

Aspectos clínicos e histológicos en la queilitis actínica crónica, su relación con el Virus del Papiloma Humano

*Francisco Octávio Teixeira Pacca **, *Gilberto Marcucci(**)*,
*Fabio Daumas Nunes(***)*, *Carlos Eduardo Xavier dos Santos Ribeiro da Silva(****)*, *Artur Cerri(*****)*

Resumen

Los virus del papiloma humanos (HPVs) oncogénicos son importantes agentes en la etiología del cáncer ginecológico y actualmente han sido relacionados también a algunas lesiones carcinógenas y a algunos tipos de cánceres de boca. Con el objetivo de determinar la presencia del HPV en la queilitis fueron evaluados y considerados aptos para el estudio 29 pacientes portadores de quelitis actínica crónica y 29 pacientes en el grupo control. Se utilizó la PCR para detectar la presencia del HPV en muestras de tejido fresco, provenientes de labios enfermos. La quelitis actínica crónica (QAC) ocurrió en individuos de raza blanca, 19 hombres y 10 mujeres, con media de edad 56 años. En el análisis de las características clínicas se registraron varias alteraciones. También se evaluaron los aspectos histológicos de la QAC y se encontraron atipia en diferentes grados en todos los casos. Concluimos que todos los casos presentaron resultados negativos del aislamiento viral.

Abstract

Human papilloma viruses (HPVs) are important oncogenic agents in the etiology of gynecologic cancer and now have been linked to some pre-malignant lesions and some types of oral cancers.

In order to assess the presence of HPV in the cheilitis were used for the study 29 patients with and 29 patients in the control group. PCR was used to detect the presence of HPV in samples of fresh tissue from diseased lips.

The chronic actinic cheilitis occurred in caucasians, 19 males and 10 females, mean age 56 years. In the analysis of the clinical features were recorded many alterations.

We also evaluated the histologic features of the chronic actinic cheilitis and atypia were found in varying degrees in all cases.

We conclude that all cases had negative results for viral isolation.

Palabras-claves: Papilomavirus humano, HPV, queilitis actínica crónica

Key words: Human Papillomavirus, HPV, chronic actinic cheilitis

(*) Doutor em Estomatologia pela Universidade de São Paulo - USP, Prof. Dr. de la Disciplina de Estomatología de UNISA.

(**) Livre Docente em Estomatologia pela Universidade de São Paulo - USP, Profesor Titular da Disciplina de Semiologia da Universidade de São Paulo - USP.

(***) Profesor Titular da Disciplina de Patología Bucal da Universidade de São Paulo - USP

(****) Doutor pelo Depto de Otorrinolaringología e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, Prof. Titular. de la Disciplina de Estomatología de UNISA.

(*****) Doutor em Estomatologia pela Universidade de São Paulo - USP, Diretor da Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas - APCD.

Fecha recibido: 09.12.10 - Fecha aceptado: 03.03.11

Introducción

El papilomavirus humano (HPV) es un virus del género Papillomavirus, perteneciente a la familia Papillomaviridae, con más de 200 tipos identificados, algunos de estos responsables por las verrugas vulgares, anogenitales e incluso papilomas en la cavidad bucal y en la nasofaringe (Silva et al., 2007). Su principal vía de transmisión es la sexual, tanto en hombres como en mujeres, pero existe también la posibilidad de transmisión por otras vías como la sanguínea, el canal de parto, por besos y por objetos contaminados (1).

Se estima que entre un 10% y un 40% de la población sexualmente activa se infecta con uno o más tipos de HPV, siendo que la mayor parte de estas lesiones es transitoria. Está establecida y demostrada su presencia en la génesis del cáncer cérvico-uterino gracias a los numerosos trabajos de investigación publicados (2).

En la mucosa bucal el HPV se asocia principalmente al papiloma y raramente a la presencia de verrugas vulgares o condiloma acuminado. Algunos autores han asociado la presencia de HPV, en particular los subtipos 16 y 18, como factor que contribuye a la aparición del carcinoma espinocelular (CEC) de boca (3). Aun así, el HPV no actúa en forma aislada en la oncogénesis. Otros factores tales como el estado inmunológico del paciente, el estado nutricional, la predisposición genética, la exposición solar, el tabaquismo y el alcoholismo actúan en conjunto favoreciendo la instalación de la neoplasia. Cabe resaltar que la asociación de estos factores a los subtipos de HPV denominados de “alto riesgo” es de extrema relevancia en la génesis de las neoplasias malignas.

El estudio de las lesiones cancerizables, del cáncer de boca y sus factores desencadenantes, cada vez es más discutido. Sabemos que en Brasil el tipo de cáncer de boca más común es el CEC de labio (1) y su relación con la Queilitis Actínica Crónica (QAC) ya está debidamente comprobada (4).

Clínicamente, la QAC ocurre predominantemente en individuos que superan los cuarenta años, leucodermas, del sexo masculino y que se exponen continuamente a rayos solares, como pueden ser agricultores, marineros, pescadores, cuida-coches,

obreros de construcción y otros. Su ubicación es más frecuente en el labio inferior, ya que éste permanece anatómicamente más expuesto a la acción dañina de los rayos solares (5).

Clínicamente el labio con QAC puede presentar las siguientes alteraciones: descamaciones, resecaimiento, fisuras, adelgazamiento del labio inferior, eritemas, edema, zonas blanquecinas, ausencia de límite en la línea de transmisión entre el labio inferior y la piel, costras, pérdida de elasticidad, ulceraciones y sangrado (4).

La QAC puede presentar las siguientes alteraciones histológicas: polaridad nuclear alterada, relación citoplasma aumentada, hiperplasia de las células basales, núcleos hiper cromáticos, mitosis anormales, ortoqueratosis, paraqueratosis, maduración epitelial alterada, cohesión celular reducida, degeneración del colágeno (elastosis), infiltrado inflamatorio, ulceración, vasodilatación, acantosis y atrofia epitelial (6).

La radiación solar es el agente etiológico importante de la QAC y del cáncer de labio, a pesar de que se conoce que la probabilidad de malignización puede ser más elevada cuando está asociada a otros factores carcinogénicos (4).

Czerninski, Zini y Sgan-Cohen en 2010 (7) describen al cáncer de labio y distinguen a los factores de riesgo entre endógenos (xerodermia pigmentosa, avitaminosis e inmunosupresión) y factores exógenos (radiación solar, tabaco, clima seco, alcohol, infección herpética recurrente, infecciones por HPV y traumas). Algunos estudios intentan relacionar la acción de los oncovirus con el cáncer de labio (8).

Existe la necesidad de estudios más sofisticados por medio de la biología molecular en relación al cáncer de labio, las lesiones cancerizables y HPV. Se ha observado que la bibliografía científica carece de trabajos que aclaren más en detalle una eventual relación del HPV con las lesiones cancerizables y especialmente con la QAC. Tales hechos nos permiten investigar la asociación del HPV y la QAC. (9)

Antecedentes

Algunos trabajos intentan cuantificar el porcentaje de malignización del QAC a CEC; estos

resultados varían entre un 12% y un 20% (1). De cualquier manera el porcentaje es preocupante y hace del temprano diagnóstico una herramienta fundamental. Huber y Terezalmy (2006) (4) sostienen que el potencial de malignación puede incluso sobrepasar el 20% y enfatiza la importancia de biopsiar todos los casos de QAC.

La infección mediante HPV es la enfermedad sexualmente transmisible (ITS) que más se presenta entre la población adulta, siendo innegable su íntima relación con la presencia de las neoplasias malignas uterinas, ya que según algunos autores, pueden estar presentes en hasta un 100% de las pacientes portadoras de cáncer de cuello de útero (10).

La bibliografía en relación al HPV y su correlación con las neoplasias bucales aún es escasa, y además sus resultados muchas veces resultan contradictorios. Tal discrepancia puede atribuirse principalmente a la variedad de metodologías aplicadas a las investigaciones y a la diversidad de los grupos epidemiológicos examinados.

Fueron evaluados a través del PCR en tejidos parafinados 49 casos de pacientes con lesiones cancerizables en mucosa oral, siendo 10 eritroplasias, 11 leucoplasias homogéneas, 16 leucoplasias nodulares y 12 eritroleucoplasias, donde se concluye: el HPV se encontró en 62,5% de las leucoplasias nodulares, en un 50% de las eritroplasias, en un 45,5% de las leucoplasias homogéneas y en 33,5% de las eritroleucoplasias. En este mismo trabajo, los autores investigaron al HPV en la mucosa normal de 20 pacientes, y no detectaron la presencia del virus en ningún caso.(11)

Fue realizado un análisis retrospectivo de 4680 muestras de tejidos parafinados y frescos, de donde obtuvieron una presencia de HPV en un 10% de los casos de mucosa bucal normal, 22,2% en los casos de leucoplasia, 26,2% en los Carcinomas intra-epiteliales (CEC *in situ*), 29,5% en los Carcinomas Verrugosos y finalmente 46,5% en los casos de CEC. Estimaron también la probabilidad de detección de HPV en lesiones leucoplásicas entre dos a tres veces mayor que en la mucosa normal, mientras que para el CEC, esta posibilidad aumentaría a aproximadamente 4,7 veces. Concluyendo su estudio, afirmaron que la presencia

de HPV, en particular los subtipos denominados de “alto riesgo” como el 16, 31, 33, 35, 39, 45 y 52 son factores importantes para considerarse en la génesis del cáncer bucal. (12)

Se evaluaron un total de 60 pacientes, donde 40 presentaban lesiones epiteliales benignas (papiomas, condilomas, verrugas vulgares e hiperplasias epiteliales focales) y 20 presentaban mucosas bucales dentro de un patrón de normalidad, se realizó examen de PCR para tejido fresco, de los cuales se obtuvieron los siguientes resultados: la mucosa normal presentó una prevalencia de PVH en 10% de los pacientes, siendo los subtipos encontrados el 6 y el 16, mientras que en las muestras de los pacientes con lesión, este porcentaje alcanzó al 55% de los casos, donde fueron encontrados además de éstos los subtipos 13 y 32. (13) Fueron examinados 333 pacientes normales y encontraron una predominancia de PVH de 11,1% en la mucosa bucal, mientras que en el examen de 202 pacientes con CEC, este porcentaje llegó al 28,7%. Los subtipos encontrados fueron el 16, 18, 31, 33 y el 58. Todos los diagnósticos se valieron del examen de PCR en tejidos parafinados. (14)

Muestras de CEC bucal originales en bloques de parafina fueron examinados, encontrando el HPV en un 42% de los casos, con predominancia del subtipo 16 (66,6%).(15)

En Japón, Mitsuishi et. al en el 2005, realizaron la investigación utilizando la técnica PCR para el HPV del tejido fresco en pacientes portadores de carcinomas verrugosos de labio encontrado positivamente en un 74,8% de los casos. Al mismo tiempo, Shimizu et al. en 2004 investigaron también, mediante PCR para tejido fresco, la presencia del HPV en 27 pacientes con CEC de labio y en 30 pacientes normales, encontrando positivo para el HPV un 18% (5 casos) de los pacientes con CEC y un 33% (10 casos) de los pacientes de labio normal. (8)

En un estudio desarrollado por el Instituto Pasteur (París), identificaron la presencia del HPV, por el examen de PCR en tejido fresco, en: 2 pacientes de una muestra de 40 portadores de QAC (5%) y en 1 paciente de una muestra de 25 portadores de CEC de labio (4%). (16)

En Alemania, fueron investigados también con la técnica del PCR en tejido fresco la presencia del HPV 16 y 18 en 118 casos de CEC, 72 leucoplasias, 12 queilitis actínicas crónicas y 65 líquenes -plano. Se verificó la presencia de los grupos virales en un 43,2% de los CEC, 22,2% de las leucoplasias, 25,0% de las queilitis y 15,4% de los líquenes -plano.(17)

Objetivo

Los objetivos del presente trabajo son :

- a) Determinar la presencia del HPV en la queilitis actínica crónica y en la semimucosa labial normal.
- b) Correlacionar los aspectos clínicos e histológicos de la queilitis actínica crónica con y sin la presencia del HPV.

Metodología

Se han seleccionado para el estudio a 60 pacientes distribuidos en dos grupos:

Grupo enfermo: 30 pacientes portadores de QAC en el labio inferior, que fueron atendidos en Estomatología de la Facultad de Odontología de la Universidad de São Paulo.

Grupo control: 30 pacientes sin evidencia de lesiones tipo QAC en el bermellón del labio inferior.

Fue presentado y firmado por los pacientes una formulario de consentimiento informado libre y con las directrices sobre la realización de la investigación. El examen clínico y la atención al paciente, se realizó en la consulta externa de la Universidad de São Paulo. El trabajo científico ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Universidad.

Los grupos fueron dispuestos de acuerdo al género, la edad y la etnia. Los pacientes, tanto del grupo enfermo como del grupo de control, se sometieron a la remoción de un pequeño fragmento de tejido utilizándose para ese fin un punch número 2 (diámetro de 2 mm.). El material escogido fue dividido en dos fragmentos, siendo acondicionado en formol a

10% para la realización del examen histopatológico con una coloración en hematoxilina y eosina (HE) y el otro en un tubo de eppendorf conteniendo a 10 µl de proteínas K tapada en la concentración 500µg/ml para la realización del examen de PCR. Los aspectos histológicos de las QAC fueron interpretados siguiendo la clasificación de la displasia epitelial de Van Der Waal (1986), que analiza los siguientes hallazgos histológicos: 1- relación núcleo citoplasma aumentada, 2- polaridad nuclear alterada, 3-hiperplasia de las células basales, 4- núcleos hiper cromáticos, 5- mitosis anormales, 6- maduración epitelial alterada, 7- cohesión celular reducida, 8- queratinización alterada, 9- nucleolos aumentados. La graduación de la atipia fue oficializada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1978 que clasificaron como leve, cuando dos hallazgos histológicos estaban presentes; moderada, cuando tres o cuatro de esos hallazgos histológicos eran observados; severa, cuando cinco o más hallazgos histológicos estaban presentes. Otros aspectos histológicos se presentan en los casos de QAC, como: degeneración del colágeno (elastosis) infiltrado inflamatorio, vasodilatación, acantosis y atrofia, pero estas características no son tenidas en consideración por Van Der Waal (1986) en su clasificación (18)

Reacción de PCR para HPV

Se agregaran para la detección del HPV un Kit prefabricado por la empresa Biotools llamado Biopap que además de detectar la presencia del virus, determina por el peso molecular si el HPV en cuestión es del grupo oncogenético (subtipos variables que poseen 450 pares de base (pb) HPV: 6, 11, 13, 30, 32, 34, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 53, 54, 55, 56, 57, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 68 y 69). (9)

De lo subtipos mencionados, los genotipos de alto riesgo son 16 y 18 y los genotipos de riesgo moderado son el 10 y 11.

Con este objetivo, seguimos los siguientes pasos: efectuamos la digestión proteica de las partes acondicionadas en los tubos de eppendorf y

después promovemos la extracción del ADN, que era disuelto en 30µl de tampón de resuspensión y conservado a -20°C hasta la cuantificación y utilización para el PCR.

Descongelamos las muestras y los reactivos del Kit por 10 minutos a temperatura ambiente y en otro de eppendorf colocamos: 0,5µl de Taq ADN polímeros; 18,75 µl de HPV mezcla reactiva; 0,75 µl de MgCl₂ e 3,0 µl de H₂O bidestilada (agua Mili-Q).

Con estas proporciones, llegamos a 23 µl en cada tubo, con el objetivo de totalizar 25 µl en cada tubo y al finalizar la preparación del material, se han estudiado a los siguientes procedimientos: para el control positivo, se agregaron 2µl del control del Kit; para el control negativo, aumentamos 2µl de agua Mil-Q y en las muestras testeadas, aumentamos 2µl de ADN de las muestras. Colocamos los eppendorfs en la centrifugadora respetando los ciclos recomendados por la Biotools. Para someter las muestras en el cubo electroforesis utilizamos gel de agarosa 2% sumados a 3,0µl de bromuro de etilo. Cada muestra analizada por el examen de PCR contenía 10µl de ADN que se agregó en 1µl de azul de bromofenol. Estas soluciones eran colocadas en los correspondientes casulos del gel de agarosa y sometidas a electroforesis por 30 minutos a 90 voltios con posterior análisis de los resultados en transiluminador con lámpara ultravioleta.

Criterios adoptados para la interpretación de los resultados del PCR para el HPV

A través de la lectura de las bandas iluminadas por el transiluminador con la lámpara ultravioleta se pudo determinar la amplificación o no del ADN del virus HPV en las muestras. Se utilizó como referencia un marcador de peso molecular (Lox DNA Mass Ladder Invitrogen), un control positivo (C+) que mostraba las bandas iluminadas en la región de 250pb para el grupo oncogénico y 450 pb para el grupo no oncogénico como también un control negativo (C-) (Fig. 1).

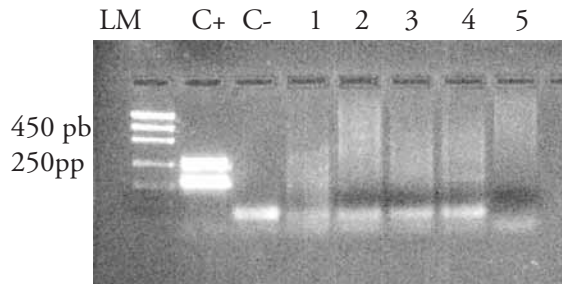


Fig. 1: ejemplo de 5 casos

Comprobación de la integridad del ADN en estudio

Con el objetivo de comprobar la integridad del ADN en estudio, sometimos a todas las muestras negativas a examen de PCR para HPV a un nuevo examen de RR, para evaluación de la presencia de un gen de desarrollo denominado HOXB1. HOXB1 es un gen con secuencia presente en el ADN de todas las células, por lo tanto la positividad de este PCR al HOXB, garantiza que el ADN en estudio esté íntegro y viable para la investigación. Para la reacción de PCR a HOXB1, utilizamos un Kit de primers y reagentes descritos por LEWIS (19).

En el presente trabajo sólo se utilizaron para el estudio los casos que muestran amplificación PCR del HOXB1. En cada muestra fueron sumadas 1µl de azul de bromofenol y sometidas al cubo de electroforesis en gel de agarosa en 1% (para cada 80 ml de tapón electrolítico (TBE) 0,8 g de agarosa) y tampón electrolítico por 30 minutos a 90 voltios (siguiendo el mismo protocolo que se utilizó en el examen de PCR para el HPV). Los resultados fueron evaluados en el transiluminador con luz ultravioleta. Usamos como referencia un marcador de peso molecular, un control positivo que mostraba la banda iluminada en la región de 576 pb y un control negativo.

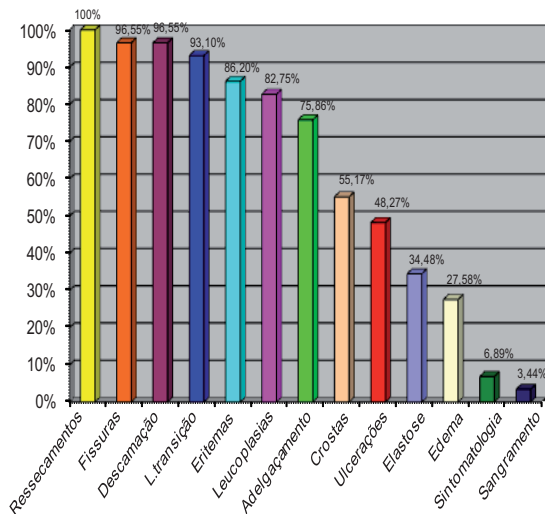
Resultados

Analizando los 60 casos estudiados (30 con queilitis y 30 labios normales), 58 muestran positivos para el PCR del HOXB1, y dos casos se muestran

negativos, siendo uno de cada grupo. De esta manera el estudio tiene una muestra viable para la investigación de 29 casos para QAC y 29 casos para labio normal (Fig. 4).

A) Evaluación clínica de los pacientes involucrados en la investigación. Se observó que de los 29 pacientes con QAC, 19 son hombres y 10 son mujeres. Con el objetivo de disponer a nuestro grupo como control, incluimos para el estudio también a 29 pacientes, siendo estos 19 hombres y 10 mujeres. La media de edad fue semejante al del grupo con QAC (56 años para el grupo portador de QAC y 55 años para el grupo control)

Todos los pacientes con QAC han sido evaluados, alcanzando los siguientes resultados: resecaimiento – 29 casos (100%); alteración de la línea de transición entre la piel y bermellón del labio – 27 casos (93,10%), descamación – 23 casos (79,31%); eritemas – 23 casos (79,31 %); adelgazamiento de bermellón – 22 casos (75,86); áreas leucoplásicas - 18 casos (62,03); fisuras -16 casos (55,17%); elastosis labial – 16 casos (55,17% dos casos); costras - 9 casos (31,03%); ulceraciones – 7 casos (24,13%); edema - 3 casos (10,34%); sintomatología (dolor)– 2 casos (6,89%); sangrado 1 caso (3,44%).



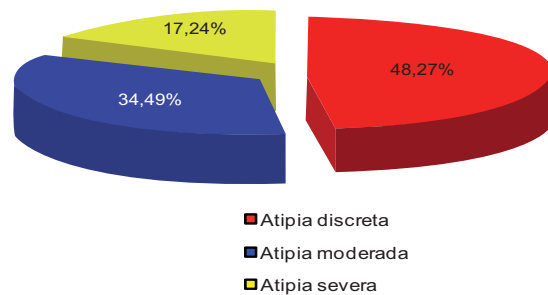
En la fig. 2, se observa un paciente, donde algunos de los aspectos clínicos, pueden ser percibidos.



Fig. 2. Ejemplo de QAC (caso 22) que muestra resecaimiento, alteración de la línea de transición, edema y elastosis labial, áreas eritematosas, úlceras y costras, fisuras, adelgazamiento de bermellón y la presencia de algunas zonas leucoplásicas

B) Evaluación histológica. Se confirmó el diagnóstico clínico de QAC, siendo los resultados clasificados como QAC discreta, moderada y severa, según dependencia de los niveles de atipia epitelial encontrados.

De los 29 casos biopsiados, relevamos los siguientes resultados: -14 casos de QAC con atipia epitelial discreta (48,27%); - 10 casos de QAC con atipia epitelial moderada (34,49%); - 5 casos de QAC con atipia epitelial severa (17,24%).



En la fig. 3 se observa uno de los casos, donde algunos de los aspectos histológicos, pueden ser percibidos. (Fig. 3)

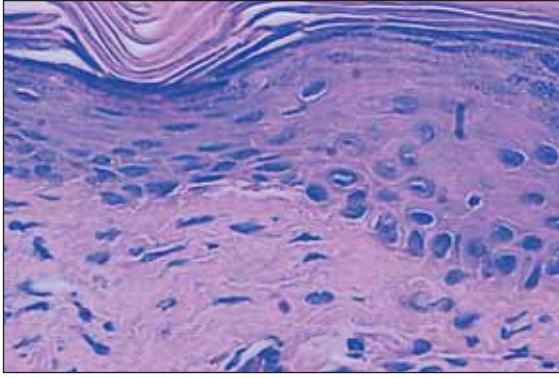


Fig. 3. Ejemplo del QAC (caso 09) muestra una atipia epitelial leve: la polaridad celular y queratinización alterada y atrofia del epitelio. (aumento de 400 x)

En las láminas estudiadas no se observaron inclusiones virales (coilocitosis).

Como ya se ha expresado, el HOXB1 es un gen presente en todo el ADN, por lo tanto la positividad de este examen de PCR para el HOXB1, garantiza que el ADN en todo estudio está íntegro y viable para investigación. En nuestro trabajo, sólo fueron considerados los resultados que se muestran positivos para el PCR del HOXB1 (Fig. 4).



Fig. 4. Imagen del PCR para o HOXB1. Observar el control de peso molecular en la primera columna, el control negativo en la segunda columna, el control positivo en la tercera columna, uno de los casos que se negativizó en la cuarta columna y el restante de las columnas todas positivas

Discusión

Huber y Terezhalmay en 2006 (4), consideran la etnia como a uno de los factores de riesgo de QAC y el cáncer de labio. En nuestro trabajo,

verificamos que 100% de los pacientes con QAC era de etnia blanca.

Recientes trabajos describen la vigencia de la QAC ocurriendo (como acometiendo principalmente) en pacientes de más de cinco décadas de vida. Estos datos fueron confirmados en la presente investigación, pues observamos un promedio de edad en los pacientes portadores de QAC de 56 años.

Aguiar (2006) (20) fue la primera referencia en la literatura en analizar algunos aspectos clínicos de la QAC de forma muy detallada. En su estudio se evaluaron 69 pacientes con QAC, alcanzando los siguientes resultados: eritema en 71,01% (en nuestro estudio encontramos un 79,31%), descamación en 69,56% (en nuestro estudio 79,31%) ulceración en 15,94% (en nuestro estudio 24,13%) infiltración o elastosis en 40,57% (en nuestro estudio 55,17%), costra en 13,04% (en nuestro estudio 31,03%), atrofia o disminución del labio inferior en 71,01 (en nuestro estudio 75,86%), áreas leucoplásicas en 37,68% (en nuestro estudio 62,06%), alteración en la línea de transición entre piel y labio inferior en 88,40% (en nuestro estudio 93,10%). Percibimos de manera general en nuestros pacientes las alteraciones clínicas encontradas fueron mas frecuentes.

En el 2008 Cavalcante, Anbinder y Carvalho (6) analizaron también a 29 pacientes con QAC verificando los grados de atipias celulares encontrados. Todos los casos presentaron atipia epitelial en las siguientes proporciones: atipia leve en 10,35%, atipia moderada en 27,59% y atipia severa en 62,06% de los casos. Es interesante comparar estos resultados, pues son absolutamente antagónicos a los de nuestro estudio; pues en nuestros pacientes encontramos un 48,27% de atipas discretas, 34,49% moderadas y 17,24% de atipas severas. Esta variación puede ser justificada una vez evaluado el perfil de los pacientes del trabajo de Cavalcante, Nielsen, Norrild e Vedofte (1996) (11), evaluaron a través del PCR en tejido fresco la mucosa labial de 20 pacientes normales y no detectaron la presencia del HPV en ningún caso.

En relación a la evaluación de posibles infecciones virales por el HPV, en nuestros pacientes, se ha observado con mucha atención la morfología celular del epitelio analizando los aspectos de posibles coilocitosis (vacuolas citoplasmáticas con núcleos picnóticos y extensos halos claros, displasias nucleares, binucleación e inmadurez atípica) (21).

Conclusiones

Los resultados obtenidos por medio de las metodologías utilizadas por nosotros, nos permiten concluir que:

- en las muestras analizadas en este estudio no se han detectado la presencia del HPV en el grupo portador de QAC (19 hombres y 10 mujeres) ni en el grupo control (29),
- la QAC ocurrió en individuos de etnia blanca, del género masculino con una media de edad de 56 años,
- en el análisis de las características clínicas se registraron: resecamiento en 29 casos (100%), alteración de la línea de transición en 27 casos (93,10%); descamación en 23 casos (79,31%), eritema en 23 casos (79,31%); adelgazamiento de bermellón en 22 casos (75,86%), áreas leucoplásicas en 18 casos (62,06%); fisuras en 16 casos (55,17%); elastosis labial en 16 casos (55,17%), costras en 9 casos (31,03%), ulceraciones en 7 casos (24,13%), edema en 3 casos (10,34%); sintomatología en 2 casos (6,89%), sangrado en 1 caso (3,44%).

Los aspectos histológicos muestran que de los 29 pacientes estudiados se encontraron atipia discreta en 14 casos, moderada en 10 y severa en 5 casos

Es importante destacar que las infecciones por HPV aisladamente no son capaces, por sí mismas, de inducir progresión a neoplasia maligna. De hecho, se cree hoy en día que existe la concomitancia de otros eventos moleculares para el seguimiento del fenotipo invasor. Se considera que a través de la metodología de la biología molecular, muchas de estas cuestiones podrán aclararse.

Referencias bibliográficas

1. Pacca FOT, Marcucci G, Nunes FD, Silva CEXSR, Cerri RA, Cerri A. Queilite Actínica Crônica, estudo e correlações dos aspectos clínicos e histopatológicos. *Rev Assoc Paulista Cir Dent.* 2009, 63 6.: 445-452 .
2. Dunne EF, Markowitz LE. Genital human papillomavirus infection. *Clin Infect Dis* 2006;43(5):624-9.
3. Koppikar P, Villiers EM, Mulherkar R. Identification of human papillomaviruses in tumors of the oral cavity in an Indian community. *Int J Cancer* 2005;113(6):946-50.
4. Huber MA, Terezhalmay GT. The patient with actinic cheilosis. *Gen Dent* 2006;54(4):274-82.
5. Savage NW, McKay C, Faulkner C. Actinic Cheilitis in dental practice. *Aust Dent J*; Jun 2010 1, (1): 78-84.
6. Cavalcante AS, Anbinder AL; Carvalho YR. Actinic Cheilitis: clinical and histological features. *J Oral Maxillofac Surg* Mar 2008; 66(3): 488-503.
7. Czerninski R; Zini A; Sgan-Cohen HD. Lip cancer: incidence, trends, histology and survival: 1970-2006. *Br J Dermatol*; 2010 May 162(5):1103-9.
8. Mitsuishi T, Ohara K, Kawashima M, Kobayashi S, Kawana S. Prevalence of human papillomavirus DNA sequences in verrucous carcinoma of the lip: genomic and therapeutic approaches. *Cancer Lett.* 2005; 26; 222(2):139-43.
9. Silva CEXSR, Silva IDCG, Cerri A, Weckx LL. Prevalence of human papillomavirus in squamous cell carcinoma of tongue. *Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics.* October 2007; 104(4): 497-500
10. Lin K, Roosinovich E, Ma B, CF Hug, TC Wu. Therapeutic HPV DNA vaccines. *Immunol Res* 2010; 47(1-3):86-112,
11. Nielsen H, Norrild B, Vedofte P. Human Papillomavirus in oral premalignant lesions. *Eur J Cancer oral oncol.* 1996;(32) 267-70.
12. Miller CS, Johnstone BM. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous

- cell carcinoma: A meta-analysis 1982-1997. Oral surg oral med oral pathol oral radiol endod, 2001 91(6), 622-35.
13. Jimenez C, Correnti M, Salma N, Cavazza ME, Perrone M. Detection of human papillomavirus DNA in benign oral squamous epithelial lesions in Venezuela. J Oral Pathol Med 2001;30(7):385-8.
 14. Summersgill KF, Smith EM, Kirchner HL, Haugen TH, Turek LP. P 53 polymorphism, human papillomavirus infection in the oral cavity and oral cancer. Oral surg oral med oral pathol oral radiol endod, 2000;90(3) 334-9.
 15. Ibieta BR, Lizano M, Frans-Mendivil M, Barrera JL, Carrillo A, Ma Ruz-Godoy L, Mohar A. Human papillomavirus in oral squamous cell carcinoma in a Mexican population. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 99. 2005;(3):311-5.
 16. Makoto K, Favre M, Obalek S, Jablonska S, Orth G. Premalignant lesions and câncer of the skin in the general population: evaluation of the role of human papillomaviruses] Invest Dermatol 1990; 95(5):537-42.
 17. Ostwald C, Rutsatz K, Scheweder J, Schmidt W, Gundlach K, Barten M. Human papillomavirus 6 / 11, 16 and 18 in oral carcinomas and benign oral lesions. Med Microbiol Immunol (Berl). 2003;192(3):145-8.
 18. Van Der Waal, Diagnostic and therapeutic problems of oral precancerous lesions. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 1986;15:790-8.
 19. Lewis BE, Pfeiffer BD, Mathog D, Celniker SE. Current Biology 2003; 13(15):587-8.
 20. Aguiar SM. Contribuição ao estudo da queilite actínica: correlação anatomo-clínica 2006. 132f. Tes (Doutorado em Dermatologia) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo.
 21. Wheeler CM. Natural history of human papillomavirus infections cytologic and histologic abnormalities and câncer. Obstet Gynecol Clin North Am. 2008;35(4):519-36

Dr. Arthur Cerri: arturcerri@uol.com.br