



Displasia Epitelial Oral asociada al VPH: serie de casos.

HPV-associated Oral Epithelial Dysplasia: A case series

Gilligan GM¹; Piemonte ED¹; Talavera AD¹; Panico, RL¹.

¹Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Odontología, Departamento de Patología Bucal Cátedra de Estomatología "A".

Resumen

El objetivo de este trabajo es estudiar las características clínico-patológicas de la Displasia Epitelial Oral asociada al VPH (DEO-HPV) y evaluar los factores de riesgo asociados a esta entidad. **Materiales y Métodos:** se analizaron historias clínicas de pacientes que concurren a la Cátedra de Estomatología "A" de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Córdoba con diagnóstico histopatológico de DEO-HPV. Del análisis de las historias clínicas, se estudiaron las siguientes variables: edad, sexo, localización de la lesión, consumo de tabaco y alcohol, motivo de la consulta, presentación clínica, presencia de irritación mecánica crónica oral (IMCO), estado de la mucosa adyacente, presencia de coilocitosis, grado de displasia (en el examen histopatológico), y genotipo de VPH detectado (por PCR). **Resultados:** Se encontraron once casos de DEO-HPV diagnosticados con el triple criterio. La DEO-HPV se presentó predominantemente en el sexo femenino con un promedio de 61 años. El borde de lengua fue el sitio más frecuente de presentación de la lesión. El consumo de tabaco se presentó en casi todos los casos. Las lesiones se presentaron en su mayoría en forma indolora, y con un aspecto clínico de placa blanca, y en algunos casos con tendencia a la verrugosidad. La mucosa periférica a la lesión en pocos casos se encontraba sana. En casi todos los casos presentados, las lesiones estuvieron asociadas a un agente irritativo crónico. Los signos histológicos de infección por VPH fueron informados en todos los casos y el genotipo de VPH más frecuente fue el 16. **Conclusión:** La presentación de la DEO-HPV tiene características propias, ya que el microambiente bucal genera condiciones específicas que difieren a la patología ubicada en la mucosa genital. Se deben realizar más trabajos que aborden factores de riesgo y pronóstico de la DEO-HPV.

PALABRAS CLAVE: VPH, epitelio bucal, displasia

Abstract

Objective: The aim of this work was to study clinical features of HPV-associated Oral Epithelial Dysplasia (HPV-OED) and evaluate risk factors for this entity. **Methods:** There were retrieved clinical records of the Oral Pathology Department – Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba with histopathological diagnostic of HPV-OED. Age, sex, site, tobacco and alcohol habit, chief complaint, clinical presentation, mechanical irritation associated, status of adjacent mucosa, presence of histopathologic koilocytosis, degree of epithelial dysplasia and PCR-HPV genotype were studied. **Results:** We found 11 cases that satisfied the diagnostic criteria for HPV-OED. HPV-OED was presented predominantly in females with a average age of 61 years old. The lateral border of the tongue was the most frequent site of presentation. Tobacco consumption was present in almost all cases. Painless, whitish plaques with a rough surface were the most common clinical presentation. Chronic mechanical irritation (CMI) was observed in nine cases, only two lesions didn't have association with CMI. Koilocytosis was found in all cases as the most frequent histological feature. HPV-16 was found in 4/11 cases, being the most frequent genotype. **Conclusion:** Our findings suggest that HPV-OED could have distinctive features from that present in the genital mucosa. There are other risk factors for Oral HPV infection, not present in other mucosae, which should be study due to its influence in the viral cycle such as CMI. Also, further investigations are needed to address the HPV-OED prognosis.

KEYWORDS: HPV, oral epithelial, displasia

Introducción

En los últimos años ha aumentado el número de investigaciones que abordan la infección por Virus del Papiloma Humano (VPH) en los epitelios humanos y su rol en la carcinogénesis. Sin embargo, desde que Koss y Durfee introdujeron el término "atipia coilocítica" (para referirse a lesiones del epitelio cervical) en 1956¹, y luego Fornatora et al. el término "Displasia Coilocítica de la mucosa bucal" (DCMB) en

1996², pocos han sido los trabajos que abordaron aspectos clínicos y factores de riesgo de las lesiones pre-neoplásicas asociadas al VPH. En 2013, Woo et al, describieron esta entidad como Displasia Epitelial Oral asociada al VPH.³

Los desórdenes potencialmente malignos bucales (DPMB) como liquen plano oral y leucoplasia, pueden infectarse con VPH⁴. Sin embargo, existen lesiones intraepiteliales vinculadas al VPH que presentan características clínicas e histopatológicas propias y deben ser diferenciadas de las displasias epiteliales clásicas^{2,3,5}.

Siguiéndolos criterios del trabajo de Fornatora y Woo, el diagnóstico de la DEO-HPV se realiza en base a características clínicas, signos histopatológicos indirectos de infección por VPH (hiperortoóhiperparaqueratosis, acantosis, coilocitosis, multinucleación, cuerpos mitosoides, queratinocitos en apoptosis) y virológicos (detección de VPH por Inmunohistoquímica, PCR o Hibridación In Situ)² que la hacen una entidad diferente a las displasias clásicas del epitelio bucal³. Las formas clínicas, descritas por diferentes autores están basadas en la observación de lesiones blancas, de aspecto papilar o en embaldosado, planas o ligeramente elevadas. Las publicaciones científicas más recientes que abordan esta patología son reportes de casos clínicos aislados y/o estudios de inmunohistoquímica y moleculares de las lesiones^{3,6,7}. Sin embargo, no hay muchos trabajos que describan las manifestaciones clínicas de las lesiones y los posibles factores de riesgo vinculados a ella. Teniendo en cuenta que la historia natural de la infección de la mucosa bucal por VPH tiene aspectos no totalmente dilucidados⁸, podrían existir condiciones específicas de la cavidad bucal capaces de modificar la historia natural del ciclo infeccioso del VPH. Entre estas condiciones o factores locales, el VPH ha sido asociado a consumo de tabaco, inflamación crónica e irritación mecánica crónica oral (IMCO)⁹⁻¹¹. El objetivo de este trabajo es describir los aspectos clínicos y los factores de riesgo locales asociados a la DEO-HPV.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, en el que se incluyeron inicialmente casos de displasias del epitelio bucal diagnosticadas en pacientes que concurren a la Cátedra de Estomatología “A” de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Córdoba, entre los años 2014 a 2017. De estos casos de displasia epitelial, se seleccionaron aquellos que cumplían con los criterios clínicos, histológicos y virológicos asociados a VPH propuestos por Fornatora (1996) y Woo (2013).

El presente trabajo, se encuentra en el marco del proyecto “Biomarcadores de proliferación y diferenciación celular en irritación mecánica crónica oral y su relación con factores biológicos potencialmente carcinogénicos”, aprobado por el Comité de Investigación Ética en Ciencias de la Salud de la Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba, 2016.

Todos los pacientes fueron examinados clínicamente por profesionales calibrados. El material obtenido de las biopsias para diagnóstico histopatológico fue analizado en la Cátedra de Anatomía Patológica, Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba. El material para diagnóstico molecular de VPH fue obtenido mediante citología con cepillos endocervicales estériles K. Kaution, y luego remitido al Instituto Viroológico de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba y Laboratorio de Biología Molecular de la Fundación para el Progreso de la Medicina (FPM) para la determinación y tipificación de VPH mediante PCR según técnica empleada por Venezuela y cols⁹. Para la descripción de los criterios antes mencionados se registraron, en todos los pacientes seleccionados, las siguientes variables: edad, género, principal motivo de consulta, localización de la lesión primaria, Estadificación de la lesión según tamaño y presencia de displasia, según criterios de Van der Waal¹², presentación clínica, hábitos de riesgo (consumo de tabaco y alcohol), irritación mecánica crónica oral (IMCO), estado de la mucosa adyacente a la lesión, presencia de signos histológicos de infección por VPH como coilocitosis, grado de displasia epitelial (leve, moderada o severa) y genotipo de VPH (obtenido por PCR). Con respecto a la Estadificación según criterios de Van der Waal, la variable L (tamaño

de la lesión) fue registrada a doble ciego por profesionales calibrados, y la variable P (presencia de Displasia), se registró de acuerdo con el informe de Anatomía Patológica. La presencia de displasia fue uno de los criterios de diagnóstico utilizados para la inclusión de los pacientes en esta serie de casos, por lo que todos los pacientes, inmediatamente se incluyeron en la categoría P1 (presencia displasia) y Estadificados como Categoría III de Van der Waal, ya que la Categoría I y II, corresponden a lesiones de cualquier tamaño pero sin displasias.

Resultados

Se incluyeron 76 casos de lesiones epiteliales con displasia, de las cuales, solo once cumplieron con los criterios utilizados. Se excluyó de esta presentación un caso de DEO-HPV, satélite a una lesión, donde la histología reveló un Carcinoma de Células Escamosas (Fig. 1 A).

La edad promedio de los casos presentados fue de 61,63 años (47-78 años). De los pacientes seleccionados, ocho correspondieron al género femenino y tres al masculino. El sitio más frecuente fue el borde de la lengua, en ocho de los diez casos presentados. Las otras tres lesiones estuvieron localizadas en paladar duro, cara ventral de lengua y reborde alveolar inferior. Los datos registrados pueden observarse en la Tabla 1. Con respecto a hábitos de riesgo, ocho de los diez pacientes, eran fumadores crónicos, cinco relataron beber alcohol en forma social y uno en forma habitual. En la mayoría de los casos, los pacientes acudieron a la consulta relatando como primer síntoma la presencia de una lesión no dolorosa. Dos pacientes relataron una sensación de ardor en la zona, de las cuales ambas lesiones estaban asociadas a irritación mecánica y el diagnóstico histopatológico de estos dos casos, demostró displasias severas en ambas lesiones.

La presentación clínica de mayor frecuencia fue la de una lesión blanca homogénea, brillante, con zonas que hacen relieve en forma de placa, ásperas a la palpación. El tamaño fue variable, teniendo lesiones pequeñas de 10 por 15 mm (Fig.1-B) hasta lesiones extensas que ocuparon gran superficie del borde de la lengua (Fig.1-C). En dos casos, encontramos zonas con tendencia a la verrugosidad (Fig. 1-D). Sólo en un caso, se

observó una lesión heterogénea de aspecto eritro leucoplasiforme (Fig. 1-E). La mucosa periférica a las lesiones se encontró con normalidad clínica sólo en tres casos, evidenciando en la mayoría de los casos, manchas blancas de aspecto velado a la mucosa aledaña, que hasta podrían pasar desapercibidas durante un examen bucal de rutina (Fig.1-F). En dos casos encontramos la presencia de lesiones satélites a la lesión principal, que al momento de la biopsia incisional, pudieron ser diagnosticadas con más claridad, mediante tinción vital con Lugol (Fig.2).

Con respecto a la asociación con condiciones traumatizantes, todos los casos con excepción de dos presentaron vinculación con IMCO. La condición traumatizante estuvo asociada en el 50% a hábitos para o disfuncionales, interposición lingual y deglución atípica.

Con relación a los hallazgos histopatológicos, en todos los casos se informaron, signos histológicos indirectos de infección por VPH como coilocitosis, multi o binucleación y displasia epitelial. Se encontraron dos displasias severas, siete displasias moderadas y dos displasias leves. Curiosamente, los dos casos con displasias severas presentaron sintomatología al momento de la primera consulta.

Con respecto a la Estadificación de leucoplasias según Van der Waals, por motivos anteriormente mencionados, ocho casos correspondieron a Estadios III y tres a Estadios IV. Cabe destacar que dos de los tres casos con Estadios IV, durante el seguimiento clínico de los pacientes, desarrollaron Carcinomas a Células Escamosas.

El genotipo de VPH más frecuente fue VPH-16. Sin embargo, cinco casos resultaron positivos a genotipos de bajo riesgo, comúnmente asociados a verrugas virales. En un caso, la lesión displásica estuvo asociada a un genotipo de alto y bajo riesgo, debido a la presencia de una lesión de tipo condilomatosa próxima a la misma.

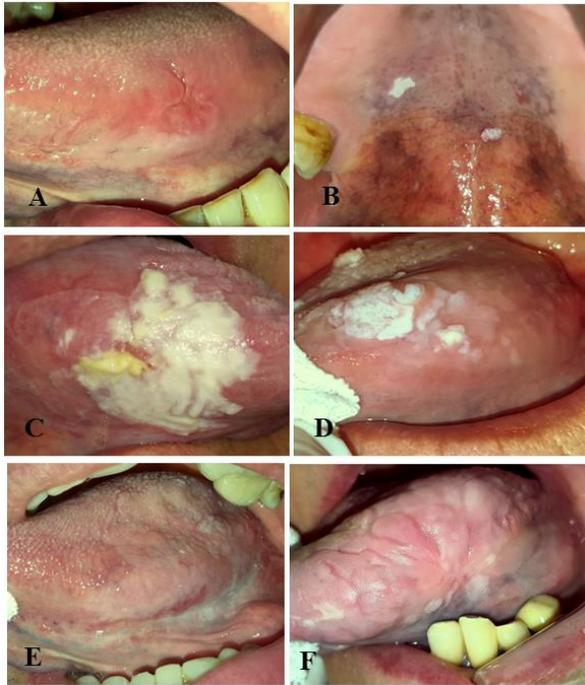


Figura 1. A. Lesión ulcerada de borde de lengua, con un área periférica de placa blanca, brillante, extensa en superficie. La biopsia de la región ulcerada reveló un Carcinoma de Células Escamosas moderadamente diferenciado, evidenciándose hallazgos histopatológicos relacionados a una Displasia Epitelial asociada a VPH en la lesión leucoplasiforme. B- Placa blanca queratótica de bordes nítidos. En la mucosa palatina aledaña, se observó una lesión exofítica de aspecto verrugoso compatible con Condiloma Acuminado. La primera coincidió con el diagnóstico histopatológico de DEO-HPV. En este caso, la PCR demostró la presencia de VPH de alto y bajo riesgo. C- Lesión de aspecto leucoplasiforme, amplia en superficie con zonas de mancha, queratosis y una región central verrugosa localizada en borde derecho de lengua. La región central, ofreció una consistencia aumentada durante la maniobra de palpación. D- Zona verrugosa rodeada de lesiones de aspecto de placa queratótica, sobre una base leucoedematosa, abarcando la mayor parte del borde izquierdo de lengua. E- Mancha blanca extensa, brillante y húmeda a la observación clínica, que ocupa el tercio posterior de borde izquierdo de lengua. En el polo inferior, próximo a la mucosa de cara ventral, también pudo evidenciarse zonas discretamente eritroplásicas. F- Placas queratóticas ubicadas en borde de lengua izquierdo sobre una base leucoedematosa. Las lesiones descritas se encuentran en íntimo contacto con las únicas piezas dentarias de la arcada inferior.

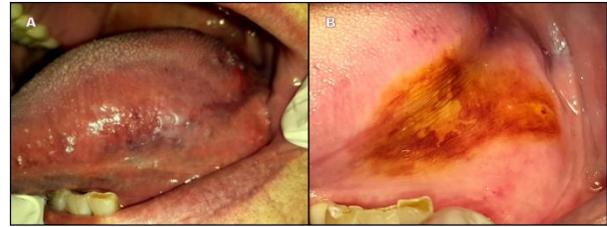


Figura 2. A. Lesión de mancha blanca de bordes difusos, casi imperceptible a la observación, presente en tercio posterior de mucosa del borde lingual. B. Aplicación de Lugol, se observa con mayor nitidez la extensión total de la lesión y otra lesión satélite a la primera.

Discusión

Las lesiones displásicas del epitelio bucal asociadas al VPH descritas por diversos autores, han sido estudiadas anteriormente con el nombre de Displasia Coilocítica, Displasia Epitelial Oral asociada a VPH ó Neoplasia Intraepitelial Oral asociada a VPH^{2,3}. Sin embargo, es importante individualizar a estas lesiones de las displasias epiteliales clásicas debido a la presencia de características biológicas asociadas a una infección viral.

Una lesión bucal de VPH es el resultado de una infección sin resolver¹³. En el ciclo infeccioso del VPH mucoso, co-existen factores locales y generales que pueden condicionar este proceso. Estos factores están relacionados a un tiempo prolongado de exposición al virus, al condicionamiento de las respuestas del huésped, la infectividad y la persistencia viral¹⁴. El VPH infecta exclusivamente células basales del epitelio a través de microabrasiones epiteliales¹⁵. El daño de la mucosa, las microulceraciones y la consecuente proliferación epitelial mediada por microorganismos y citoquinas inflamatorias, crean un microambiente ideal para la infección inicial y su posterior persistencia, lo que incrementa el riesgo de la transmisión y su potencial carcinogénico¹⁶. En este trabajo, se observó que nueve de los once casos presentados estaban asociados con IMCO (dentaria, protética y funcional). Esta relación, ya estudiada en modelos animales¹⁷, es fundamental en el condicionamiento del mecanismo de infección y en la reactivación viral^{13,18}. La IMCO, ha sido propuesta como un factor de riesgo de Cáncer Bucal en forma independiente¹⁹ y como co-factor

favoreciendo la participación de otras variables como tabaco y alcohol²⁰. Es por eso, que es importante tener en cuenta la presencia de la IMCO como condición necesaria para la penetración del virus, y en consecuencia, la infección y persistencia del VPH en la mucosa bucal.

Con respecto a los hallazgos clínicos de esta serie de casos, la edad promedio de los pacientes fue similar a otros reportes. Sin embargo, a diferencia de los trabajos de Fornatora (1996) y Woo (2013), el género que predominó fue el femenino. En relación con otros hábitos, nueve de los once pacientes eran consumidores de tabaco y alcohol. Este dato concuerda con los hallazgos de Venezuela y cols⁹, el cual describe que los pacientes que consumen tabaco o alcohol, tienen tres veces más probabilidades de una infección por VPH. En el trabajo de Kero y cols, se demostró que el tabaco aumenta la persistencia de los VPH de alto riesgo. La relación entre el tabaco y la infección por VPH de la mucosa bucal, podría estar sustentada en una disminución de células de Langerhans que presenta el epitelio de estos pacientes²¹. La liberación de mediadores inflamatorios y la alteración de las barreras inmunológicas innatas presente en pacientes fumadores, podría crear un microambiente permisivo para la instalación de una infección viral efectiva. En contraparte, considerar al tabaco o al alcohol, como factores de riesgo de las lesiones displásicas asociadas a VPH, generaría una controversia ya que el perfil de pacientes con Cáncer de Cabeza y Cuello VPH positivo está representado por pacientes jóvenes y sin factores de riesgo clásicos como tabaco y alcohol^{10,22,23}. Esta discrepancia, podría estar fundamentada en que muchos de estos trabajos, incluyen en sus investigaciones Tumores de Cabeza y Cuello de localización extra bucal, como por ejemplo faringe, donde el comportamiento del virus y las características anatómo-fisiológicas de dichas topografías son diferentes a las que se encuentran en la cavidad bucal.

Con respecto a la presentación clínica, la literatura describe que las lesiones displásicas asociadas al VPH bucal, son predominantemente blancas en forma de placa blanca o tipo verrugosa, no bien delimitadas, dependiendo del grado de queratinización y de la evolución^{2,3,7}. Muchos de los autores que anteriormente han

estudiado esta entidad, han indicado su relación con leucoplasia²⁴. En la presente serie de casos, pudo evidenciarse que las lesiones de DEO-HPV tienen un crecimiento extensivo superficial pero no profundo, adoptando un aspecto brillante, a veces distinguible de la leucoplasia clásica del fumador. Para evidenciar la extensión de la lesión, en algunas circunstancias se utilizó solución de lugol donde en la mayoría de los casos, se evidenció la poca apetencia de la lesión por el colorante, obteniendo una buena delimitación color azafrán de los márgenes, correspondientes a la mucosa no afectada (Fig.3). No todos los casos presentados, fueron teñidos con Lugol, motivo por el cual, no fue una variable estudiada en esta revisión.

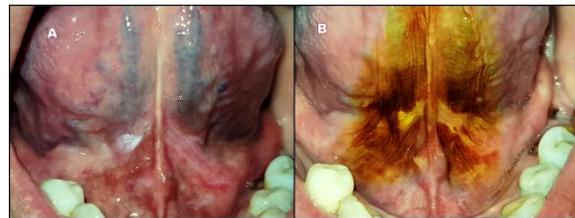


Figura 3- A- Obsérvese a la izquierda del frenillo lingual, un área verrugosa rodeada de una lesión leucoplasiforme. B- Tinción con Lugol, evidenciando con exactitud los límites de las lesiones e incluso revelando manchas blancas poco visibles durante el examen clínico.

Teniendo en cuenta que la DEO-HPV es un término histológico, es necesario plantear que clínicamente puede estar representada por lesiones blancas, que podrían llegar a encuadrarse dentro de diferentes entidades nosológicas. Dentro del abanico clínico de estas lesiones podemos encontrar leucoplasias, líquenes en placa, y formas iniciales de leucoplasia verrugosa proliferativa. La DEO-HPV, podrían localizarse en zonas periféricas a lesiones de Carcinoma de Células Escamosas o Verrugoso. La foto 1 ilustra el caso de un paciente masculino, de 39 años de edad con una lesión de borde de lengua, clínica e histológicamente compatible con DEO-HPV. El paciente era fumador de tabaco y marihuana y adepto a prácticas de sexo oral sin barreras de protección. Además, presentaba elementos dentarios en malposición generando irritación mecánica en la zona (Foto 1). En este caso puntual, no se detectó ADN viral mediante PCR. A propósito de este interrogante, algunos casos no

incluidos en este trabajo fueron VPH-PCR negativo, aunque con signos histológicos y clínicos de DEO-HPV. La imposibilidad de detectar ADN viral en algunas de estas lesiones no permitió satisfacer uno de los criterios diagnósticos para la inclusión de los casos en el presente estudio. Algunos autores determinaron que durante la infección por VPH de la mucosa bucal, existe menos cantidad de copias virales en comparación con la infección de la mucosa de cuello de útero. Esta circunstancia llevaría a un problema en la detección viral por PCR, aun siendo la PCR la prueba de mayor sensibilidad. El mecanismo de “hit & run” propuesto por diferentes autores, podría explicar que aun habiendo sospecha clínica e histológica de VPH, exista negatividad de pruebas moleculares (PCR); sobre todo en lesiones intraepiteliales y de Carcinoma de células escamosas²⁵⁻²⁷.

Es por ello, que algunas líneas de investigación han planteado la utilización de biomarcadores tisulares que permitan mejorar los criterios diagnósticos de la patología. Algunos marcadores inmunohistoquímicos como p16 con un patrón de inmunomarcación específico para estos casos⁵, ofrecen resultados prometedores en el diagnóstico de estas lesiones bucales asociadas a VPH, como así también en el carcinoma de células escamosas bucal asociado al VPH.

Por último, algunas de las DEO-HPV presentadas, presentaron genotipos de bajo riesgo frecuentemente asociados a verrugas. Algunos autores como Syrjänen, destacaron que frente a la presencia de VPH de bajo riesgo en DPM y Cáncer bucal, estos genotipos no serían completamente benignos; más aún cuando se trata de carcinogénesis del epitelio de cabeza y cuello²⁸. La multiplicidad de interacciones del VPH con otros factores de riesgo e inflamación crónica presentes en la mucosa bucal, podría contemplar la posibilidad que el VPH de bajo riesgo, pueda, bajo ciertas condiciones comportarse como un co-carcinógeno.

La evolución de las lesiones intra-epiteliales displásicas asociadas al VPH fue un aspecto no estudiado en este trabajo y permanece en discusión, por lo que se necesitan más trabajos de seguimiento clínico de esta patología.

Conclusión

Los datos expuestos en esta serie de casos podrían ser de utilidad para entender los aspectos clínicos de las lesiones bucales de alto riesgo de VPH de nuestra población. Sin embargo, existen algunas limitaciones en cuanto a la potencial transformación carcinomatosa y pronóstico en estas lesiones. Se deben realizar más trabajos que aborden la infección bucal del VPH, bajo una perspectiva clínica, evaluando la presentación semiológica, seguimiento y pronóstico, ya que podría tener un comportamiento diferente a la historia natural de la infección en otras mucosas. El aumento de la evidencia científica referida a la presentación de esta entidad permitirá mejorar las condiciones de reconocimiento clínico, diagnóstico precoz, prevención y tratamiento.

Las condiciones inflamatorias generadas en la mucosa bucal y la presencia de diversos factores de riesgo asociados a DPM y Cáncer Bucal deberían ser registradas en todos los trabajos que aborden la infección bucal por VPH. El registro de estas variables podría generar en un futuro evidencias científicas sólidas de la interacción del VPH con otras condiciones del medio ambiente bucal.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Profesor Dr. Saman Warnakulasuriya (King Colleague London) por sus aportes y asesoramiento en la producción de esta serie de casos y a la Fundación para el Progreso de la Medicina por el procesamiento del material biológico y técnica de PCR. En honor al Prof. Dr. Héctor Lanfranchi Tizeira.

Todos los autores declaran que no existen conflictos potenciales de interés con respecto a la autoría y / o publicación de este artículo.

All authors declare no potential conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article

Referencias

1. Koss, L. G. & Durfee, G. R. Unusual patterns of squamous epithelium of the uterine cervix: cytologic and pathologic study of koilocytotic atypia. Ann. N. Y. Acad. Sci. 63, 1245-1261 (1956).

2. Fornatora, M., Jones, A. C., Kerpel, S. & Freedman, P. Human papillomavirus-associated oral epithelial dysplasia (koilocytic dysplasia): an entity of unknown biologic potential. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 82, 47–56 (1996).
3. Woo, S.-B., Cashman, E. C. & Lerman, M. A. Human papillomavirus-associated oral intraepithelial neoplasia. *Mod. Pathol. Off. J. U. S. Can. Acad. Pathol. Inc* 26, 1288–1297 (2013).
4. Syrjänen, S. et al. Human papillomaviruses in oral carcinoma and oral potentially malignant disorders: a systematic review. *Oral Dis.* 17 Suppl 1, 58–72 (2011).
5. Woo, S.-B. *Oral pathology a comprehensive atlas and text.* (Elsevier, 2017).
6. Argyris, P. P. & Koutlas, I. G. Oral Fibroma With HPV-Associated Epithelial Dysplasia: Even in Fibromas You Should Expect the Unexpected. *Int. J. Surg. Pathol.* 1066896913509013 (2013).
7. Klingbeil, M. F. G., De Lima, M. D. M., Gallottini, M. H. C., Dos Santos Pinto, D. & Lemos, C. A. Oral koilocytic dysplasia: long-term clinical control. A case report. *Minerva Stomatol.* 61, 289–294 (2012).
8. Lupato, V. et al. Prevalence and Determinants of Oral Human Papillomavirus Infection in 500 Young Adults from Italy. *PloS One* 12, e0170091 (2017).
9. Venezuela, R. F. et al. Human Papillomavirus (HPV) in Oral Cavity Lesions: Comparison with Other Oral Cancer Risk Factors. *J. Microbiol. Res.* 3, 228–233 (2013).
10. Tezal M, Scannapieco FA, Wactawski-Wende J & et al. Local inflammation and human papillomavirus status of head and neck cancers. *Arch. Otolaryngol. Neck Surg.* 138, 669–675 (2012).
11. Perry, B. J. et al. Sites of origin of oral cavity cancer in nonsmokers vs smokers: possible evidence of dental trauma carcinogenesis and its importance compared with human papillomavirus. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 141, 5–11 (2015).
12. van der Waal, I. & Axéll, T. Oral leukoplakia: a proposal for uniform reporting. *Oral Oncol.* 38, 521–526 (2002).
13. Maglennon, G. A. & Doorbar, J. The biology of papillomavirus latency. *Open Virol. J.* 6, 190–197 (2012).
14. Veldhuijzen, N. J., Snijders, P. J., Reiss, P., Meijer, C. J. & van de Wiggert, J. H. Factors affecting transmission of mucosal human papillomavirus. *Lancet Infect. Dis.* 10, 862–874 (2010).
15. Rautava, J. & Syrjänen, S. Biology of Human Papillomavirus Infections in Head and Neck Carcinogenesis. *Head Neck Pathol.* 6, 3–15 (2012).
16. Liu, X. et al. Chronic Inflammation-Related HPV: A Driving Force Speeds Oropharyngeal Carcinogenesis. *PloS One* 10, e0133681 (2015).
17. Eberhard-Amtmann, M. S. Activation of latent papillomavirus genomes by chronic mechanical irritation. *Journal of General Virology* 72, 2787–2789, 2787 (1991).
18. Syrjänen, S., Rautava, J. & Syrjänen, K. HPV in Head and Neck Cancer—30 Years of History. in *HPV Infection in Head and Neck Cancer* (eds. Golusiński, W., Leemans, C. R. & Dietz, A.) 3–25 (Springer International Publishing, 2017). doi:10.1007/978-3-319-43580-0_1
19. Piemonte, E. D., Lazos, J. P. & Brunotto, M. Relationship between chronic trauma of the oral mucosa, oral potentially malignant disorders and oral cancer: Chronic trauma of the oral mucosa. *J. Oral Pathol. Med.* no-no (2010). doi:10.1111/j.1600-0714.2010.00901.x
20. Warnakulasuriya, S. Causes of oral cancer--an appraisal of controversies. *Br. Dent. J.* 207, 471–475 (2009).
21. Kero, K. et al. Smoking increases oral HPV persistence among men: 7-year follow-up study. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 33, 123–133 (2014).
22. Tezal, M. Interaction between Chronic Inflammation and Oral HPV Infection in the Etiology of Head and Neck Cancers. *Int. J. Otolaryngol.* 2012, (2012).
23. Mallen-St Clair, J., Alani, M., Wang, M. B. & Srivatsan, E. S. Human papillomavirus in oropharyngeal cancer: The changing face of a disease. *Biochim. Biophys. Acta* 1866, 141–150 (2016).
24. Feller, L. & Lemmer, J. Oral Leukoplakia as It Relates to HPV Infection: A Review. *Int. J. Dent.* 2012, 540561 (2012).
25. González, J. V. et al. Human papillomavirus in oral lesions. *Medicina (Mex.)* 67, 363–368 (2007).
26. Blioumi, E. et al. Detection and typing of human papillomaviruses (HPV) in malignant, dysplastic, nondysplastic and normal oral epithelium by nested polymerase chain reaction, immunohistochemistry and transitional electron microscopy in patients of northern Greece. *Oral Oncol.* 50, 840–847 (2014).
27. Iwasaka, T. et al. ‘Hit and run’ oncogenesis by human papillomavirus type 18 DNA. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 71, 219–223 (1992).
28. Syrjänen, S. The role of human papillomavirus infection in head and neck cancers. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO21 Suppl* 7, vii243-245 (2010).

Correspondencia a/Corresponding to:

Od. Gerardo Gilligan

Universidad Nacional de Córdoba Facultad de Odontología,
Departamento de Patología Bucal. Cátedra de Estomatología “A”

Haya de la Torres s/n, Ciudad Universitaria, 5000,

Córdoba, Argentina.

Correo electrónico/E-mail: ggilligan@unc.edu.ar

Tabla 1. Descripción de los casos estudiados

Caso	Edad	Sexo	Localización	Hábitos	Estimación tabaco	Alcohol	Motivo de consulta	Presentación Clínica	IMCO asociada	Mucosa adyacente	Coilocitosis	Displasia Epitelial	Genotipo de HPV	L	P	Estadío
1	75	F	Reborde alveolar inferior	Alcohol y tabaco	134320	Social	Aspereza al tacto lingual	Placa blanca con tendencia a la verrugosidad	Si (Prótesis con ataches quebrados)	Normal	Si	Moderada	Alto Riesgo	1	1	Estadio III
2	78	F	Borde de lengua izquierdo	-	-	-	Sensación de ardor en la zona	Mancha blanca difusa de superficie brillante con áreas de placa	Si (Prótesis desadaptada e interposición lingual)	Aspecto blanquecino. Carcinoma Infiltrante cercano a la zona	Si	Severa	Bajo Riesgo	3	1	Estadio IV
3	53	F	Paladar Blando	Tabaco	119720	-	Aumento de volumen	Placa blanca bien delimitada	NO	Normal.	Si	Leve	Alto y bajo riesgo	1	1	Estadio III
										Condiloma acumulado cercano a la zona						
4	52	M	Borde de lengua izquierdo	Tabaco, alcohol	319375	Social	Aumento de volumen	Mancha blanca difusa de superficie brillante	Si (restos radiculares con superficie filosa y deglución atípica)	Blanquecina	Si	Moderada	Bajo Riesgo	1	1	Estadio III
5	66	F	Borde de lengua derecho	-	-	-	Aumento de volumen	Placa blanca extensa con áreas más opacas y otras más brillantes de límites difusos	Si (Prótesis desadaptada e interposición lingual)	Blanquecina	Si	Moderada	Bajo Riesgo	2	1	Estadio III
6	47	M	Borde de lengua derecho	Alcohol y tabaco	175200	Social	-	Placa blanca difusa brillante	Si (diastema y resto radicular que durante la deglución genera impronta en borde de lengua)	Normal	Si	Leve	Bajo Riesgo	1	1	Estadio III
7	60	F	Borde de lengua izquierdo	Alcohol y tabaco	109500	Social	Sensación de ardor en la zona	Mancha blanca brillante con zonas eritroplásicas	Si (presencia de pernos sin rehabilitación protética e interposición lingual)	Eritroplásica	Si	Severa	Alto Riesgo	2	1	Estadio III
8	59	M	Borde de lengua izquierdo	Alcohol y tabaco	71175	-	-	Mancha blanca extensa con áreas con tendencia a la queratosis	Si (presencia de elementos filosos y hábitos parafuncionales)	Blanquecina	Si	Moderada	Alto Riesgo	3	1	Estadio IV
9	77	F	Borde de lengua izquierdo	Tabaco	110960	-	-	Placa blanca difusa brillante	Si (Prótesis desadaptada e interposición lingual)	Normal	Si	Moderada	Alto Riesgo	2	1	Estadio III