

Leucoplasia verrugosa con asentamiento del virus papiloma humano subtipo 33. Reporte de un caso clínico

*Verrucous leukoplakia with human papillomavirus subtype 33 settlement.
Report of a clinical case*

Autor

Jorge Luis Mendoza Robles¹. <http://orcid.org/0000-0003-3459-2748>

Coautores

Luz Amarilis Martin Moya². <https://orcid.org/0000-0002-4095-439X>

Nataly Barreiro Mendoza³. <https://orcid.org/0000-0003-4240-0662>

Verónica Alcívar Cedeño⁴. <https://orcid.org/0000-0001-7545-5382>

Thainah Bruna Santos Zambrano⁵. <https://orcid.org/0000-0002-8585-4763>

¹Universidad San Gregorio de Portoviejo. Manabí Ecuador.
jlmendoza@sangregorio.edu.ec

²Universidad San Gregorio de Portoviejo. Manabí Ecuador.
lamartin@sangregorio.edu.ec

³Universidad San Gregorio de Portoviejo. Manabí Ecuador.
gnbarreiro@sangregorio.edu.ec

⁴Universidad San Gregorio de Portoviejo. Manabí Ecuador.
Alcivar-veral32@yahoo.com

⁵Universidad San Gregorio de Portoviejo. Manabí Ecuador.
thainahbruna@gmail.com



Resumen

El virus papiloma humano (VPH) constituye un grupo viral heterogéneo capaz de producir lesiones hiperplásicas, papilomatosas y verrugosas tanto en piel como en mucosa, y en los últimos años se ha demostrado que juega un importante papel en la carcinogénesis. Durante las últimas décadas la infección por VPH ha emergido como una nueva epidemia y se ha convertido en un problema de salud debido a su asociación con diversos cánceres localizados en el cuello uterino, región anogenital y orofaringe. El objetivo de este trabajo es describir un caso clínico de un paciente con una lesión premaligna y con potenciales factores de riesgo, de sexo, masculino de 65 años, fumador por más de 40 años, que compareció al Departamento de Patología de la Universidad San Gregorio de Portoviejo presentando una lesión blanca



extensa con un marcado crecimiento verrugosos en el borde, cara ventral de la lengua y piso de boca del lado derecho, sin desprendimiento al raspado. Considerando las características clínicas de la lesión, el diagnóstico provisional fue leucoplasia verrugosa versus carcinoma verrugoso y la evaluación histopatológica confirmó la hipótesis diagnóstica con cuadro histológico compatible con Leucoplasia Verrugosa (Queratosis con Displasia Intraepitelial Moderada).

Palabras clave: Leucoplasia; mucosa bucal; virus del Papiloma Humano.

Abstract

The human papillomavirus constitutes a heterogeneous viral group capable of producing hyperplastic, papillomatous and warty lesions in both skin and mucosa, and in recent years it has been shown to play an important role in carcinogenesis. During the last decades, human papillomavirus (HPV) infection has emerged as a new epidemic and has become a health problem due to its association with various cancers located in the cervix, anogenital region and oropharynx. The objective of this work is to report a clinical case of a patient of the sex, male of 65 years, smoker for more than 40 years, who appeared at the Department of Pathology of the San Gregorio University of Portoviejo, presenting an extensive white lesion with a marked growth warts on the edge, ventral face of the tongue and floor of the mouth on the right side, with no scraping. Considering the clinical characteristics of the lesion, the provisional diagnosis was verrucous leukoplakia versus verrucous carcinoma and histopathological evaluation confirmed the diagnostic hypothesis with histological picture compatible with Verrucous Leukoplakia (Keratosi with Moderate Intraepithelial Dysplasia).

Keywords: Leukoplakia; oral mucosa; human papilloma virus

Fecha de recibido: 2020-02-03

Fecha de aceptado para publicación: 2020-03-12

Fecha de publicación: 2020-04-15

Introducción

La leucoplasia verrugosa proliferativa (LVP) es una forma única de leucoplasia oral caracterizada por un comportamiento biológico más agresivo y un mayor riesgo de malignidad, con una tasa de transformación maligna estimada del 60-100% (Bagan, 2010).



La OMS ha descrito que la patología, como una forma rara, distinta y de alto riesgo entre las lesiones malignas. No tiene características específicas, pero tiene una combinación en relación con alteraciones clínicas e histopatológicas (Thompson, 2006).

El factor causa de la LVP se asocia con paciente usuario de tabaco y con el Virus del papiloma humano, el aspecto clínico inicial se caracteriza por la presencia de lesión blanca en la cavidad bucal, aparentemente inocuo, que desarrolla áreas eritematosas y superficie verrugosa (Neville, 2009).

Los virus del papiloma humano (VPH) son un grupo de más de 150 virus ADN de doble cadena, donde alrededor de 40 genotipos virales se pueden propagar por contacto directo de mucosas durante el sexo vaginal, anal y oral (Hausen, 2002).

Este virus se puede llegar a encontrar de forma latente en el organismo durante años sin evidenciar cambios histológicos o clínicos, o bien puede llegar a formar lesiones papilomatosas benignas o verrugas cuyas lesiones consisten en tejido hiperplásico con engrosamiento de la capa espinosa del epitelio y un aumento de la proliferación capilar (Khot, 2016).

Al tratarse de un virus exclusivamente epiteliotrópico, la vía de entrada ocurre a través de microrrupturas del epitelio que exponen a las células de la superficie basal al virus. Si bien el receptor que permite la entrada aún es desconocido, el sulfato de heparina actúa como mediador de unión entre el virus y la célula (Longworth, 2004).

El VPH es el agente causal necesario, pero no suficiente para el desarrollo de cáncer de cuello uterino, siendo los genotipos HPV-16 y HPV-18 los responsables de casi el 70% de todos los casos (Doorbar, 2012).

El VPH es la infección de transmisión sexual más prevalente en el mundo, responsable de muchos tipos de cáncer como, por ejemplo, el cervico-uterino, el anal y el de pene. Este virus ha sido identificado en la zona de la cabeza y el cuello, con mayor frecuencia en orofaringe, y son los subtipos 16 y 18 los más relacionados en mayor grado en un 86,4% (Rutkoski, 2017).

Los VPH pueden causar también cáncer de ano, de vagina, de vulva y de pene (Muñoz, 2003). En los últimos años, se ha reportado la asociación del VPH con cánceres oro-faríngeos de paladar blando, de la base de la lengua y de las amígdalas, principalmente del genotipo VPH-16 (Gooi, 2016).



Aunque la mayoría de los cánceres de la oro-faringe han estado tradicionalmente asociados con el uso de tabaco y alcohol, el 30% de estos tipos de tumores se consideran ahora relacionados con la infección oral por VPH, el cual se transmite a través de relaciones sexuales tipo oral principalmente. A nivel mundial, la incidencia de cáncer de oro-faringe asociado con el VPH ha aumentado durante los últimos 20 años, especialmente en los hombres. Se ha calculado que, para el año 2020, el VPH causará más cánceres de oro-faringe que cánceres de cuello uterino en los países desarrollados como Estados Unidos (Gillison, 2009).

Los carcinomas de bucales ocupan el sexto lugar de todas las neoplasias malignas, y la incidencia anual se estima en 275,000 casos. Los factores de riesgo para el desarrollo de este tipo de neoplasias se clasifican en genéticos y epigenéticos (Hernández, 2013). En los últimos años se ha visto un aumento en la asociación del VPH con el cáncer bucal, y se adjudica dicha aparición a cambios en la conducta sexual en pacientes jóvenes (Kudo, 2016; Mes, 2017).

El objetivo de esta investigación es describir un caso clínico de un paciente con una lesión premaligna y con potenciales factores de riesgo.

Presentación del caso clínico

Presentamos el caso clínico de un paciente del sexo masculino de 65 años, fumador por más de 40 años sin antecedente de enfermedad familiar ni personal relevante, el cual compareció al Departamento de Patología de la Universidad San Gregorio de Portoviejo.

El paciente redactó que anteriormente había hecho una biopsia particular de la lesión de lengua, cuyo resultado diagnóstico fue hiperplasia epitelial escamosa con cambios, fue sugerido que la infección estaba asociada por el virus del papiloma Humano, la cual fue enviada a laboratorio para genotipificación por GenoArray donde el resultado fue subtipo 33, por lo que decide luego de 18 días buscar una segunda opinión.

El examen intraoral nos muestra una lesión blanca extensa con áreas rojas y zonas de ulceración, con un marcado crecimiento verrugoso en el borde, cara ventral de la lengua y piso de boca del lado derecho, sin desprendimiento al raspado con un diámetro aproximado de 2.5cm de la cual el paciente no refiere dolor (Fig. 1).



Figura1. Lesión blanca extensa en la cara ventral borde de la lengua y suelo de la boca que no desprende al raspado.

Se realizó biopsia incisional en zonas del borde y cara ventral de la lengua (Fig. 2). En el control a los tres meses se observa que existe una recidiva en las zonas donde se tomaron las muestras (Fig.3). Luego de su última revisión se realiza al paciente la cirugía con amplio margen quirúrgico, además se establecen controles, se realizó la eliminación de factores de riesgo; por lo que se empieza con desgaste selectivo de piezas cercanas a la lesión, dieta equilibrada y erradicación definitiva del consumo de cigarrillo.



Figura 2. Zonas de toma de muestra para el estudio microscópico



Figura 3. Recurrencia evidente en las zonas de la toma de muestra

A los once meses de haber realizado la cirugía y luego de un proceso de control periódico, de corrección de superficies de las piezas cercanas a la lesión, con bordes cortantes y con cúspides agudas, se logra observar una remisión de la misma en la última visita, la lesión se mostró con un epitelio de cloración y aspecto normal. (Fig. 4).



Figura 4. Comparación entre lesión inicial (izquierda) caso clínico, y once Meses después de la Cirugía (derecha).

Al examen microscópico muestra fragmentos superficiales de mucosa revestida por un epitelio escamoso con notable hiperplasia verruciforme con hiper u paraqueratosis. Los queratinocitos en el estrato basal muestran hiperplasia con pérdida de polaridad y ocasionales mitosis con cuerpos apoptóticos que comprometen en alguno de los fragmentos enviados para estudio hasta los dos tercios del espesor del epitelio.

A nivel del estrato superior se muestra notable atipia coilocítica. La lesión en algunos fragmentos que contiene escasa lámina propia no se observa disrupción (infiltración) a la lámina propia, esta última presenta notable infiltrado linfoplasmocitario con algunos neutrófilos y exocitosis al epitelio. (Fig.5) con características anatomopatológicas compatibles para VPH posteriormente se realizan estudios de PCR (Reacción en cadena de polimerasa) en donde se logró establecer el subtipo 33 (alto riesgo).

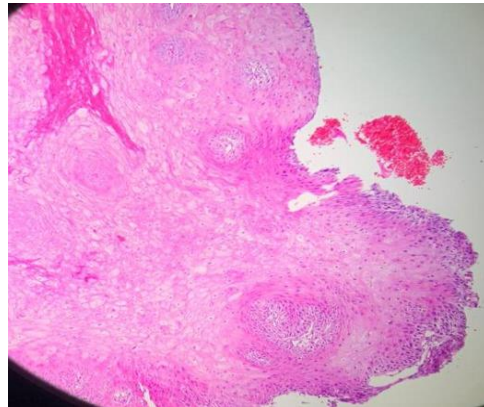


Figura 5. Infiltrado linfoplasmocitario con algunos neutrófilos y exocitosis al epitelio (20X)

Resultado y Discusión

La leucoplasia verrucosa proliferativa (LVP) es una variante de la leucoplasia poco frecuente, puede aparecer en cualquier parte de la mucosa bucal, con crecimientos únicos o multifocales, con características propias y con un comportamiento biológico agresivo, ocasionado por su alta tasa de recurrencia y porque ostenta un elevado potencial de transformación maligna del 74% (Mohamed 2012) y entre el 40% y el 100% con periodo de seguimiento de 4,4 a 11,6 años (Cerero, 2010). Este caso no coincide con la multifocalidad descrita.

Las zonas afectadas más comunes son, la mucosa bucal en mujeres y la lengua en hombres (Navarro, 2004). Coincidiéndose este caso con lo descrito por el autor ya que el paciente es de sexo masculino y la lesión involucra la mucosa de la lengua.

Para el diagnóstico de la LVP se consideran. Tres criterios mayores (debiendo incluir el E) 2. Dos criterios mayores (debiendo incluir el E) más dos criterios menores (Cerero, 2010).

Criterios mayores (Cerero, 2010).

- a) Leucoplasia con más de 2 sitios diferentes de localización bucal, predominando la encía, paladar o proceso alveolar.
- b) Presencia de un área verrugosa.
- c) Que durante la evolución la lesión se allá extendido o engrosado.
- d) Que la lesión haya tenido recurrencia en el lugar tratado.



- e) Histológicamente puede hallarse desde una hiperqueratosis epitelial, hasta zonas de hiperplasia verrugosa, carcinoma verrugoso o bien carcinoma oral de células escamosas, in situ o infiltrante.

Criterios menores. (Cerero, 2010).

- a) Que la lesión ocupe al menos 3 cm entre todas las áreas afectadas.
- b) Que la paciente sea mujer.
- c) Que él o la paciente no sea fumador.
- d) Evolución de más de 5 años.

En este caso en particular, se cumple con las consideraciones mayores y menores propuestas por Cerero, con excepción de que el paciente de este reporte presenta una lesión única y abarca el borde y la cara ventral de la lengua, en cuanto a las consideraciones menores solo difiere el sexo del paciente.

Aunque se contempla como factor etiológico el tabaco y el Virus de Papiloma Humano (VPH) para la aparición de la LVP, esto no se ha establecido de manera concreta, el paciente de este estudio concuerda con estos factores ya que es fumador desde hace muchos años y además es positivo para VPH, aun así, esto no es indicio suficiente para establecer una posible etiología de la lesión.

Se ha logrado determinar que los virus de papiloma humano de alto riesgo oncogénico tipos 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 58, 59, tienen una mayor prevalencia en América Latina y en África, (Rivera, 2002) en este caso se conjuga con lo expuesto, ya que la presencia de subtipo 33 determinado mediante PCR concuerda con las publicaciones revisadas.

La evaluación histopatológica, confirmó la hipótesis diagnóstica, con cuadro histológico compatible con Leucoplasia Verrugosa (Queratosis con Displasia Intraepitelial Moderada).

En la actualidad ningún procedimiento específico ha generado la confiabilidad de ser efectivo en el manejo de la LVP, ya sea para limitar la frecuencia de recurrencia o para restringir una evolución maligna de la lesión (Bombeccari, 2018) para el tratamiento de esta enfermedad la radioterapia, quimioterapia y cirugía láser no son absolutamente satisfactorias (Fernández, 2013) .en el caso clínico planteado el paciente fue remitido a cirugía de cabeza y cuello por presentar lesión extensa e infiltrante.

Varios autores sugieren que la LVP podría ser capaz de inducir a una transformación maligna de las lesiones, esto hace que se ponga especial atención a aquellos diagnósticos, que



presentan dentro de sus resultados, VPH con subtipos de Alto Riesgo Oncológico, como es el caso del paciente reportado.

Con una lesión altamente recidivante, y con factores tales como la edad, el sexo, el hábito, hallazgo de VPH 33, y recidiva en la zona de toma de la muestra en un corto periodo de tiempo, el tratamiento de elección fue la cirugía con amplio margen quirúrgico, más aún cuando existe una lesión extensa.

Eliminar factores de riesgo, establecer controles periódicos con intervalos cortos de tiempo, y registro fotográfico en cada consulta para establecer una comparación de cambios clínicos de la lesión, los pacientes tratados con este método son menos propensos a la recidiva a largo plazo. Se controló al paciente a once meses de la cirugía y se encuentra libre de lesión.

Conclusiones.

El paciente presentaba manifestaciones clínicas concluyentes con Leucoplasia Verrugosa Proliferativa con asentamiento de VPH subtipo 33 según los resultados de PCR, al ser paciente fumador durante muchos años, se identifica tanto al Virus de Papiloma Humano como al tabaco como factor riesgo.

Al ser una lesión en la que no se han encontrados factores etiológicos ya que los criterios para lograr el diagnóstico no están claramente establecidos, se puede indicar que la relación entre el VPH y el inicio del LPV deja una puerta abierta para realizar futuras investigaciones que puedan aclarar esta teoría.

Referencias Bibliográficas

- Bagan, J., Scully, C., Jimenez, Y., & Martorell, M. (2010). Proliferative verrucous leukoplakia: a concise update. *Oral diseases*, 16(4), 328-332.
- Bombeccari, GP, Garagiola, U., Candotto, V., Pallotti, F., Carinci, F., Giannì, AB y Spadari, F. (2018). Cirugía con láser de diodo en el tratamiento de la leucoplasia verrugosa proliferativa oral asociada con la infección por VPH-16. *Cirugía plástica maxilofacial y reconstructiva*, 40 (1), 16. <https://doi.org/10.1186/s40902-018-0156-2>



- Cerero Lapiedra, R., Baladé Martínez, D., Moreno López, L. A., Esparza Gómez, G., & Bagán, J. V. (2010). Leucoplasia verrugosa proliferativa: propuesta de criterios diagnósticos. *Med oral patol oral cir bucal*, 15(5), 276-82.
- Doorbar, J., Quint, W., Banks, L., Bravo, I. G., Stoler, M., Broker, T. R., & Stanley, M. A. (2012). The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*, 30, F55-F70.
- Fernández Moraga, A., Marshall, M., & Esguep Sarah, A. (2013). Leucoplasia verrucosa proliferativa: a propósito de un caso clínico. *International journal of odontostomatology*, 7(3), 379-383.
- Gillison, M. L., D'Souza, G., Westra, W., Sugar, E., Xiao, W., Begum, S., & Viscidi, R. (2008). Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16–positive and human papillomavirus type 16–negative head and neck cancers. *Journal of the National Cancer Institute*, 100(6), 407-420.
- Gooi, Z., Chan, J. Y., & Fakhry, C. (2016). The epidemiology of the human papillomavirus related to oropharyngeal head and neck cancer. *The Laryngoscope*, 126(4), 894-900.
- Hernández-Guerrero, J. C., Jacinto-Alemán, L. F., Jiménez-Farfán, M. D., Macario-Hernández, A., Hernández-Flores, F., & Alcántara-Vázquez, A. (2013). Prevalence trends of oral squamous cell carcinoma. Mexico City's General Hospital experience. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*, 18(2), e306.
- Khot KP, Deshmane S, Choudhari S. Human.(2016). Papilloma virus in oral squamous cell carcinoma-the enigma unravelled. *Chin J Dent Res*;19(1):17- 23
- Kudo Y, Tada H, Fujiwara N, Tada Y, Tsunematsu T, Miyake Y et al. (2016). Oral environment and cancer. *Genes Environ*;38:13.
- Longworth, M. S., & Laimins, L. A. (2004). Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 68(2), 362-372.
- Mes, S. W., te Beest, D., Poli, T., Rossi, S., Scheckenbach, K., Van Wieringen, W. N., ... & van Diest, P. J. (2017). Prognostic modeling of oral cancer by gene profiles and clinicopathological co-variables. *Oncotarget*, 8(35), 59312.
- Kharma, MY y Tarakji, B. (2012). Evidencia actual en el diagnóstico y tratamiento de la leucoplasia verrugosa proliferativa. *Anales de medicina saudita* , 32 (4), 412–414. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2012.412>
- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ. (2003). International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*; 348(6), 518-27.



- Navarro, C. M., Sposto, M. R., Sgavioli Massucato, E. M., & Aparecida Onofre, M. (2004). Transformación de leucoplasia verrugosa proliferativa en carcinoma oral: diez años de seguimiento. Transformación de leucoplasia verrugosa proliferativa en carcinoma oral: diez años de seguimiento. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal (Ed. impresa)*, 9(3), 229-233.
- Neville, B. W., Damm, D. D., Allen, C. M., & Bouquot, J. E. (2009). *Patología oral e maxilofacial*. Rio de Janeiro: Ed. Elsevier, cap, 8, 301-305.
- Rivera, Z., Aguilera, T., & Larraín, A. (2002). Epidemiología del virus papiloma humano (HPV). *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 67(6), 501-506.
- Rutkoski H, Fowler B, Mooney R, Pappas L, Dixon BL, Pinzon LM et al. Pilot. (2017). test of survey to assess dental and dental hygiene student human papillomavirus-related oropharyngeal cancer knowledge, perceptions, and clinical practices. *Journal of Cancer Education* , 33 (4), 907-914.
- Thompson, L. D. (2006). World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours. *Ear, Nose and Throat Journal*, 85(2), 74-75.
- Zur Hausen H. (2002). Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*, 2(5), 342-50.