

## Área Estomatología

# Lesiones estomatológicas del VPH genotipo 16 en la pre-adolescencia

## *Genotype 16 HPV dental lesions in pre-adolescence*

### AUTORES

#### **GONZÁLEZ, MARÍA MERCEDES**

Profesora Titular. Cátedra Clínica Estomatológica FOUNNE.

#### **FERNÁNDEZ, VÍCTOR RICARDO**

Profesor Adjunto. Cátedra Clínica Estomatológica FOUNNE.

#### **ORTIZ BARRETO, ELENA SOLEDAD**

Auxiliar Docente. Cátedra Clínica Estomatológica FOUNNE.

#### **DU BOIS GOITIA, JACQUELINE ROXANA**

Auxiliar Docente. Cátedra Clínica Estomatológica FOUNNE.

### RESUMEN

El virus del Papiloma Humano infecta de manera selectiva al epitelio de la piel y las mucosas. Cuando se producen las infecciones, éstas pueden ser asintomáticas, provocando lesiones de tipos verrugosos o asociados a diversas neoplasias, benignos o malignos del tracto respiratorio superior y la cavidad bucal principalmente.

Se presenta el caso de una niña con lesiones orales producidas por el VPH. Las lesiones se manifiestan clínicamente: elevadas, pedunculadas y de superficie papilar; otras son planas y difusas sobre una base sésil.

Palabras clave: lesiones verrugosas, enfermedad viral, mucosa bucal.

### ABSTRACT

*The human papilloma virus infects the skin epithelium and the mucosa in a selective way. When the infections are produced, they can be asymptomatic producing wart-like lesions or they can be associated with different malignancies, benign or malignant, of the upper respiratory tract and the mouth cavity, mainly.*

*We are presenting the case of a girl child with an oral lesion made by the HPV. The lesions are clinically manifested: elevated, pedunculated, and with a bud surface. Other types of lesions are even and diffused on a sessile base.*

*Key words: wart-like lesions, viral illness, oral mucosa.*

### INTRODUCCIÓN

La infección por Virus del Papiloma Humano (VPH) (HPV en sus siglas en inglés) es una de las enfermedades virales más difundidas en la población mundial. La mayoría de estas infecciones son asintomáticas o subclínicas y pueden pasar desapercibidas. (1, 2) Un 20% de las infecciones se vuelven crónicas por la acción de la respuesta inmune, siendo éstas las que tienen un mayor potencial oncogénico. (3) Las fases de infección celular se inician

al unirse a la membrana plasmática, para luego penetrar en el citoplasma mediante pinocitosis. Una vez liberado el virus dentro del citoplasma pierde la cubierta, luego se produce la síntesis o replicación del VPH en el núcleo de la célula epitelial por estimulación de la síntesis de ADN celular. (4) El genoma viral se manifiesta tanto en etapas tempranas como en tardías de la infección, con la incorporación de histonas del huésped en el virión. Si se bloquea la replicación del virus puede producirse una infección persistente,

aunque si se elaboran virus completos, éstos pueden liberarse, con o sin muerte celular y producir nuevas infecciones. (5, 6)

El virus del papiloma humano es un virus ADN, con epiteliotrofismo y ha sido estudiado exhaustivamente en estas dos últimas décadas con métodos específicos de biología molecular, identificándose más de 73 tipos bien definidos. El virus es una partícula icosaédrica sin envoltura que mide de 45 a 55 nm de diámetro con 72 capsómeros de distribución oblicua. (7, 8)



**Lesiones estomatológicas del VPH genotipo 16 en la pre-adolescencia**

González María Mercedes, Fernández Víctor Ricardo, Ortiz Barreto Elena Soledad, Du Bois Goitia Jacqueline Roxana

El lugar del ADN viral que se interrumpe en el proceso de integración es casi en el interior de marco de lectura abierto E1/E2 del genoma del virus y como la región E del ADN viral inhibe normalmente la transcripción de los genes virales precoces E6 y E7, su interrupción produce una expresión excesiva de las proteínas E6 y E7 de los tipos 16 y 18 del VPH. (9)

El VPH conforma un grupo de virus de los cuales se ha identificado más de 100 tipos. De éstos, cerca de 40 son transmitidos sexualmente, afectan principalmente las capas basales de las células epiteliales tanto de tegumentos como de mucosas. Los papilomas virus pueden presentar predilección por un tipo de epitelio en particular. De este modo pueden infectar los genitales externos, la mucosa cervical, laríngea y también la bucal. En un bajo porcentaje pueden transformarse en lesiones benignas y en otros casos en carcinomas. (10)

Recientes investigaciones epidemiológicas han comunicado que en una población vulnerable se ha observado la posibilidad de una conexión entre la infección viral por el virus del papiloma humano (VPH) y la existencia del carcinoma de células escamosas de la cavidad bucal. (11, 12)

La infección por VPH resulta de la conjunción de factores, como la respuesta inmune del individuo y por el tipo de VPH, que fueron ordenados como de bajo riesgo como en el caso del 2, 6, 11, 13, 48, 43 y 44, los de riesgo intermedio son el 31, 33, 35, 50, 51 y 52 y los de riesgo alto son el 16, 18, 45 y 59 de acuerdo al grado de incidencia en lesiones epiteliales. (13)

Las lesiones halladas en la mucosa bucal pueden contener diversos subtipos de VPH. Los diferentes estudios sugieren especificidad del tejido o latencia del VPH, aunque aún no se ha mostrado la presencia de ADN del VPH

en los queratinocitos basales de los papilomas y es probable que esto se deba a que el número de copias del ADN viral se encuentra por debajo de la capacidad de detección de los actuales métodos bioquímicos de laboratorio. (14)

La presencia viral ha sido detectada en lesiones estomatológicas precursoras, neoplasias benignas, malignas, metástasis de tumores de cabeza y cuello, como así también en la mucosa normal de la cavidad bucal, mediante técnicas inmunohistoquímicas. (7, 14, 15)

Las infecciones por VPH en la mucosa bucal son lesiones benignas derivadas de epitelios de revestimiento, provocados por el Virus del Papiloma Humano (VPH). El VPH es un virus ADN que produce proliferaciones en mucosa y en piel. (1, 2, 16)

Las infecciones pueden presentarse a cualquier edad, con mayor frecuencia en el sexo femenino y en las diferentes zonas anatómicas de la mucosa bucal. La incidencia combinada de infecciones genitales y bucales por VPH es alta (17, 18) y son cada vez más frecuentes a edades más tempranas. (11, 19, 20, 21, 22, 23)

Como factores de riesgo pueden mencionarse los hábitos sexuales orogenitales, el consumo de tabaco, alcohol y posibles traumas generados en la mucosa bucal que alteran los patrones de comportamiento celular, potenciando los cambios de lesiones benignas a estados precursores de malignidad. (24, 25, 26, 27)

**PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO**

Se presentó a la consulta en el Servicio de Estomatología de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional del Nordeste una niña de 11 años de edad, en compañía de sus padres, manifestando éstos preocupación por la posibilidad de una lesión

maligna. Luego de haber brindado la información de los procedimientos a realizar se obtuvo el Consentimiento Informado de los padres y el Asentimiento de la niña.

La paciente presentó múltiples lesiones verrugosas en la mucosa labial superior e inferior. Las mismas se iniciaron aproximadamente hace cuatro años, reducidas en número y tamaño.

En los antecedentes hereditarios la madre relata haber padecido VPH vaginal durante su embarazo a los 17 años sin haber recibido tratamiento alguno.

Al interrogatorio sobre los antecedentes personales, la madre refirió que la niña padeció Varicela a los 5 años y Hepatitis B a los 7 años.

Respecto de los antecedentes de la enfermedad actual, las lesiones verrugosas se iniciaron aproximadamente hace cuatro años, siendo reducidas en número y en tamaño. Posteriormente fueron extendiéndose por la mucosa labial superior e inferior sin presentar sintomatología. La madre relató que la aparición de las lesiones coincidía con situaciones de estrés y alteraciones gastrointestinales.

Durante la evaluación clínica se observó en la mucosa del labio superior (Figura 1) múltiples lesiones verrugosas, exofíticas, aproximadamente en número de 15 a 20, localizadas en la mucosa labial. Algunas confluyen entre sí, dando un aspecto lobulado, adoptando una forma redondeada, siendo sus diámetros mayores y menores de 3 a 6 mm, respectivamente.

El labio inferior ligeramente evertido, presentaba una leve descamación en la semimucosa. Las lesiones verrugosas múltiples en el límite de la mucosa y semimucosa se caracterizaban por ser elevadas, de 2 mm de altura y superficie irregular. Manifestaban una sensación de sequedad.

Del lado izquierdo se evidenció un nevo melanocítico redondeado, de



### Lesiones estomatológicas del VPH genotipo 16 en la pre-adolescencia

González María Mercedes, Fernández Víctor Ricardo, Ortiz Barreto Elena Soledad, Du Bois Goitia Jacqueline Roxana

3mm de diámetro, pardusco y plano. En la comisura labial derecha a 2 mm del vértice de la misma (Figura 2), en sentido sagital, se observó una lesión verrugosa ovalada de 3 mm de diámetro, circunscrita, cuya superficie es lobulada. A 2 mm de la descrita en la zona retrocomisural se presentaron dos lesiones incipientes redondeadas, la de mayor diámetro en sentido sagital de 4mm, de color rosa coral, con superficie lisa, y por debajo de ésta otra lesión ovalada de 2 mm de diámetro, con superficie estriada.

En mucosa yugal, zona retrocomisural izquierda se observa una lesión verrugosa similar a dedo de guante, circunscrita, blanquecina, de 4 mm de diámetro mayor en sentido ántero-posterior, y menor de 2 mm, su base es sésil, rodeada por un halo eritematoso (Figura 2). En el tercio posterior se evidencian descamaciones a la altura de las piezas dentarias 34 y 35. Se diagnosticó presuntivamente lesiones compatibles con VPH bucal.

Se solicitaron los siguientes exámenes complementarios: genotipificación del VPH y hemograma completo.

La genotipificación del VPH se obtuvo mediante el análisis de muestra de cepillado de mucosa bucal, procedimiento por PCR-RFLP dando como resultado la presencia de VPH tipo 16, descartándose el tipo 13 patognómico de la Enfermedad de Heck o Hiperplasia Epitelial Focal.

El hemograma no reveló datos significativos que se relacionen con la patología descrita en el presente caso clínico.

Asimismo se derivó a la paciente a la consulta con una profesional ginecóloga, quien solicitó un estudio citoginecológico de la zona genital del tracto vaginal y cuello uterino, mediante técnica del Papanicolaou, Sistema Bethesda. Los resultados evidenciaron una infección compatible con bacilos,

presencia de lisis, núcleos desnudos y restos citoplasmáticos. Los cambios reactivos y reparativos asociados con la evaluación hormonal se evidenciaron acorde a la edad y antecedentes de la niña con presencia de leve inflamación, describiéndose su categorización general dentro de los parámetros normales, resultando negativa la presencia de VPH.

La conducta terapéutica fue multidisciplinaria, ante la derivación oportuna a la ginecóloga que le prescribió ácido fólico 5mg por día durante 30 días, produciendo una reducción del número y tamaño de las lesiones bucales. Con el fin de balancear la dieta diaria de la paciente se indicó el incremento del consumo de lácteos, frutas y verduras.



**Figura 1.**  
*Múltiples lesiones verrugosas del labio superior.*



**Figura 2.**  
*Lesiones con engrosamiento del epitelio.*



**Figura 3.**  
*Lesiones verrugosas retrocomisurales.*



## Lesiones estomatológicas del VPH genotipo 16 en la pre-adolescencia

González María Mercedes, Fernández Víctor Ricardo, Ortiz Barreto Elena Soledad, Du Bois Goitia Jacqueline Roxana

## CONCLUSIONES

El Virus del Papiloma Humano (VPH) identificado y presente en la cavidad bucal de la paciente es el 16. En razón de ello es importante la detección clínica de las lesiones verrugosas típicas producidas por este virus. El presente caso clínico evidencia lesiones localizadas en cavidad bucal, no estando presentes en la zona genital.

Los hábitos orogenitales precoces predispondrían a la aparición de lesiones compatibles con VPH.

Es importante destacar la derivación oportuna de la paciente, que se realizó para instaurar una conducta terapéutica dentro de un equipo

multidisciplinario.

Teniendo en cuenta la evaluación de los hábitos y costumbres que resultarían en la protección contra los factores de riesgo de transformación maligna en estos pacientes, los que se producen cada vez más precozmente y los que diagnosticados en forma definitiva mediante los exámenes complementarios contribuirían a evitar la potenciación de cambios celulares de lesiones clínicamente benignas y transformación de lesiones precursoras del cáncer en cavidad bucal.

En pacientes con diagnóstico de virus del papiloma humano o en aquéllos

que padecieron lesiones por el mismo, se indica el consumo de antioxidantes. En los enfermos que no pueden ingerir frutas por alguna causa específica, como alergias, se indicará un suplemento con multivitaminicos, que contribuyen a la evolución favorable del tratamiento.

Para brindar una terapéutica precisa de las lesiones producidas por este grupo de virus, es imprescindible el conocimiento de las formas de transmisión y de los métodos de diagnóstico adecuados para el estudio del Virus del Papiloma Humano, siendo de trascendental importancia para los profesionales de la salud.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- CAMPISI, G. GIOVANELLI, L. AMMATUNA. P. *Human papillomavirus frequency in oral epithelial lesions. J Oral Pathol Med.* 2005. 34, n. 1, p. 62-4. Disponible en: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.16000714.2004.00270\\_1.x/abstract?globalMessage=0](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.16000714.2004.00270_1.x/abstract?globalMessage=0)
- 2- CORTEZZI, S. et al. *Analysis of human papillomavirus prevalence and TP53 polymorphism in head and neck squamous cell carcinomas. Cancer Genet Cygenet.* 2004. v. 150, n. 1, p. 44-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15041222>
- 3- CMELAK, A. LI, S. GOLDWASSER M. et al. *Phase II trial of chemoradiation for organ preservation in resectable stage III or IV squamous cell carcinomas of the larynx or oropharynx: results of Eastern Cooperative Oncology Group Study E2399. J ClinOncol.* 2007; 25 (25): 3971 – 3977. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17761982>.
- 4- DAI, M. CLIFFORD, G. LE CALVEZ F. et al. *Human papillomavirus type 16 and TP53 mutation in oral cancer: matched analysis of the LARC multicenter study. Cancer Res.* 2004; 64 (2): 468 – 471. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14744758>.
- 5- FERRIS, R. MARTINEZ, I. SIRIANNI, N. et al. *Human papillomavirus-16 associated squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): a natural disease model provides insights into viral carcinogenesis. Eur J Cancer.* 2005; 41 (5): 807 – 815. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15763658>.
- 6- GILLISON, M. *Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. Semin Oncol.* 2004; 31 (6): 744 – 754. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15599852>.
- 7- GIOVANELLI, L. et al. *Detection of human papillomavirus DNA in cervical samples: analysis of the new PGMV-PCR compared to the hybrid capture II and MY-PCR assays and a two-step nested PCR assay. J Clin Microbiol.* v. 42, n. 8, p. 861-4, 2004. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC497628/>.
- 8- GRAVITT, P. PEYTON, C. WHEELER, C. APPLE, R. HIGUCHI, R. SHAH, K. *Reproducibility of HPV 16 and HPV 18 viral load quantitation using TaqMan real-time PCR assays. J Virol Methods.* 2003; 112 (1-2): 23 – 33. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12951209>.



## Lesiones estomatológicas del VPH genotipo 16 en la pre-adolescencia

González María Mercedes, Fernández Víctor Ricardo, Ortiz Barreto Elena Soledad, Du Bois Goitia Jacqueline Roxana

- 9- HERRERO, R. CASTELLSAGUE, X. PAWLITA, M. *et al.* Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95 (23): 1772 – 1783. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14652239>.
- 10- LICITRA, L. PERRONE, F. BOSSI, P. *et al.* High-risk human papillomavirus affects prognosis in patients with surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006; 24 (36): 5630 – 5636. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17179101>.
- 11- RISCHIN, D. YOUNG, R. FISHER, R. FOX, S. LE, Q. PETERS, L. SOLOMON, B. CHOI, J. O'SULLIVAN, B. KENNY, L. *et al.* Prognostic significance of p16INK4A and human papillomavirus in patients with oropharyngeal cancer treated on TROG 02.02 phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010 Sep 20; 28(27):4142-8. Epub 2010 Aug 9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17179101>.
- 12- KREIMER, A. CLIFFORD, G. BOYLE, P. FRANCESCHI, S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14 (2): 467 – 475. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15734974>.
- 13- MELLIN DAHLSTRAND, H. LINDQUIST, D. BJORNSTAL, L. *et al.* P16 (INK4a) correlates to human papillomavirus presence, response to radiotherapy and clinical outcome in tonsillar carcinoma. *Anticancer Res.* 2005; 25 (6C): 4375 – 4383. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16334111>.
- 14- NAGPAL, J. PATNAIK, S. DAS, B. Prevalence of high-risk human papilloma virus types and its association with p53 codon 72 polymorphism in tobacco addicted oral squamous cell carcinoma (OSCC) patients of Eastern Indian. *Int J Cancer.* 2002. v. 97, n. 5, p.649-53. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11807792>.
- 15- O'NEILL, C. MC CLUGGAGE, W. p16 expression in the female genital tract and its value in diagnosis. *Adv Anat Pathol.* 2006; 13 (1): 8 – 15. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16462152>.
- 16- REMMERBACH, T. *et al.* PCR detection of human papillomavirus of the mucosa: comparison between MY09/11 and GP5+/6+ primer sets. *J Clin Virol.* 2004, v. 30, p.302-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15163418>.
- 17- LICITRA, L. PERRONE, F. BOSSI, P. SUARDI, S. MARIANI, *et al.* High-risk human papillomavirus affects prognosis in patients with surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J CLIN ONCOL.* 2006 Dec 20;24(36):5630-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17179101>.
- 18- LACO, J. VOSMIKOVA, H. NOVAKOVA, V. CELAKOVSKY, P. *et al.* The role of high-risk human papillomavirus infection in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in non-smoking and non-drinking patients: a clinicopathological and molecular study of 46 cases. *Virechows Arch.* 2011 Feb;458(2):179-87. doi: 10.1007/s00428-010-1037-y. Epub 2011 Jan Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21221634>.
- 19- RIVERO, E. NUNES, F. HPV in oral squamous cell carcinomas of a Brazilian population: amplification by PCR. *Braz Oral Res.* 2006. v. 20, n. 1, p. 21-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16729170>.
- 20- TACHEZY, R. *et al.* HPV and other risk factors of oral cavity/oropharyngeal cancer in the Czech Republic. *Oral Dis.* 2005, v. 11, n. 3, p. 181-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15888110>.
- 21- HUSNJAK, K. *et al.* Comparison of five different polymerase chain reaction methods for detection of human papillomavirus in cervical cell specimens. *J Virol Methods.* 2000. v. 88, n. 2, p. 125-34. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10960700>.
- 22- KAY, P. MEEHAN, K. WILLIANSON, A. The use of nested polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism for the detection and typing of mucosal human papillomaviruses in samples containing low copy numbers of viral DNA. *J Virol Methods.* 2002. v. 105, n. 1, p. 159-70. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12176153>.
- 23- KUOBE, K. *et al.* Detection of HPV en Japanese and Chinese oral carcinomas by in situ PCR. *Oral Oncology.* 2001. v. 37, p. 146-52. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11167141>.
- 24- WEINBERGER, P. YU, Z. HAFFTY, B. *et al.* Molecular classification identifies a subset of human papillomavirus - associated oropharyngeal cancers with favorable prognosis. *J Clin Oncol.* 2006; 24 (5): 736 – 747. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16401683>.
- 25- ZHANG, Z. *et al.* Human papillomavirus type 16 and 18 DNA in oral squamous cell carcinoma and normal mucosa. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004. v. 33, n. 1, p. 71-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14690662>.
- 26- ZUR HAUSEN, H. Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. *Virology. Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Germany Volume 384, Issue 2, 20 February 2009, Pages 260-265* Disponible en: <http://www.scopus.com/record/display.url?eid=2-s2.0-59349121140&origin=resultslist&sort=plf-f&cite=2-s2.0-59349121140&src=s&imp=t&sid=D811B2C759C4487C9DD08EF10467C94B.N5T5nM1aaTEF8rE6yKCR3A%3a20&soi=cite&sdt=a&sl=0>
- 27- CUNHA SAMPAIO, L. FONSECA DE ALMEIDA, C. Vitaminas Antioxidantes na Prevenção do Câncer Cervical. *Revisão de Literatura. Revista Brasileira de Cancerologia* 2009; 55(3): 289-296. Disponible en: [http://www.inca.gov.br/Rbc/n\\_55/v03/pdf/93\\_revisao\\_literatura4.pdf](http://www.inca.gov.br/Rbc/n_55/v03/pdf/93_revisao_literatura4.pdf).