
VIRUS DEL PAPILOMA Y SU REPERCUSION ORAL

J. López López*, X. Roselló Llabrés*, K. Caelles Amat**

RESUMO: Apresenta-se um estudo de revisão sobre o vírus do papiloma humano, focando a sua estrutura, classificação, métodos de identificação e conhecimentos actuais sobre os mecanismos patogénicos. Finalmente comentam-se as entidades clínicas orais relacionadas com este vírus, revendo os conhecimentos actuais sobre a responsabilidade do vírus do papiloma em cada uma destas entidades. Está demonstrada a sua relação com as verrugas, condilomas acuminados e com a hiperplasia epitelial focal. Existe uma relação duvidosa com o papiloma. Parece também haver falta de estudos mais alargados para poder chegar à conclusão da relação deste vírus com as: leucoplasia, carcinoma oral, queratoacantoma, liquen plano oral e leucoplasia pilosa.

Palavras-chave: Vírus do papiloma humano, Patologia oral, Cavidade oral, Verruga, Papiloma.

SUMMARY: We are presenting a revision study about the human papilloma virus, presenting its structure, classification, identification methods and actual knowledge about its pathogeny. Then we are presenting oral pathologies in relation with it, revising the present knowledge the importance of the papilloma virus in every one of them. Its relation with warts, condyloma acuminatum, focal epithelial hyperplasia is demonstrated; but there are some doubts with papilloma. More extensive studies are necessary to obtain a conclusion in the case of oral leukoplakia, carcinoma, keratoacanthoma, oral lichen planus and hairy leukoplakia.

Key-words: Human papillomavirns, Oral pathology, Oral cavity, Verrucae, Papilloma

López JL e Col. Virus del papiloma y su repercusion oral. Rev. Port. de Est. e Cir. Maxilofac. 1995; Vol. 36 (1):39-50

INTRODUCCIÓN:

El virus del papiloma pertenece al género de los Papilomavirus que junto con el género de los Miopapovavirus forma la familia de los Papoviridae. Algunos estudios recientes ponen en duda esta clasificación (1). Todos los virus de esta familia poseen ADN bicatenario circular, una cápsula

de 72 capsómeros, simetría icosaédrica y no presentan envoltura (2) (Figura 1) (3).

REFERENCIA HISTÓRICA:

Fue Richard Shope en 1933 quién descubrió el primer papilomavirus (PV en adelante) al implicarlo en la papilomatosis cutánea del conejo de indias (4).

Posteriormente, ya en los años 70, pudieron clonarse en bacterias genes de PV (5) y durante la década de los 80 se realizaron numerosos ensayos de transformación in vitro utilizando como prototipo el papilomavirus bovino tipo 1.

Unidad de Medicina Bucal. Facultad de Odontología. Universidad de Barcelona. Feixa llarga. S/N. Hospital de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat.

* Profesores Asociados de la Unidad de Medicina Bucal de la Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona.

** Odontologa con ejercicio privado.

VIRUS DEL PAPILOMA Y SU REPERCUSION ORAL

Tipo de ácido nucléico	Simetría de la cápside	Virión cubierto o desnudo	Sensibilidad al éter	Nº de capsómeros	Tamaño de la partícula viral (nm)*	Peso molecular del ácido nucléico en el virión (x 10 ⁶)	Tipo físico de ácido nucléico	Nº de genes (Aprox)	Familia de virus
ADN	Icosaédrica	Desnudo	Resistente	32	18 - 26	1.5 - 1.8	TU**	7	Parvoviridae
				72	45 - 55	2.4 - 5	TD*** circular	10	Papoviridae
				252	70 - 90	20-30	TD	50	Adenoviridae
	Compleja	Capas complejas	Resistente**		230 x 300	160	TD	400	Poxviridae
ARN	Icosaédrica	Desnudo	Resistente	32	20 - 30	2 - 2.8	TU	12	Picornaviridae
				?	60 - 80	12 - 15	TD segmentada	40	Reoviridae
		Cubierto	Sensible	32	40 - 70	3 - 4	TU	15	Togaviridae
	Desconocida o compleja	Cubierto	Sensible		50 - 300	3 - 5	TU segmentada	15	Arenaviridae
					80 - 130	9	TU	30	Coronaviridae
					100	50 - 10	TU segmentada	50	Retroviridae
	Helicoidal	Cubierto	Sensible		90 - 100	7	TU segmentada	15	Bunyaviridae
					80 - 120	4	TU segmentada	15	Orthomyxoviridae
					150 - 300	6 - 8	TU	30	Paramyxoviridae
					75 x 75	3 - 4	TU	20	Rhabdoviridae

* Diámetro o diámetro X longitud.

+ El virus desnudo, es decir, la nucleocápside, es de 100nm de diámetro; el virión cubierto varía hasta 200nm.

++ El género Orthopoxvirus que incluye a los ya mejor estudiados poxvirus, por ejemplo, vacciniola, alsatrim, ectromelia, viruela del conejo, viruela del mono, es resistente al éter. Se ha encontrado que algunos poxvirus que pertenecen a otros géneros son sensibles al éter.

? Los reovirus contienen una cápside exterior y una interna. La cápside interior contiene 32 capsómeros, pero el número sobre la cápside exterior no ha sido definitivamente establecido. Se ha sugerido un total de 92 capsómeros.

** TU = Tira única.

*** TD = Tira doble.

Fig. 1 — Cuadro de clasificación. Tomado de Jawetz, E., pag. 345 (3).

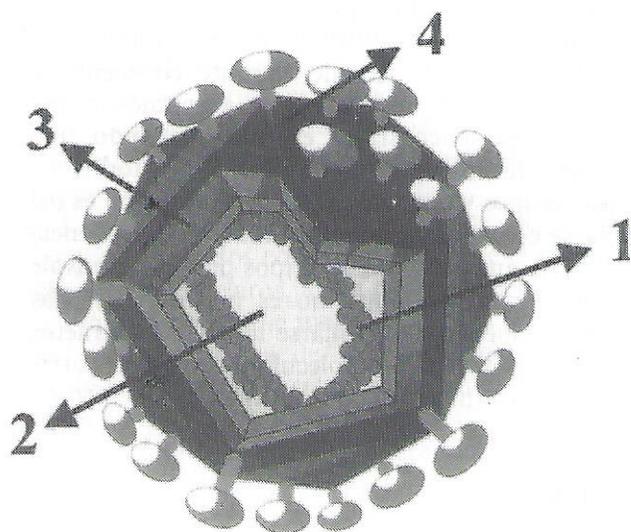
ESTRUCTURA:

El virión del PV presenta una configuración icosaédrica con un envoltorio proteico o cápside de 55 nm que envuelve una única molécula espiralada de ADN de doble cadena (2,3), con un peso molecular de 5 millones de daltons y aspecto esférico a la observación mediante microscopio electrónico (Figura 2) (3).

Carecen de envoltorio lipoproteico externo y la

cápside que tiene 32 capsómeros consta de dos proteínas estructurales reconocidas; la más pesada con un peso de 55 millones de daltons representa el 80% y la más ligera representa el 20% y pesa 70 mil daltons (5).

Debido a que carecen de envoltorio lipoproteico no son desactivados por agentes de tipo deshidratantes como el éter. Si bien pueden permanecer años almacenados en gliceról a temperatura ambiente, al someterlos a detergentes o a tempe-



- 1. Capsómero
- 2. Núcleo
- 3. Cápside
- 4. Envoltura
- 2+3. Nucleocápside

Fig. 2 — Diagrama esquemático que ilustra los componentes de una partícula de virus o virión. Tomado de Jawetz, E., pag 383 (modificado (3).

raturas superiores de 55°C pierden su capacidad infecciosa (5,6).

CLASIFICACIÓN:

Los PV han sido reconocidos en diversas especies animales pudiéndose clasificar en función de la especie a la que infectan, es decir, son especie-específicos (7). Dentro de los PV humanos (PVH en adelante), gracias a las técnicas modernas de identificación, ha sido posible clasificar una gran variedad de tipos, hasta 60 en los últimos estudios (8,9,10). Si realizamos una clasificación de los tipos en función de su semejanza genética obtenemos la tabla de la Figura 3 que los agrupa en 11 apartados (7).

MÉTODO DE IDENTIFICACIÓN Y CLASIFICACIÓN:

Para determinar o no la presencia de PVH en una determinada lesión, Scully (11) establece cuatro mecanismos: microscopía óptica, microscopía

Grupo	Tipos	Localización y características de las lesiones
A	1	Piel; principalmente verrugas plantares
B	2, 27, 29, 57, 3, 10, 28	Piel; verrugas plantares y vulgares
C	4	Piel; verrugas vulgares
D	5, 8, 12, 14, 19, 23, 25, 36, 46, 49, 9, 15, 17, 37, 38, 24	Piel; la mayoría aislados de pacientes con Epidermodisplasia Verruciforme
E	6, 11, 13, 44, 45	Tracto genital (6, 11, 44, 45) y cavidad oral (13)
F	7, 40	Piel; verrugas vulgares
G	16, 31	Tracto genital
H	18, 32, 42, 45	Tracto genital (18, 42, 45) y cavidad oral (32)
I	26, 51	Piel
J	30, 53	Laringe
K	33,52	Tracto genital

Fig. 3 — Cuadro que clasifica los tipos de Papiloma-virus conocidos en 11 grupos atendiendo al grado de semejanza genética. Tomado de Shah, K.V., pag. 1653 (7).

electrónica, técnicas de inmunoensayo y técnicas de hibridación.

a) *Microscopia óptica*: Estudiando muestras mediante esta técnica, la presencia de PVH ocasiona una proliferación epitelial caracterizada por gránulos de queratohialina de gran tamaño en el citoplasma de las células del estrato granuloso (12,13). También se presenta acantosis, en ocasiones hiperqueratosis y/o papilomatosis (11,14). También puede apreciarse coilocitosis (células con vacuolización, núcleo picnótico y halo perinuclear) (11).

b) *Microscopia electrónica*: La presencia de inclusiones basófilas intranucleares abundantes y agrupadas en forma paracristalina, situadas en el estrato granuloso, se correlaciona con la existencia de partículas de PV mediante M.E. (12,13,15).

La replicación del ADN viral suele comenzar en el estrato espinoso, pero dado que la maduración viral parece depender de factores relacionados con la diferenciación de los queratinocitos, las partículas virales debidas a acúmulos capsulares sólo pueden ser detectados en el estrato granuloso y córneo (16).

c) *Pruebas inmunohistoquímicas*: Debido a la capacidad antigénica de las proteínas estructurales del virus es posible, mediante técnicas inmunohistoquímicas, detectar la presencia de PV en la muestra de tejidos (11). Si antes hemos comentado que la maduración viral se produce en las capas superficiales del epitelio, esta técnica igual que los casos anteriores, detectará antígenos sobre todo en los núcleos de las células de las capas superficiales del epitelio (17,18,19,20).

Estos antígenos pueden no expresarse en la muestra o bien porque la partícula viral se encuentre en diferentes estados de replicación, porque haya pocas proteínas (21,22) o bien porque haya existido anulación antigénica durante la manipulación biopsica (19).

Las técnicas empleadas son variadas, siendo más frecuentes, técnicas de inmunofluorescencia (12) y más recientemente se ha empleado el método PAP (peroxidasa-antiperoxidasa) (14,16,23).

d) *Hidridación molecular*: Las modernas técnicas de hibridación de ADN son las únicas que permiten determinar los diferentes tipos de PV. Es la disponibilidad actual de estas pruebas para la especificidad de los tipos de ADN de las cepas ya conocidas que permite, mediante técnicas de clonación, determinar el tipo de PVH que se encuentra en una muestra concreta.

Si bien es cierto que el grado de reacción cruzada es alto, la posibilidad de manipular las condiciones de procesado permite conseguir la identificación de los serotipos, aceptándose que un serotipo encontrado es nuevo cuando una muestra hibridiza en menos del 50% a todos los otros grupos ya conocidos. Si la hibridación es del 50% se considera que la identidad en la secuencia de ADN entre los dos serotipos de virus equivale al 90% y por lo tanto no es nuevo (6,11). Las técnicas pueden desarrollarse tanto con extractos tisulares (hibridación molecular) como con cortes histológicos (hibridación in situ) (8,9,20).

PATOGÉNESIS:

Actualmente sabemos que los PV poseen una alta especificidad de especie, de forma que los PVH infectan solo al hombre (7,19). Igualmente estudios histológicos han determinado que poseen un alto tropismo celular, afectando sólo a la superficie epitelial de la piel y de las mucosas (24).

A pesar de que en algunas especies animales los PV pueden ocasionar patologías diferentes como fibropapilomas (ganado vacuno) o fibromas (cierros) (PVB-1 y PVB-2 respectivamente), las partículas virales y los antígenos se localizan solo en el epitelio (25).

La infección, probablemente, ocurre como resultado de la exposición de las células basales a partículas virales después de traumas menores sobre el epitelio. Estos virus estimulan la proliferación de la capa basal y se inicia la lesión. Si bien la replicación del ADN comienza en la capa basal, sólo los primeros genes pueden ser encontrados en esta capa; parece ser que la diferenciación celular y la queratinización del epitelio es necesaria para permitir la replicación completa del ADN y la síntesis de la cápside (7). Es por esta razón que las partículas virales completas y los antígenos capsulares sólo son detectados en las capas superficiales del epitelio (7,17,18,19).

Los PV se multiplican sólo en el núcleo, no pudiendo encontrar partículas o antígenos en el citoplasma a no ser que la célula presente rotura de la membrana nuclear. Esta infección viral ocasiona unas modificaciones nucleares, no siempre visibles al microscopio, (alargamiento, hiperchromatismo, degeneración y picnosis) no interfiriendo, aparentemente, en la duplicación celular y

provocando los cambios citoplasmáticos que hemos comentado previamente al hablar de la microscopia óptica. Estos cambios morfológicos apreciables en los cortes histológicos son de importancia diagnóstica dado que las partículas virales y los antígenos solo son detectados en una pequeña proporción de las células afectadas.

Los cofactores que inducen a que ciertos PV estén relacionados con el fenómeno de la carcinogénesis no son claros, tanto por el desconocimiento real del papel que juega el genoma viral como por la coincidencia de múltiples factores en el proceso de malignización (26,27). Lo que si parece claro es que sólo algunos tipos de PV poseen capacidad oncogénica (7) (Figura 4).

desde hace años se le reconoce un origen viral (19,43) a pesar de que otros autores continúan hablando de dos tipos de verrugas, la seborreica y la viral (44). Tanto estudios en animales como en el hombre han permitido implicar directamente en su patogenia al PV y más concretamente en el caso del hombre el PVH-2 (31,45,46,47).

Si consideramos las manifestaciones orales de las verrugas planas siempre se han descrito asociadas a la epidermoplastia verruciforme (48). Esta lesión presenta un aspecto clínico de pápulas superficiales frecuentes múltiples y de localización predominante en la piel de la cara y de las manos (6). Cuando la lesión se encuentra en la cavidad oral los PVH implicados son el PVH-3 y PVH-10

Especies	Cáncer	Tipo viral predominante	Cofactores
Humana	Carcinoma de piel en pacientes con EV	VPH - 5, 8	Luz solar, defecto genético
	Cánceres del tracto genital inferior	VPH - 16, 18, 31, 33	No conocidos
	Malignización de papilomas respiratorios	VPH - 6, 11	Radiación X
Ganado vacuno	Carcinomas del tracto digestivo	VPB - 4	Consumo de hefechos
	Carcinomas cutáneos y oftálmicos	No caracterizado	Luz solar
Ovejas	Carcinoma cutáneo	No caracterizado	Luz solar
Conejo de cola blanca	Carcinoma cutáneo	Virus del papiloma del conejo de cola blanca	No conocido

Fig. 4 — Cuadro que muestra los carcinomas comunmente relacionados con el virus del papiloma. Tomado de Shah, K.V., pag. 1655 (7).

LESIONES ORALES ASOCIADAS CON EL PV

Ya en los años 30, el PV fue demostrado como causa del papiloma en perros y conejos (28,29). El PVH ha sido implicado en lesiones papilomatosas tanto en la piel como en las mucosas; en la cavidad oral, estas lesiones son: las verrugas (18,30, 31) y papilomas múltiples (18,30,32), el condiloma acuminado (18,30) y la hiperplasia epitelial focal (30). También se les ha relacionado con carcinomas, tanto en humanos (33,34,35) como en especies animales (34,36,37); así como lesiones leucoplásicas (38,39) liquen plano (40) y queratoacantoma (41,42) (Figura 5).

a) Verrugas

La verruga vulgar se describe como una lesión papilomatosa, sésil, exofítica y circunscrita (6) y

PATOLOGIAS ORALES RELACIONAAS CON LOS PAPILOMAVIRUS

- Verrugas
- Condiloma acuminado
- Papiloma
- Hiperplasia epitelial focal
- Carcinoma bucal
- Leucoplasia
- Leucoplasia vellosa
- Queratoacantoma
- Liquen plano oral

Fig. 5 — Relación de las patologías orales que clasicamente se han relacionado con el virus del papiloma humano.

y en menor medida el 14,15,21; no obstante no hemos de olvidar que los estudios se han realizado predominantemente em pacientes afectos de epi-

dermoplasia verruciforme con lesiones orales asociadas (48,49).

b) Condiloma acuminado

El condiloma acuminado o verruga venérea (6) es una lesión que se presenta sobre todo en zonas húmedas y de pliegues cutáneos (50) y de manera especial en la región anogenital, pero también puede presentarse en el labio (51,52). Si bien los primeros casos orales publicados datan de la década de los sesenta (50), ha habido un ascenso marcado desde entonces, hasta el punto de que hoy es considerada una forma frecuente de verruga oral, este aumento podría estar relacionado con las variaciones sucedidas en las prácticas sexuales de los últimos años (53).

Clínicamente acostumbra a presentarse como una lesión única o múltiple agrupada en forma de racimo, puede tener pedículo o base amplia (8,44,54) (Figura 6).

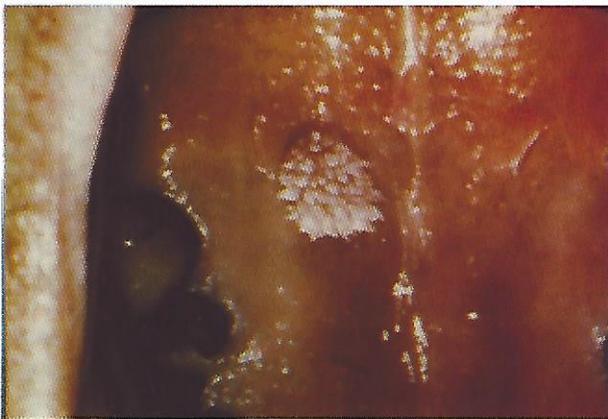


Fig. 6 — Condiloma acuminado en el paladar.

Inclusiones intranucleares de 45X52 nm de diámetro han sido detectadas mediante el M.E. en algunos casos (47), habiéndose detectado también antígenos de PV tanto en lesiones animales como en los humanos (38,45,46). Los PVH implicados son el PVH-6 y PVH-11, siendo el tipo 11 el más encontrado en los casos de condiloma acuminado oral (49,55), solo en algunos casos se ha detectado el PVH-2 (55) y el PVH-16 (56).

c) Hiperplasia epitelial focal

Es una entidad clínica que se presenta sólo en la cavidad oral y que se conoce también como enfermedad de Heck. Es una afección familiar, rara y benigna, sin predisposición sexual que se manifiesta en forma de elevaciones papulares múltiples, circunscritas, sésiles y de consistencia blanca (11,57).

Esta lesión se presenta predominantemente en esquimales e indios americanos (57,58) y sobre todo en Venezuela y Groenlandia (57). A pesar de lo comentado existen algunos casos descritos en otras latitudes (59). También se ha descrito en conejos y chimpancés (60,61).

Esta patología no cursa con sintomatología y si bien en ocasiones remite espontáneamente no requiere ningún tipo de tratamiento (58).

Diversos autores han detectado mediante estudios con microscopía electrónica partículas semejantes a las del PV en algunos casos (62). Mediante técnicas de hibridación los tipos más implicados han sido el PVH-13 y PVH-32 (63), aunque algunos autores implican otros diferentes (56,63). No obstante no hemos de olvidar la peculiar distribución de la enfermedad, situación que hace pensar en factores genéticos como responsables etiopatogénicos.

d) Papilomas

Son tumores epiteliales benignos que afectan al hombre y a otras especies (64,65), existe una marcada confusión respecto a su denominación, muchos autores los incluyen dentro del concepto de verrugas y condilomas (14,66) (Figura 7).



Fig. 7 — Papiloma en el paladar.

Clínicamente no tienen preferencia por ninguna edad, pero son algo más frecuentes en el varón blanco; la localización más común en la cavidad oral es el paladar y los labios; se presenta a modo de lesión exofítica y pediculada, suele ser blanca y queratósica o bien del color de la mucosa y no suele pasar de 1 cm (66). Sólo ocasionalmente se pueden encontrar en forma múltiple.

La etiología viral del proceso en animales ha podido ser comprobada desde hace años (28,67,68), en cambio en el hombre, si bien se ha sugerido este origen, inculcando los tipos HPV-6, 11 y 16 (69,70,71), la mayor parte de los estudios ofrecen resultados muy insatisfactorios (18,22,31,72). En los estudios de resultados afines es difícil observar una correcta discriminación de las lesiones descritas, confundiendo muchas veces condilomas, verrugas y papilomas (14,22).

e) Leucoplasia

Etimológicamente significa placa o mancha blanca que se aprecia en la superficie de una mucosa (73), (Figura 8 y 9). Es una entidad que se presenta



Fig. 8 — Leucoplasia de mucosa yugal en un paciente no fumador.

preferentemente en la edad adulta y con una mayor presencia en varones (73). Bascones (74) afirma que la localización más frecuente es la zona retrocomisural, pero para otros autores es más corriente la localización en la lengua y suelo de la boca (75).

Desde el punto de vista etiopatogénico se acep-



Fig. 9 — Leucoplasia oral en un paciente fumador de 20 cigarrillos diarios.

ta que es una entidad multifactorial en la que se han barajado factores infecciosos, vitamínicos, inmunológicos y factores locales como el tabaco, alcohol y traumatismos (74,75,76).

En los últimos años se han detectado antígenos y partículas virales en algunas lesiones leucoplásicas, pero se desconoce el papel real de los mismos (38,77), también se han detectado manifestaciones microscópicas relacionadas con el PVH (38,78). Los tipos más frecuentemente implicados han sido el PVH-11,6 y 2 (39,79).

f) Leucoplasia vellosa

La leucoplasia vellosa es una lesión blanca que se presenta, sobre todo en los bordes de la lengua a modo de arrugas o digitaciones de aspecto piloso. Puede confundirse con una candidiasis, liquen plano u otro tipo de leucoplasia (80) (Figura 10).

Esta lesión puede presentarse en todos los individuos inmunodeprimidos pero se aprecia sobre todo en pacientes homosexuales con VIH+ (80). En el estudio inmunohistológico de estas lesiones se han demostrado partículas virales compatibles con el virus de herpes, HPV (81,82,83) y virus de Epstein Bar (82,83), así como diferentes tipos antígenicos, parece ser que es el virus de Epstein Bar, que fue detectado por primera vez en 1984, el que tiene una implicación directa con esta patología (82,83,84,85).



Fig. 10 — Lesión del borde lateral de la lengua en un paciente afecto de enfermedad de SIDA. Leucoplasia vellosa. (Cortesía del Dr. Enric Jane).

g) Carcinoma bucal

El carcinoma epidermoide o epiteloma espinocelular o carcinoma de células escamosas es el carcinoma más frecuente en la cavidad bucal (86) (Figura 11).



Fig. 11 — Lesión en zona edéntula, de varios meses de evolución, que la anatomía patológica identificó como carcinoma.

Es un neoplasia que se presenta sobre todo en las últimas décadas de la vida (75) y que suele iniciarse en forma de erosión, que con el paso del tiempo se ulcera, necrosa, indura e infiltra (74), aunque puede cursar con otras formas iniciales de mayor o menor agresividad.

Una forma clínica inicialmente menos agresiva es el carcinoma verrucoso. Ackerman lo definió en su inicio como una entidad diferenciada (75), pero hoy se acepta que es un tipo de carcinoma espinocelular con ciertos rasgos clínicos y anatómopatológicos peculiares (73).

En la etiopatogénia del carcinoma bucal influyen variados factores de riesgo actualmente reconocidos (87) pero recientemente ha aumentado la atención hacia la posibilidad de una implicación viral (88,89), mencionándose el virus del herpes simple, el adenovirus, el retrovirus y el PVH (88).

En el estudio que nos ocupa, en varios trabajos se ha detectado por métodos histoquímicos antígenos de PVH (72) y mediante técnicas de hibridación de ADN los PVH más implicados han sido los tipos 2, 6 y 16 (90,91,92), pero también existen otros estudios que no detectan relación con el PVH (21,93). Así pues, a pesar de que existen datos poco concluyentes sobre el tema, parece ser que la influencia de los PVH u otros virus, en unión de los otros factores, juegan un papel importante en el fenómeno carcinogénico (27,88,94).

En el caso del carcinoma verrucoso hay pocos estudios bucales pero datos en relación con el PVH han sido descritos en carcinomas verrucosos tanto laríngeos como anogenitales (77).

h) Queratoacantoma

Es un tumor epitelial benigno único o multifocal, (54) que se presenta sobre todo en brazos y cara y en ocasiones en los labios (73). Es una lesión de rápida proliferación que ocasionalmente remite espontáneamente (52,54).

Son varios los autores que achacan una etiología viral a esta lesión (41), habiéndose detectado indicios de PVH en varios casos (41,42). No hemos podido encontrar artículos que hablen de ellos en lesiones bucales aunque sí en otras localizaciones (41). Los serotipos implicados en las lesiones cutáneas han sido el PVH-37 y 25 (18,42).

i) Liquen plano

El liquen plano es una afección cutánea frecuente que hasta en un 50% de los casos se encuentra en la boca, siendo las lesiones orales con frecuencia previas a la aparición cutánea y en

múltiples casos únicas (Figura 12).

Esta entidad tiene varias presentaciones clínicas, siendo la forma erosiva la más resistente a la curación y la que más comúnmente se relaciona con aspectos de premalignidad (40,95).

En su etiopatogénia se han barajado múltiples factores, entre ellos los virus y más concretamente los PVH (40,69,93). Los tipos virales que más se han implicado son el PVH-6, 11 y 16 (11,40), no obstante hacen falta estudios más exhaustivos al respecto (40).



Fig. 12 — Liquen plano oral erosivo.

CONCLUSIÓN:

El virus del papiloma se ha relacionado desde hace años con diferentes entidades clínicas que se manifiestan en la cavidad bucal. Actualmente con las modernas técnicas de hibridación se han podido detectar más de 60 tipos diferentes, número que se modifica constantemente (96). En el caso de las verrugas, condilomas acuminados e hiperplasia epitelial focal la relación con el VPH es clara. Con el papiloma tiene una relación causal dudosa, siendo necesarios más estudios en los que se haga una clasificación precisa inicial de las lesiones. En el caso de la leucoplasia, el carcinoma bucal, el queratoacantoma y el liquen plano oral parece no existir una relación directa pero hacen falta estudios más amplios. En el caso particular de la leucoplasia vellosa, si bien se encuentran frecuentemente partículas relacionadas con este virus, hoy se acepta como responsable de la enfermedad el virus de Epstein Bar.

BIBLIOGRAFIA

1. BROKER, T.R.; BOTCHMAN, M.: Papillomaviruses: retrospective and prospective. *Cancer Pharmacol.* 1986; 4: 17-36.
2. PFISTER, H.; KRUBKE, J.; DIETRICH, W.; IFTNER, T.; FUCHS, P.G.: Classification of the papillomaviruses mapping the genome. *Ciba Found Symp.* 1986; 120:3-85.
3. JAWETZ, E.; MELNICK, J.L.; ADELBERG, E.A.: Manual de microbiología médica, 7.ª ed. Mexico DF: El manual moderno, 1977. pag. 343-545.
4. SHOPE, R.: Infectious papillomatosis of rabbits. *J. Exp. Med.* 1993; 58: 607-624.
5. HOWLEY, P.M.: Papillomaviridae and their replication. En Fields, B.N.; Knipe, D.M. *Virology.* New York, 2.ª ed. Raven Press, 1990, vol. II; 1625-1650.
6. LOWY, R.D.; ANDROPHY, E.J.: Verrugas. En Fitzpatrick, T.B.; Eisen, A.Z.; Wolff, K.; Fiedberg, I.N.; Austen, K.F. *Dermatología en medicina general*, 3.ª ed. Buenos Aires: Panamericana, 1988; 2611-2620.
7. SHAH, K.V.; HOWLEY, P.M.: Papillomaviruses (chapter 59). En Fields, B.N.; Knipe, D.M. *Virology.* New York, 2.ª ed.: Raven Press, 1990, vol. II; 1651-1676.
8. KELLOSKOSKI, J.R.; SYRJANEN, S.M.; CHANG, F.; YLISKOSKI, M.; SYRJANEN, K.J.: Southern blot hybridization and PCR in detection of oral human papillomavirus infections in women with genital HPV infections. *J. Oral. Pathol. Med.* 1992; 21:459-464.
9. MILLER, C.S.; ZEUSS, M.S.; WHITE, D.K.: In situ detection of HPV DNA in oral mucosal lesions. A comparison of two hybridization kits. *J. Oral. Pathol. Med.* 1991; 20:403-408.
10. CHANG, F.; SYRJANEN, S.; KELLOKOSKI, J.; YLISKOSKI, M.; SYRJANEN, K.: Human papillomavirus infections and their associations with oral disease. *J. Oral. Pathol. Med.* 1991; 20:305-317.
11. SCULLY, C.; PRIME, S.; MAITLAND, N.: Papillomaviruses: Their possible role in oral disease. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1985; 60:166-174.
12. LUTZNER, K.; KUFFER, R.; BLANCHET-BARDON, C.; CROISSANT, O.: Different papillomaviruses as the causes of oral warts. *Arch. Dermatol.* 1982; 118:393-399.
13. WYSOKI, G.P.; HARDIE, J.: Ultrastructural studies of intraoral verruca vulgaris. *Oral Surg.* 1979; 47:58-62.
14. SEOANE LESTÓN, J.M.; LÓPEZ SÁNCHEZ, M.; SANTOS AGUADO, A.; VARELA GARCÍA, L.; ROMERO MÉNDEZ, A.; GÓMEZ ESPERZA, G.: Detección de antígenos de papillomavirus humano (HPV) en lesiones papilomatosas del paladar. *Avanc. en Odontostomat.* 1989; 5:279-282.
15. The human papillomaviruses (editorial). *Arch. Dermatol.* 1983; 19:631-635.

16. GOGUSEV, J.; LESEC, G.; GOGUSEV, P.; MOUDIE, J.Y.; PEYROT, J.; JOUERDE, J.: Virus papilloma: Antígenos específicos de grupo au sein de lésions des nuqueuses buccales. *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofc.* 1986; 1:144-24.
17. EVERSOLE, L.R.: Clinical outline oral pathology diagnosis and treatment. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A. 1983; 138.
18. JENSEN, A.B.; LANCASTER, W.G.; HARTMANN, D.P.; SHAFFER, JR. E.L.: Frequency and distribution of papillomavirus structural antigens in verrucae, multiple papillomas and condyloma of the oral cavity. *Am. J. Pathol.* 1982; 107:212-218.
19. ADLER-STORH, K.; NEWLAND, J.R.; TESSIN, B.A.; YENDAL, W.A., SHILLITOL, E.J.: Identificación of human papillomavirus types in oral verruca vulgaris. *J. Oral Pathol.* 1986; 15:230-233.
20. ZEUSS, M.S.; MILLER, C.S.; WHITE, D.K.: In situ hybridization analysis of human papillomavirus DNA in oral mucosal lesions. *O. Surg. O. Med. O. Pathol.* 1991; 71:714-720.
21. JAI, Y.T.; TOTO, P.D.: Detection of human papova virus antigen in oral papillary lesions. *Oral Surg.* 1984; 5:702-705.
22. ANNEROTH, G.; ANIKO, M.; ROMANDER, H.: Oral condyloma acuminatum. A lighth and electron microscopic study. *Int. J. Oral Surg.* 1982; 11:260-26.
23. TSUCHIYA, H.; TOMITA, Y.; SRIRASAWA, H.; TANZAWA, H.; SOTO, K.; SIMUZA, B.: Detection of human papillomavirus in headand neck tumors with DNA hybridization and immunohistochemical analysis. *O. Surg. Oral Med. Oral. Pathol.* 1991; 71:721-725.
24. KREIDER, J.W.; HOWETT, M.K.; STOLER, M.H.; ZAINO, R.J.; WELSH, P.: Susceptibility of various human tissues to transformation in vivo with human papillomavirus type 11. *Int. J. Cancer.* 1987; 39:459-465.
25. LANCASTER, W.; OLSON, C.: Animal papillomaviruses. *Microbiol. Rev.* 1982; 56:191-207.
25. KREIDER, J.W.; HOWETT, M.K.; STOLER, M.H.; ZAINO, R.J.; WELSH, P.: Susceptibility of various human tissues to transformation in vivo with human papillomavirus type 11. *Int. J. Cancer.* 1987; 39:459-465.
26. CAMPO, M.S.; MOAR, M.H.; SARTIRANA, M.L.; KENNEDY, I.M.; JARRETT, W.F.H.: The presence of bovine papillomavirus type 4 DNA is not required for the progresion to, or the maintenance of, the malignant state in cancers of the alimentary canal in cattle. *EMBO. J.* 1985; 4:1819-1825.
27. GONZALEZ MOLES, M.A.; RUIZ AVILA, I.; URQUIA, M.; NOGALES, F.; CEBALLOS, A.: Papilomavirus humano y carcinoma escamoso. Revisión bibliográfica. *Avances en odontostomatologia.* 1992. 8 (6):361-373.
28. DE MONBRUN, W.A.; GOODPASTURE, E.W.: Infections oral papullomatosis of dogs. *Am. J. Pathol.* 1932; 8:43-55.
29. PARSONS, R.J.; KIDD, J.G.: A virus-caused oral pailomatosis in rabbits. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1936; 35:441-443.
30. PRAETORIUS-CLAUSEN, F.: Rare oral disorders: molluscum contagiosum, localized keratoacanthoma, verrucae, condyloma acuminatum and focal epithelial hyperplasia. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1972; 34:604-618.
31. PREMOLÉ-DE-PERCOCE, G.; GALINDO, I.; RAMIREZ, J.L.; PERRONE, M.; RIVERA, H.: Detection of human papillomavirus-related oral verruca vulgaris among Venezuelans. *J. Oral Pathol. Med.* 1993; 22:113-116.
32. JENSEN A.B.; LINK, C.C.; LANCASTER, W.D.: Papillomavirus etiology of oral cavity papillomas. En Hook, J.; Jordan G. (editores): *Viral infections in oral medicine.* New York 1982. Elsevier Science Publishing Company, 133-146.
33. SYRJANEN, K.; SYRJANEN, S.; LMAMBERG, M.; PYRHOHEN, S.; JUHANI, N.: Morphological and immunohistochemical evidencesuggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell. *Int. J. Oral Surg.* 1983; 12:418-424.
34. LIND, P.D.; SYRJANEN, S.M.; SYRJANEN, K.J.; KOPPANG, H.S.: Local immunoreactivity and human papillomavirus (HPV) in oral precancer and cancer lesions. *Scand. J. Dent. Res.* 1986; 94:419-426.
35. WOODS, K.V.; SHILLITOE, E.J.; SPITZ, M.R.; SCHANTZ, S.P.; ADLER-Storh, K.: Analysis of human papillomavirus DNA in oral squamous cell carcinomas. *J. Oral Pathol. Med.* 1993; 22:101-108.
36. BRANDSMA, J.; ABRAMSON, A.L.: Association of papillomavirus with cancers of the head and neck. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1989.
37. KASHIMA, H.; KUTCHER, M.; KESSIS, T.; LEVIN, L.S.; DE VILLIERS, E.M.; SHAH, K.: Human papillomavirus (HPV) in oral cavity lesions. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1989.
38. LONING, T.; REICHART, P.; STAQUET, M.J., BECKER, J.; THIVOLET, J.: Ocurrance of papillomavirus structural antigens in oral papillomas and leukoplakias. *Oral Pathol.* 1984; 13:155-165.
39. YOUNG, S.K.; MIN, K.W.: In situ DNA hybridisation analysis of oral papillomas, leukoplakias, and carcinomas for human papillomavirus. *O. Surg. O. Med. O. Pathol.* 1991; 71:726-729.
40. JONTELL, M.; WATTS, S.; WALLSTROM, M.; LEVIN, L.; SLOBERG, K.: Human papillomavirus in erosive lichen planus. *J. Oral. Pathol. Med.* 1990; 19: 273-277.
41. GASSENMAIER, A.; PFISTER, H.; HORSTEIN, O.P.: Human papillomavirus 25-related DNA in a solitary keratoacanthoma. *Arch. Dermatol. Res.* 1986; 279:73-76.

42. SCHEURLIN, W.; GISSMAN, L.; GROSS, G.; ZUR HAUSEN, H.: Molecular cloning of two new types (HPV-37 and HPV-38) from a keratoacanthoma and malignant melanoma. *Int. J. Cancer.* 1986; 37:505-510.
43. ROWSON, K.E.K.; MAHY, B.W.J.: Human papova (wart) virus. *Bacteriol. Rev.* 1967; 31:110-131.
44. GRINSPAN, D.: Enfermedades por virus y rickettsias. En: Grinspan, D.: *Enfermedades de la boca.* Buenos Aires. Mundi SAIC y F., 1977, tomo II; 913-996.
45. JOHNSON, A.B.; LANCASTER, W.D.; HARTMANN, D.P.; SHAFFER, F.L.: Frequency and distribution of papillomavirus structural antigens in verrucae, multiple papillomas and condyloma of the oral cavity. *Am. J. Pathol.* 1982; 107:212-218.
46. ORTH, G.; JABLONSKA, S.; FAVRE, M.: Identification of papillomaviruses in Butcher's warts. *J. Invest. Dermatol.* 1981; 76:97-102.
47. LUTNER, M.; KUFFER, R.; BLANHET-BARDON, C.; CROSSANT, O.: Different papillomaviruses as the causes of oral warts. *Arch. Dermatol.* 1982; 118:393-399.
48. MANZINI, B.M.; LANDTHALER, M.: Xantoma verruciforme: Presentazione di un caso e revisione della letteratura. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 1989; 124:41-44.
49. HOWLEY, P.M.: The human papillomaviruses. *Arch. Pathol. Med.* 1982; 106:429-436.
50. CORRELL, R.W.; CARROLL, G.W.: Multiple, painless, verruciform nodules on the mucosa of the lower lip. *Jada,* 1986; 112:97-98.
51. McCLATCHEY, K.; COLQUITT, W.; ROBERT, R.: Condyloma acuminatum of the lip: Report of case. *J. Oral Surg.* 1979; 37:751-752.
52. ALMEIDA, J.D.; ORIEL, J.D.; STANNARD, L.M.: Characterization of the Virus Found in Human Genital Warts. *Microbios.* 1969; 3:225-232.
53. NASH, M.; LUCENTE, F.E.; SRINIVASANK, K.; GOULD, W.J.: Condylomatous lesions of the upper aerodigestive tract. *Laryngoscope,* 1987; 97:1410-1416.
54. LYNCH, M.A.; BRIGHTMAN, V.J.; GREENBERG, M.S.: *Medicina Bucal de Burket. Diagnóstico y tratamiento.* Edit. Interamericana. Mexico 1987, pag. 880-881.
55. EVERSOLE, L.R.; LAIPIS, P.J.; MERELL, P.; CHOI, E.: Demonstration of human papillomavirus DNA in oral condyloma acuminatum. *J. Oral Pathol.* 1987; 16:266-272.
56. SYRJANEN, S.; SYRJANEN, K.; HAPPONEN, R.P.; LAMBERG, M.: In situ DNA hybridization analysis of human papillomavirus (HPV) sequences. *Arch. Dermatol. Res.* 1987; 279:543-549.
57. BEUDENON, S.; PRAETORIUS, F.; KREMSDORF, D.: A new type of human papillomavirus associated with oral focal epithelial hyperplasia. *J. Inves. Dermatol.* 1987; 88:130-135.
58. ARCHARD, H.O.; HECH, J.W.; STANLEY, H.R.: Focal epithelial hyperplasia: an unusual oral mucosal lesion in Indian children. *Oral Surg.* 1965; 20:210-212.
59. PRAETORIUS-CLAUSEN, F.: Geographical aspects of oral focal epithelial hyperplasia. *Pathol. Microbiol.* 1973; 39:204-213.
60. HOLLANDER, C.F.; VAN NOORD, M.J.: Focal epithelial hyperplasia: a virus-induced oral mucosal lesion in the chimpanzee. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1972; 33:220-226.
61. CHEN, S.Y.: Focal epithelial hyperplasia in rabbit oral mucosa. *J. Oral. Pathol.* 1979; 8:213-223.
62. PRAETORIUS-CLAUSEN, F.; WILLIS, J.M.: Papova virus-like particles in focal epithelial hyperplasia. *Scand. J. Dent. Res.* 1971; 79:362-365.
63. HENKE, R.P.; GUERIN-REVERCHON, I.; MILDE-LANGOSCH, K.; STOMME-KOPPANG, H.; LONING, T.: In situ detection of human papillomavirus types 13 and 32 in focal epithelial hyperplasia of the oral mucosa. *J. Oral. Pathol. Med.* 1989; 18:419-421.
64. PFISTER, H.; MESZAROS, J.: Partial characterization of a canine oral papilloma virus. *Virology* 1980; 180:243-246.
65. CAMPO, M.; MOAR, M.; JARRET, W.: A new papillomavirus associated with alimentary cancer in cattle. *Nature* 1980; 280:180-182.
66. GRINSPAN, D.: Papillomas. En: Grinspan, D. *Enfermedades de la boca.* Buenos Aires. Mundi SAIC y F, 1977, tomo V:3917-3950.
67. CHEVILLE, N.F.; OLSON, C.: Cytology of the canine oral papilloma. *Am. J. Pathol.* 1964; 45:849-872.
68. RDZOK, E.J.; SHIOPKOWITZ, N.L.; RICHTER, W.R.: Rabbit oral papillomatosis: ultrastructure of the experimental infection. *Cancer Res.* 1966; 26:160-165.
69. SYRJANEN, S.; SYRJANEN, K.; LAMBERG, M.A.: Detection of human papillomavirus DNA in oral mucosal lesions using in situ DNA-hybridization applied on paraffin sections. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1986; 62:660-667.
70. DE VILLERS, E.M.; NEUMANN, C.; WEIDAUER, H.; ZUR-HAUSEN, H.: Infection of the oral mucosa with defined types of human papillomavirus. *Med. Microbiol. Immunol.* 1986; 174:27-294.
71. MILDE, K.; LONING, T.: Detection of papillomavirus DNA in 71 oral papillomas and carcinomas: application of in situ hybridization with biotinylated HPV 16 probes. *J. Oral Pathol.* 1986; 15:292-296.
72. SYRJANEN, K.J.; PYRHONEN, S.; SYRJANEN, S.M.; LAMBERG, M.A.: Immunohistochemical demonstration of human papilloma virus (HPV) antigens in oral squamous cell lesions. *Br. J. Oral Surg.* 1983; 21:147-153.
73. PINDBORG, J.J.: *Cáncer y precáncer.* Buenos Aires. Edit. Panamericana, 1980.

VIRUS DEL PAPILOMA Y SU REPERCUSION ORAL

74. BASCONES MARTINEZ, A.: Atlas de patología de la mucosa bucal: Edit. Avances en odonestomatología, 1989. Pag. 59.
75. SHAFER, W.G.; LEVY, B.M.: Tratado de patología bucal, 4.ª ed. Mexico DF: Interamericana, 1987.
76. RAFIK, A.; ABELSAYED, R.A.: Study of human papillomavirus in oral epithelial dysplasia and epidemid carcinoma in the absence of tobacco and alcohol use. O. Surg. O. Med. O. Pathol. 1991; 71:730-732.
77. SCULLY, C.; COX, M.F.; PRIME, S.S.; MAITLAND, N.J.: Papillomavirus. The currnt status in relation to oral disease. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 1988; 65:526-532.
78. FEJERSKOV, O.; ROED-PETERSON, B.; PIND-BORD, J.J.: Clinical, histological and ultrastructural features of a possibly virus-induced oral leukoplakia. Acta Microbiol. Scand. Sect. A. 1977; 85:897-906.
79. GREER, R.O.; VERSOLE, L.R.; CROSBY, L.K.: Detection of human papillomavirus genomic DNA in oral epithelial dysplasias, oralsmokeless tobacco-asociated leukoplaquias and epithelialmalignancies. J. Oral Maxillo. Surg. 1990; 48:1201-1210.
80. SILVERMAN, S.JR.: Atlas a color de las manifestaciones orales del SIDA. Barcelona; Edit. Salvat, 1990. Pag. 40-43.
81. BELTON, C.M.; EVERSOLE, R.M.: Oral hairy leukoplakia: ultrastructural features. J. Oral. Pathol. 1986; 15:493-499.
82. GREENSPAN, D.; GREENSPAN, J.S.; CONNANT, M.; PETERSON, V.; SILVERMAN, S. JR.; DE SOUZA, Y.: Oral "hairy" leukoplakia in male homosexuals: Evidence of association with both papillomavirus and herpes-group virus. Lancet, 1984; II:831-837.
83. GREENSPAN, J.S.; GREENSPAN, F.; LENNETTE, E.T.: Replication of Epstein-Barr virus within the epithelial cells of oral "hairy" leukoplakia, an AIDS-associated lesion. N. Engl. J. Med. 1985; 313:1564-1571.
84. DE-SOUZA, Y.G.; GREENPAN, D., FELTON, JR.; HARTZOG, G.A.; HAMMER, M.; GREENSPAN, J.S.: Localization of Epstein-Barr virus DNA in the epithelial cells of oral hairy leukoplakia by in situ hirbridization of tissue sections. N. Engl. J. Med. 1989; 320:1559-1560.
85. SHROYER, K.R.; GRER, R.P.: Detection of human papillomavirus DNA by in situ hibrydization and polymerase chain retraction in premalignant oral lesions. O. Surg. O. Med. Pathol. 1991; 71:708-713.
86. VILLAR RODRÍGUEZ, A.: Cáncer de cabeza y cuello: Tratamientos convencionales y perspectivas de futuro. Edit. Doyma, Barcelona, 1989.
87. ROSELLÓ LLABRÉS, X.: Tesis Doctoral "Situación bucodentaria de los pacientes con carcinoma oral". Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona. Barcelona, 1990. pag. 95-115.
88. COX, M.F.; SCULLY, C.; MAITLAND, N.: Viruses in the aetiology of oral carcinoma? Examination of vidence. Br. J. Oral maxillo. Surg. 1991; 29:381-387.
89. HOWELL, R.E.; GALLANT, L.: Human papillomavirus type 16 in an oral squamous carcinoma and its metastasis. O. Surg. O. Med. O. Pathol. 1992; 74:620-626.
90. DE VILLERS, E.; WEIDA VER, H.; OTTO, H.; ZUR-HAUSSEN, H.: Papillomavirus DNA in human tongue carcinoma. Int. J. Cancer. 1985; 36:575-578.
91. LONING, T.; IKENBERG, H.; BECKER, J.; GISSMANN, L.; HOEPLER, L.; ZUR-HAUSEN, H.: Analysis or oral papillomas, leukoplakias and invasive carinoma for human papillomavirus type related DNA. J. Invest. Dermatol. 1985; 84:417-420.
92. JALAL, H.; SANSDERS, C.M.; PRIME, S.S.; SCULLY, C.; MAITLAND, N.J.: Detection of human papillomavirus type 16 DNA in oral squamous from normal young adultes. J. Oral. pathol. Med. 1992; 21:465-470.
93. MAITLAND, N.J.; COX, M.F.; LYNAS, C.; PRIME, S.S.; MEANWELL. C.A.; SCULLY, C.: Detection of human papillomavirus DNA in biopsies of human oral tissue. Br. J. Cancer. 1987; 56:245-2550.
94. WATTE, S.L.; BREWER, E.E.; FRY, T.L.: Human papillomavirus DNA types in squamous cell carcinomas of the head and neck. O. Surg. O. Med. O. Pathol. 1991; 71:701-707.
95. HOLMSTRUP, P.; THORN, J.J.; RINDUM, J; PIND-BORG, J.J.: Malignant development of lichen planus-affected oral mucosa. J. Oral Pathol. 1988; 17:219-225.
96. EVERSOLE, I.R.: The human papillomaviruses and oral mucosal disease. Ed. Oral Pathol. 1993.

Correspondencia:
 Dr. José López López.
 C/ Cartagena, 187, 6.º 3.ª
 08013-Barcelona
 Espana
 Tel.: 34-3-245.13.80
 Fax.: 34-3-385.93.46