Fig 2 y 6.
- 41 Strassburg M. *Diseases of the oral mucosa a color atlas*. Edit Quintessence books, 2ªedition Germany 1994 Fig. 7, 9, 15 y 17
- 42 Cawson A. *Color atlas of oral disease*. Edit. Wolfe, second edition 1994 Fig. 8, 12, 13, 14, 16, 18, 19, 20, 22 y 25.
43. http://www.anticorpos.com.br/galeria/C_hpv_hist.htm Fig. 10
- 44 <http://www.prevenir.com/imagenes.htm> Fig 8, 21, 23, 24, 26, 27, 28