

# Valoración clínica de las lesiones bucales y genitales en pacientes portadores de Papiloma Virus Humano (H.P.V)

*Dra. Beatriz E. Casnati\**, *Dra. Alba Guerrero\*\**, *Dra. Carmen Hornos\*\*\**, *Dra. María José Guerra\*\*\*\**

## 1- RESUMEN:

Se describen los hallazgos clínicos e histológicos de la mucosa bucal en una muestra de 85 personas de ambos sexos portadores de condilomatosis genital que concurren a la Clínica Ginecológica B de Cuello y Vulva del Prof. Dr.J. Polto del Hospital Pereira Rossell entre 1991 y 1995. En un total de 56 pacientes (65%) con lesiones en ambas topografías se encontraron 59 lesiones bucales compatibles con infección por H.P.V. con un total de 40 (67%) con biopsia positiva. De manera que la presencia de condilomatosis genital debe alertar al clínico de investigar la presencia de similares lesiones en la cavidad bucal.

## 2-INTRODUCCION:

El papiloma virus es un grupo de DNA virus que presenta una especificidad celular marcada. Ellos inducen lesiones hiperplásicas, papilomatosas y verrucosas en la piel y las mucosas. En el ser humano involucran al tracto urogenital, la uretra, el recto, la cavidad nasal, los senos paranasales, la cavidad oral, el esófago y la conjuntiva.

Los recientes avances de la biología molecular han incrementado el conocimiento de los papilomavirus de manera que han sido identificados 60 tipos y de muchos de ellos se ha determinado su sitio específico de infección en el organismo humano. (1)

En los últimos años, se han acumulado evidencias sobre el rol etiológico de las infecciones de H.P.V. en el desarrollo de lesiones precancerosas y en el carcinoma de células escamosas, incluyendo el carcinoma anogenital, el carcinoma a células

escamosas de la piel así como el carcinoma del tracto aero-digestivo superior.

Las infecciones por H.P.V. en la mucosa bucal se han demostrado en animales hace 50 años atrás. El desarrollo de lesiones benignas papilomatosas en la cavidad bucal se repitió en varias oportunidades, por inoculación experimental con el H.P.V., en diferentes especies animales. (2)

En el ser humano el H.P.V. se ha visto involucrado en lesiones benignas orales, como ser:

Papiloma de células escamosas, la hiperplasia fibrosa, la verruga vulgar, el condiloma, la hiperplasia epitelial focal, el liquen plano y la leucoplasia.

En todas las lesiones, se ha demostrado su presencia por histopatología, estudios ultraestructurales, inmunohistoquímicas e hibridización. Los tipos de H.P.V. 1-2-3-6-7-11-13-16-18-35-57 se han encontrado en el papiloma, la verruga vulgar, la leucoplasia y el liquen plano. Los tipos de H.P.V. 13 y 32 parecen estar confinados a una específica lesión que es la hiperplasia epitelial focal. Recientemente el papel etiológico de la infección por H.P.V. en la patogénesis del precáncer y del cáncer oral se descubrió por la hibridización de DNA en los tipos de H.P.V. 11-16- y 18 (3). Hay total



fig. 1. Papiloma de células escamosas

\* Odontólogo. Profesor adjunto de patología y semiología-Facultad de Odontología.

\*\* Médico ginecólogo colposcopista.

\*\*\* Médico colposcopista.

\*\*\*\* Médico anatómo-patólogo, citólogo.

acuerdo que la infección genital por H.P.V. es una enfermedad de transmisión sexual, pero si esto se puede aplicar a las lesiones orales es aún incierto. Otros posibles mecanismos de transmisión de las lesiones orales, por dicho virus, pueden ser por autoinoculación, como sugieren Jensen y colaboradores, y por la práctica de sexo oral. También se ha señalado que la mucosa bucal puede servir de reservorio para este virus. (4)

Las lesiones genitales de infección por H.P.V. han sido objeto de interés en los últimos 10 años, mientras que las lesiones orales han sido infrecuentemente estudiadas. El presente trabajo trata de determinar la incidencia de las lesiones orales en pacientes con infección genital de H.P.V., procurando determinar si estos pacientes están predispuestos de desarrollar lesiones orales. Se detallan los hallazgos clínicos, la citología y los cambios morfológicos de la mucosa observados en estos pacientes.

### 3- MATERIALES Y METODOS:

Se estudia una muestra seleccionada de pacientes con diagnóstico de condilomatosis genital que concurren a la Policlínica Ginecológica B de Cuello y Vulva del Hospital Pereira Rossell, dirigida por el Profesor Dr. Jaime Polto en el período comprendido entre 1991/95. La población total atendida fueron 90 personas de ambos sexos. Los criterios de selección fueron, presentar condilomatosis genital y consentimiento informado para participar en el presente estudio. Se efectuaron dos protocolos, un protocolo odontológico y otro ginecológico.

#### a) Protocolo Odontológico

I- Se interrogó a los pacientes sobre ingestión de fármacos, de alcohol, tabaquismo, historia previa de herpes virus, historia previa de verrugas en las manos, labios o genitales, e historia previa de aftas en la mucosa bucal.

II- El examen extraoral incluyó, la palpación de los ganglios linfáticos y la inspección cuidadosa de la piel de la cara y de las manos.

En el examen intraoral se registraron todas las lesiones de la mucosa bucal siendo fotografiadas antes y después de la aplicación de ácido acético al 3% registrándose su localización y sus dimensiones.

III- Los exámenes paraclínicos consistían en:

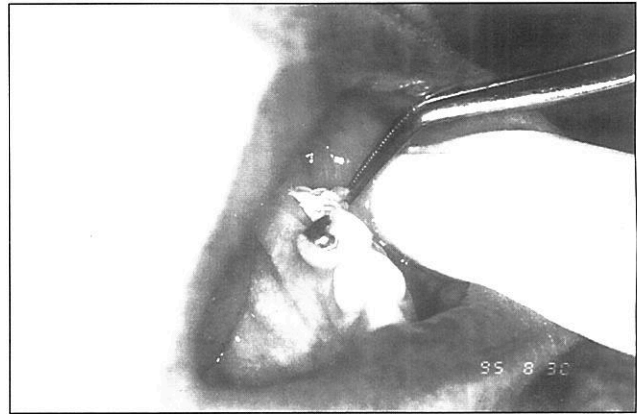


fig. 2. *Condiloma acuminado*

- Inspección de todo el epitelio bucal con el colposcopio y la fotografía de la lesión observada a través de éste.
- Citología exfoliativa siendo los especímenes recogidos por un solo investigador, empleando guantes estériles y una hoja de bisturí. El material obtenido de ambas mucosas yugales, el dorso de la lengua y el paladar duro, se distribuía sobre un portaobjetos y se fijaba en el alcohol a 90°.
- Biopsia incisional o excisional de todas las lesiones halladas.

#### b) Protocolo Ginecológico

I- Se interrogó a los pacientes sobre: el inicio de las relaciones sexuales, el número de gestas, la paridad y el número de compañeros sexuales.

II- El examen clínico ginecológico incluyó la inspección visual y con el colposcopio de los genitales externos e internos.

III- Los exámenes paraclínicos comprendían los estudios citológicos cervicales, vulvares y peneanos y el diagnóstico anátomo-patológico de dichas lesiones.

Se estudió de la forma antes detallada a ambos miembros de la pareja en forma sistemática.

El criterio citológico y anátomo-patológico para llegar al diagnóstico de infección por H.P.V. es la presencia del coilocito en los extendidos obtenidos, tanto a nivel genital, como a nivel bucal. El coilocito es una célula mono o binuclear hipercromática con vacuolización perinuclear del citoplasma. La presencia de esta célula es considerada como criterio patognomónico para clasificar la lesión como condilomatosa.

**4- RESULTADOS:**

	Mujeres	Hombres	Total
1- Pacientes estudiados	56	34	90
2- Promedio de edad	38.5	43.6	-----
3- Pacientes con lesiones genitales.	56(85%)	29(34%)	85(94%)
Las lesiones se discriminan de la siguiente manera:			
a- lesiones de cuello	28(50%)	-----	-----
b- lesiones de vulva	10(17%)	-----	-----
c- lesiones de cuello y vulva	18(32%)	-----	-----
4- Pacientes con lesiones genitales y bucales	36(64%)	20(36%)	56(65%)

● Paladar blando - 2

5- Lesiones bucales diagnosticadas: total 55

a) Leucoplasias - 21 (38%)

Localización:

- Mejilla izquierda - 4
- Mejilla derecha - 4
- Retrocomisural - 5
- Reborde mand. - 5
- Reborde max. - 1
- Lengua - 1

b) Condiloma acuminado - 11 (20%)

Localización:

- Labio inferior - 3
- Mejilla - 4
- Paladar - 3
- Reborde mand. - 1

c) Liquen plano - 1 (1.8%)

d) Hiperplasia de papilas linguales - 10 (18%)

e) Verrugas vulgares - 3 (5.4%)

f) Papiloma de células escamosas - 9 (16%)

Localización:

- Labio inferior - 2
- Lengua - 5

**A- Estudios citológicos**

**I-** Total de citologías cérvico-vulgares realizadas - 86

- a) Positivas - 45 (52%)  
 \* Cuello - 22 (25.5%)  
 \* Vulva - 23 (26.7%)

- b) Negativas - 40 (46.5%)  
 \* Cuello - 33 (38.3%)  
 \* Vulva - 7 (8%)

c) Sin resultado - 1 (1.1%)

**II-** Total de citologías peneanas - 29

a) Positivas - 15 (52%)

b) Negativas - 12 (41%)

c) Sin resultado - 2 (6%)

**III-** Total de citologías orales - 72

a) Positivas - 46 (63%)

b) Negativas - 24 (33%)

c) Sin resultado - 2 (2.7%)

B-Estudios anátomo-patológicos

I- Biopsias cérvico-vulvares positivas - 56

- Cuello - 28 (50%)
- Vulva - 10 (17%)
- Cuello y Vulva - 18 (32%)

II- Biopsias peneanas - 25

- a) Biopsias positivas - 18 (72%)
- b) Biopsias negativas - 7 (28%)
- c) Peneoscopías - 12 (48%)

III- Biopsias de mucosa oral - 59

- a) Biopsias positivas - 40 (67%)
- b) Biopsias negativas - 17 (29%)
- c) Biopsias sin resultado - 2 (3.3%)

4- DISCUSION

El presente trabajo muestra que el 65% de los pacientes con lesiones genitales por H.P.V. tienen histológicamente confirmado condilomatosis oral.

Esta alta incidencia de pacientes, todos con lesiones orales asintomáticas, no se ha reportado antes en la literatura; si bien en los últimos años ha surgido un interés creciente en los patólogos ya que la vía de transmisión de este virus a través de la práctica del sexo oral ha sido hipotetizada. (5) En el presente trabajo no se puede valorar dicha práctica ya que la



fig. 3. Verruga vulgar

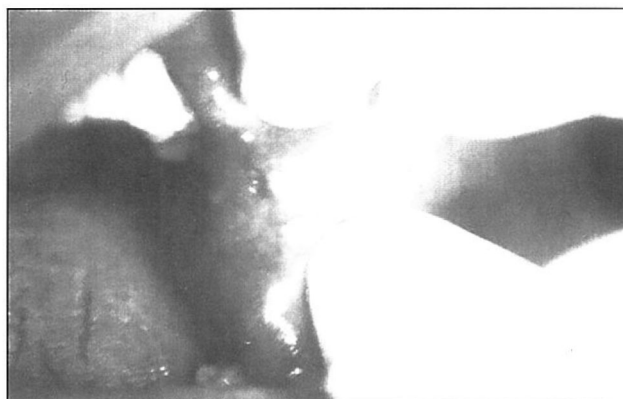


fig. 4. Leucoplasia homogénea retrocomisural

reticencia de los pacientes al interrogatorio no permite obtener una fehaciente conclusión.

Esta mayor incidencia de lesiones orales por H.P.V., comparado con otros estudios, puede estar explicado por el uso sistemático del colposcopio como método de diagnóstico. La alta sensibilidad de éste con respecto al examen visual sugiere que la magnificación es un procedimiento eficaz para detectar las lesiones orales. El colposcopio permite también establecer la exacta localización, número y aspecto morfológico de la lesión, así como determinar la zona a biopsiar. En contraste con otros autores que reportan lesiones condilomatosas igualmente distribuidas en la cavidad bucal, en esta serie la lengua representa el lugar más frecuentemente afectado. En esta, los condilomas orales se presentan como nódulos múltiples, pequeños, rojos, sesiles y moruloides. P. Beneditti y colab. en 1992 habían observado lesiones semejantes a estas.

Otro hecho que puede influir en la alta incidencia de estas lesiones es el uso del ácido acético al 3% previo a la colposcopia. En ginecología se emplea rutinariamente para resaltar las lesiones aceto-blancas y localizar así áreas para biopsiar, las cuales pueden estar infectadas por H.P.V.. Como la mucosa oral es histológicamente similar a la genital es razonable sugerir que el ácido acético puede ser usado en la cavidad bucal con igual finalidad. En el presente trabajo se aplicó el ácido acético a aquellas lesiones evidentes clínicamente de manera que quedarán teñidas para facilitar su observación con el colposcopio. No se lo aplicó en forma sistemática a toda la mucosa.

Los trabajos de Kelloski-Katoja realizados en 1990, en 334 mujeres con infección por H.P.V. genital aplicando a. acético al 3% en forma de buches durante 90 seg., demostraron que no se puede establecer una correlación entre infección por H.P.V. y la morfología de la superficie de la mucosa oral.

Esta se tiñe en forma más significativa en mujeres

jóvenes y fumadoras. (6)

Hace 50 años atrás, el posible origen viral de los papilomas orales fue demostrado en conejos y perros y a nivel de la mucosa oral humana se lo ha asociado con diversas lesiones papilomatosas:

a) Papiloma de células escamosas: frecuentemente observado en pacientes de 30 a 50 años, asienta en paladar blando, dorso y borde de lengua y labio inferior. Son lesiones únicas de tamaño pequeño (menor de 1 cm.), pediculados y exofíticos que muestran hiperqueratosis. Scully y colaboradores en 1985 demostraron los tipos de H.P.V. 6 y 11 en el 80% de sus lesiones estudiadas. (7) En esta serie se hallaron 9 papilomas, 2 localizados en labio inferior, 5 en lengua y 2 en paladar blando. (Lámina 1)

b) Condiloma acuminado: se presenta como un nódulo pequeño, blanco o rosado, que prolifera formando crecimientos sesiles, la superficie se asemeja a un coliflor. La evidencia etiológica del H.P.V. en el condiloma oral ha sido demostrado por microscopía electrónica pudiéndose identificar el tipo 11 (8). En esta muestra se hallaron 11 condilomas acuminados, 3 localizados en labio inferior, 4 en mejilla, 3 en paladar y 1 en reborde mandibular. (Figura 2)

c) Verruga vulgar es una de las lesiones más frecuentes de la piel especialmente en niños. En la cavidad bucal se presentan como una lesión firme, blanquesina, sesil, circunscripta, exofítica que muestra hiperqueratinización superficial. Se han identificado a las formas 1,2,4,7, en la mucosa oral. (9). En los pacientes estudiados se hallaron 3 verrugas localizadas en el paladar blando. (Lámina 3)

d) Leucoplasia oral: se trata de una placa blanca que no se desprende por raspado y que histológicamente muestra cambios epiteliales de hiperplasia con hiperpara y hiperortqueratosis con variado grado de displasia epitelial, incluyendo el carcinoma in situ o al carcinoma incipiente. La etiología de la leucoplasia es incierta, en base a su etiopatogenia Van del Waal y colaboradores

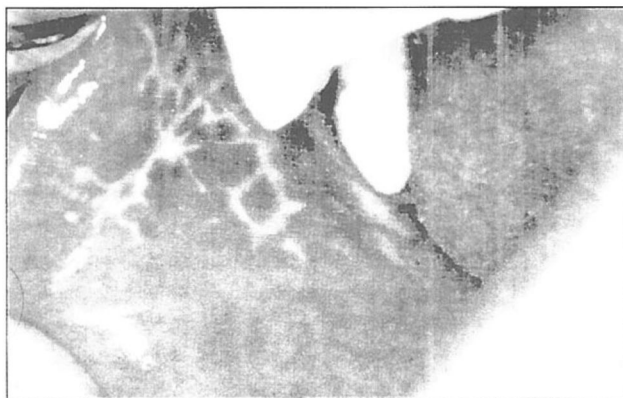


fig. 5. Liquen plano reticular

establecieron en 1986 una nueva clasificación en: leucoplasias asociadas al tabaco y leucoplasias idiopáticas. (10). Se reportó hace 10 años por Pindborg y Fejerskow un tipo de leucoplasia que mostraba rasgos histológicos y ultraestructurales similares a los cambios inducidos por H.P.V..

Más recientemente en 1993, Gonzáles Moles y colaboradores detectaron el DNA de los papilomavirus tipo 6,11,31,33,35 en las leucoplasias orales tipificadas como idiopáticas. Comprobaron que los tipos 16 y 18 eran más frecuentes en las formas displásicas. Otros investigadores analizaron también el papel de estos papilomavirus, hallándolos en las leucoplasias idiopáticas. (11), (12), (13), (14). En nuestra casuística se observaron 21 leucoplasias siendo todas de tipo homogénea, sus localizaciones fueron: 4 en mejilla izquierda, 4 en mejilla derecha, 5 retrocomisurales, 5 en reborde mandibular, 1 en reborde maxilar y 2 en borde de lengua. La biopsia de estas lesiones demostró la presencia de coilocitos solamente en 4 de ellas (lengua, retrocomisural, mejilla izquierda y reborde mandibular). (Foto 4)

e) Liquen plano: enfermedad de etiología desconocida que involucra la piel y las mucosas, se la ha asociado a varios desórdenes: diabetes, hipertensión, desórdenes inmunológicos. Scully en 1987 demostró que puede presentar reacción positiva para las proteínas estructurales del H.P.V., encontrándose los tipos 11 y 16 en estas lesiones. (12). Jontel y colaboradores en 1990 demostraron también una alta prevalencia del DNA del papilomavirus humano en las muestras correspondientes a los líquenes planos orales de tipo erosivo, si bien el papel de éstos en la patogénesis del liquen está por determinarse. (15) En esta serie se observó un solo paciente con liquen plano típico cuya biopsia fue negativa. (Foto 5).

f) Carcinoma de células escamosas: constituye la mayor causa de muerte en patología oral, su etiología es desconocida pero los factores que pueden involucrarse en su patogénesis son: el tabaco y el alcohol. En la actualidad son dos los virus que más profundamente se están investigando por su posible relación en la transformación de las células epiteliales a cancerosas: el virus de herpes simple y el papiloma virus humano (16). Gracias a los estudios inmunológicos y a las técnicas de hibridización, el genoma del tipo 16 es el que con más frecuencia se ha encontrado en las células cancerosas. Shoger en 1991 identificó ciertos genes del tipo 16 que tienen la capacidad de deprimir la oncosupresión y activar el factor de crecimiento tumoral. Esta forma 16 se lo ha encontrado en el 80% de las leucoplasias orales y en el 46% de los carcinomas de lengua y piso de boca. (17),(18),(19).

La relación del papilomavirus humano y el

carcinoma se ha hecho más evidente en el cáncer de útero y de cuello. Los estudios epidemiológicos revelan que la edad temprana del comienzo de la actividad sexual y el número de compañeros sexuales son dos de los factores de riesgo sugiriéndose que un agente infeccioso podría ser el responsable de la malignización. Es así que el posible papel oncogénico del H.P.V. está bien demostrado por Lynch en 1982, para algunos subtipos como son el 16 y el 18 y menos frecuentemente el 31, 33 y 35. (20). En esta muestra se han encontrado diversos grados de S.I.L. (Scamous Intraepithelial Lesion, displasia epitelial). En un total de 56 mujeres H.P.V. positivas, 52 (92%) presentaban L.S.I.L., lo que corresponde a una displasia epitelial leve y 4 mujeres (7%) presentaron un H.S.I.L., lo que se manifiesta como una displasia epitelial severa del epitelio de la mucosa genital.

## 5- CONCLUSIONES:

En 1960 fueron descritos por Papanicolaou los hallazgos citológicos del condiloma siendo los trabajos de Meisels y colaboradores en 1976 los que definieron su cuadro citológico. En nuestro trabajo hemos verificado la significación de la citología compatible con condiloma en una muestra de 85 personas estudiadas con este diagnóstico quedando certificado en un 65% de ella con lesiones genitales y bucales. De manera entonces que la presencia de condiloma genital debe alertar al clínico de inquirir la presencia de similares lesiones en la cavidad bucal, especialmente en aquellos pacientes que practican el sexo oral. Por otra parte, la aplicación del colposcopio aparece como un invaluable elemento para establecer el diagnóstico de condilomatosis bucal. En un intento de responder a nuestra inquietud de hallazgo citológico de coilocitos en la mucosa bucal dejamos una puerta abierta para, en un segundo estudio, tipificar si el tipo de H.P.V. ubicado a nivel bucal corresponde al mismo de la lesión genital y si esas lesiones en boca presentan la misma posible malignización desarrollada a nivel ginecológico ya comprobado ampliamente.

## SUMMARY

Clinical and histological findings in the mouth mucosa are described in a sample of 85 patients, males and females with genital condylomatosis that attended the "Clinica Ginecologica B de Cuello y Vulva" of Prof. Dr. J. Polto at the Hospital Pereira Rossell between 1991 and 1995.

There were found 59 mouth lesions associated with human papilloma virus (H.P.V.) in 56 patients (65%) with lesions in both topographies and a total of 40 (67%) with positive biopsy.

Genital condylomatosis should be an alert for the clinician to search for similar lesions in the oral cavity.

## 6- BIBLIOGRAFIA:

- 1) SCULLY, C, PRIME, S. PAPILOMA VIRUSES: THEIR POSSIBLE ROLE IN ORAL DISEASE. ORAL SURG. ORAL MED. ORAL PATHOL. 60: 166-174 (1985).
- 2) SCULLY, C, COX, M. PAPILOMA VIRUSES: THE CURRENT STATUS IN RELATION TO ORAL DISEASES. ORAL SURG. ORAL MED. ORAL PATHOL. 65: 526-32 (1988).
- 3) WOODS, K, SHILITOE, E. ANALISIS OF HUMAN PAPILOMAVIRUS DNA IN ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA. J. ORAL PATHOL. 22: 101-108 (1993).
- 4) KELLOKOSKI, J. ORAL MUCOSA CHANGES IN WOMEN WITH GENITAL H.P.V. INFECTION. J ORAL PATHOL. 19: 142-148 (1990).
- 5) BENEDITTI, P: ORAL CONDYLOMA LESIONS IN PATIENTS WITH EXTENSIVE GENITAL WOMAN PAPILOMAVIRUS. AM. J. OBSTET. GYNECOL.; 167: 461-8 (1992).
- 6) KELLOKOSKI, J: ACETOWHITE STAINING AND ITS SIGNIFICANCE IN DIAGNOSIS OF ORAL MUCOSAL LESIONS IN WOMEN WITH GENITAL H.P.V. INFECTIONS. J. ORAL PATHOL. 19:278-83 (1990).
- 7) KELLOSKI, J.: DOT BLOT HYBRIDIZATION IN DETECTION OF H.P.V. INFECTION IN THE ORAL CAVITY OF WOMEN WITH GENITAL H.P.V. INFECTION. J. ORAL PATHOL.; 21: 459-64 (1992).
- 8) KELLOSKI, J.: PCR IN DETECTION OF ORAL H.P.V. IN WOMEN WITH GENITAL H.P.V. INFECTION. ORAL MICROBIOL. INMUNOL. 7: 19-23 (1992).
- 9) PREMOLI, G.: DETECTION OF H.P.V. RELATED ORAL VERRUGA VULGARIS. J. ORAL PATHOL. 22: 113-6 (1993).
- 10) VAN DER WAAL, Y.: DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC PROBLEMS OF ORAL PRECANCEROUS LESIONS. INT. J. ORAL MAXILLOFAC. SURG. 15: 790-798 (1986).
- 11) EVERSOLE, L.: IDENTIFICATION OF H.P.V. DNA IN SMOKELESS TOBACCO. GERODONTICS. 3: 201-203 (1997).
- 12) JALAL, H.: DETECTION OF H.P.V. TYPE 16 IN ORAL SQUAMES FROM NORMAL YOUNGS ADULTS. J. ORAL PATHOL.; 21: 465-70 (1992).
- 13) GREER, R.: MORPHOLOGIC EVIDENCE OF H.P.V. IN SMOKELESS TOBACCO KERATOSES. J. ORAL MAXILOFAC. SURG. 46: 919-929 (1990).
- 14) SILVERMAN, S.: ASSOCIATION BETWEEN PROLIFERATIVE LEUKOPLAKIA AND INFECTION WITH H.P.V. TYPE 16. J. ORAL PATHOL. 24: 193-7 (1995).
- 15) BAGAN, J.: MEDICINA ORAL. ED. MASSON S.A. BARCELONA (1995).
- 16) SCULLY, C.: ONCOGENES AND VIRUSES IN ORAL SQUAMOUS CARCINOMA. J. ORAL PATHOL. 22: 337-47 (1993).
- 17) WOODS, K.: ANALYSIS OF H.P.V. DNA IN ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMAS. J ORAL PATHOL. 22: 101-108 (1993).
- 18) FORNATORA, M.: H.P.V. ASSOCIATED ORAL EPITHELIAL DYSPLASIA. ORAL SURG. ORAL MED. ORAL PATHOL. 82: 47-56 (1996).
- 19) OSTWARD, C.: H.P.V. IN ORAL CARCINOMAS AND NORMAL MUCOSA. J. ORAL PATHOL. 23: 220-225 (1994).
- 20) BASCONES, A.: ESTUDIO DE H.P.V. Y SU RELACION CON LA CARCINOGENESIS. REVISTA ODONTO ESTOMATOLOGICA 1: 437-445 (1996).

*Dra. Beatriz Casnati - Av. Sarmiento 2541 - Tel: 710 63 15 - CP.11.300, Montevideo*