



## PREVALENCIA DE LEUCOPLASIA BUCAL EN INDIVIDUOS CON INFECCIÓN POR VIH/SIDA

*Recibido para arbitraje: 07/03/2005*

*Aceptado para publicación: 22/06/2005*

Autores: Bravo Inés<sup>1,4</sup>, Correnti María<sup>2,3</sup>, Escalona Laura<sup>2</sup>, Perrone Marianella<sup>2</sup>, Brito Aubert<sup>4</sup>, Tovar Vilma<sup>1,4</sup>; Rivera Helen<sup>2</sup>.

(1) Servicio de Enfermedades Infectocontagiosas “Dra. Elsa La Corte Anselmi”, (2) Instituto de Investigaciones Odontológicas “Dr. Raúl Vicentelli”, (3) Instituto de Oncología y Hematología (MSDS), (4) Maestría en Medicina Estomatológica.

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA - UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

Email: [inesmaria@hotmail.com](mailto:inesmaria@hotmail.com)

**Abstract:** The purpose of the present study was to determine the prevalence of oral leukoplakia in HIV/AIDS patients, attending the Infectious Disease Center “Dra Elsa La Corte”, Faculty of Dentistry, Central University of Venezuela and to establish the relation to tobacco use, CD4+ cell count and viral load. 75 individuals, age ranging 20-55 years, 61 male (81.3%) and 14 female (18.7%), with a positive diagnosis of HIV/AIDS infection were selected. A detailed clinical examination, incisional biopsy, histopathological diagnosis, CD4+ cell count using flow cytometry and viral load by PCR, were performed. Our results showed the evidence of oral leukoplakia in a 29 % (22/75) subjects, being the most common site the buccal mucosa, 81.1% (18/22), and 40.9% (9/22) presented some degree of epithelial dysplasia. Interestingly, 54.54% (12/22) of the leukoplakia cases in HIV individuals, exhibited viral load values > 30.000 copies/mm<sup>3</sup> independently from the CD4+cell count. It is noteworthy, that 59% of the evaluated patients (13/22). It is noteworthy, that 59% of the evaluated patients (13/22) were under antirretroviral therapy either biotherapy or HAART. Of these 30.7% (4/13) exhibited some degree of epithelial dysplasia, in contrast to 55,5% (5/9) of the nontreated patients that presented epithelial dysplasia. We may concluded from the present investigation, that a 29% of the evaluated cases showed oral leukoplakia observing a close relationship to tobacco use, viral load and antirretroviral therapy.

*Keywords:* HIV/AIDS, Oral Leukoplakia, Viral load, CD4+ cell.

## **RESUMEN:**

El objetivo del presente estudio fue determinar la prevalencia de leucoplasia bucal en pacientes VIH/SIDA que asistieron al Centro de Enfermedades Infecciosas “Dra. Elsa La Corte” de la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela, y establecer la asociación con el consumo de tabaco, conteo de células CD4+ y carga viral. Se seleccionaron 75 individuos, en edades comprendidas entre 20-55 años de edad, 61 pertenecientes al sexo masculino (81,3%) y 14 al femenino (18,7%), con diagnóstico positivo de infección VIH/SIDA. Se realizó un examen clínico detallado, biopsia incisional, diagnóstico histopatológico, conteo CD4+ usando citometría de flujo y carga viral por reacción de la polimerasa en cadena (RCP) a cada paciente. Los resultados mostraron la evidencia de leucoplasia bucal en un 29% de los sujetos (22/75), siendo la localización más común la mucosa bucal en 81,1% de los casos (18/22) y 40,9% de los casos (9/22) presentaba algún grado de displasia epitelial. Cabe destacar, que 54,54% (12/22) de los pacientes VIH+ diagnosticados con leucoplasias bucales mostraron valores de carga viral >30.000 copias/mm<sup>3</sup> independientemente del conteo CD4+. 59% de los pacientes evaluados (13/22) estaban bajo terapia antirretroviral (biterapia o HAART), de estos 30,7% (4/13) presentaban algún grado de displasia epitelial en contraste con el 55,5% (5/9) de los pacientes que no tenían terapia antirretroviral y presentaban displasia epitelial. Podemos concluir de la siguiente investigación que un 29% de los casos evaluados mostró leucoplasia bucal, observándose una estrecha relación entre el consumo del tabaco, carga viral y terapia antirretroviral.

*Palabras claves:* VIH/SIDA, leucoplasia bucal, carga viral, CD4+

## **INTRODUCCIÓN**

La presencia de lesiones bucales puede preceder los síntomas clínicos de la infección por VIH<sup>1,2</sup>; las mismas son comunes en pacientes que padecen esta enfermedad infecciosa<sup>3</sup>, y es así como el 90% de estos individuos generalmente presentan una manifestación en cabeza y cuello en algún estadio de la enfermedad<sup>4</sup>. Estas lesiones podrían representar el primer signo de la enfermedad y su asociación con el conteo de las células CD4+ y la carga viral ha demostrado su alto valor predictivo como marcador de inmunosupresión y de avance de esta enfermedad<sup>5</sup>. Reichart y col. (2003)<sup>6</sup> estudiaron las manifestaciones bucales en 233 pacientes VIH+ de Tailandia y Camboya encontrando una alta prevalencia de lesiones bucales, particularmente variantes de

candidiasis pseudomembranosa y eritematosa, así como, leucoplasia pilosa, especialmente en pacientes pediátricos. Ellos concluyeron que en ausencia de parámetros que indicaran algún grado de inmunosupresión (contaje CD4+ y carga viral), estas lesiones bucales podían ser consideradas como indicadores de inmunodeficiencia asociada a infección por VIH. Eyeson y col. (2002)<sup>7</sup> analizaron la relación entre la prevalencia de lesiones bucales, variables demográficas, regímenes terapéuticos, carga viral y contaje CD4+ en el sur de Londres y observaron que la prevalencia de las lesiones bucales denominadas “fuertemente asociadas” a la infección VIH en esa zona demográfica que estaba bajo terapia antirretroviral (HAART) era baja, y esta frecuencia era diferente a la observada antes de la era de los HAART. La lesión por ellos detectada con mayor frecuencia fue, la leucoplasia pilosa en pacientes con contaje CD4+ <200 células/mm<sup>3</sup> y carga viral > 10.000 copias/ml, sugiriendo que estos individuos estaban muy comprometidos, la terapia estaba declinando o había fallado. Estos resultados se complementan con los reportados por Bendick y col. (2002)<sup>8</sup>, quienes observaron que la prevalencia de lesiones bucales en pacientes VIH+ sin tratamiento antirretroviral presentaba una gran variedad de manifestaciones. Un estudio más reciente realizado por Pinheiro y col (2004)<sup>9</sup> en una población de Brasil encontró que no habían diferencias en la prevalencia de manifestaciones bucales con respecto a la edad, sexo, forma de transmisión y tipo de terapia antirretroviral en ese grupo de pacientes seropositivos para VIH.

Aún cuando la candidiasis bucal ha sido reportada como la lesión más frecuente en paciente VIH+, estudios previos describen la ocurrencia de leucoplasia bucal en este grupo de individuos. Al respecto Schmidt-Westhausen y col. (1999)<sup>10</sup> realizaron un estudio con el objeto de determinar la prevalencia de leucoplasia bucal en pacientes VIH+, demostrando que la presencia de esta lesión fue comparativamente más alta (7.4%) en pacientes seropositivos que en individuos sin la infección.

La Leucoplasia Bucal fue definida por el Grupo Colaborador de la OMS sobre lesiones blancas, como una lesión predominantemente blanca de la mucosa oral que no se remueve mecánicamente, que no puede ser caracterizada como otra lesión definible y que puede sufrir una transformación maligna<sup>11</sup> Su etiología se ha asociado con el consumo de tabaco y alcohol<sup>12,13</sup>. Más recientemente Axell y col. (1996)<sup>14</sup>, definen la leucoplasia como una lesión de la mucosa bucal predominantemente de color blanco, que no puede ser caracterizada ni definida como otra lesión; en algunas ocasiones las leucoplasias se pueden transformar en cáncer.

El objetivo del presente estudio fue determinar la prevalencia de leucoplasia bucal, en un grupo de individuos VIH/SIDA que asisten al Centro de Enfermedades Infectocontagiosas “Dra. Elsa La Corte” de la Facultad de Odontología de la UCV, y analizar su relación con la presencia de hábitos psicobiológicos, cambios displásicos y los parámetros moleculares y serológicos de carga viral y subpoblación de linfocitos CD4+.

## **MATERIALES Y MÉTODOS.**

Se estudió un grupo de 75 individuos, mayores de 16 años, provenientes de la consulta del Centro de Atención a Pacientes con Enfermedades Infectocontagiosas “Dra. Elsa La Corte” de la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela, con diagnóstico positivo para la infección por VIH/SIDA, desde enero de 2001 hasta junio de 2002; que aceptaron participar en esta investigación bajo consentimiento informado por escrito. Todos los sujetos que presentaron lesiones blancas o leucoplasias bucales fueron examinados aplicando los criterios de diagnóstico clínico de Axell y col.<sup>14</sup> Se realizó historia clínica, un minucioso examen clínico bucal, toma de muestra para biopsia la cual fue realizada con un bisturí o punch y se fijó en una solución de formalina al 10%. Posteriormente se realizaron cortes con un microtomo de deslizamiento (Reichert-Jung), se colorearon con hematoxilina y eosina para la evaluación histopatológica por microscopía de luz (Olympus). Además se realizó el conteo de la subpoblación de linfocitos CD4+ por citometría de flujo y la determinación de la carga viral por RCP (AMPLICOR HIV-1 MONITOR test, versión 1.5; Roche).

El inmunofenotipo se realizó en un citómetro marca (Coulter® Epics® XL/XL-MCL Flow Cytometer) Sistem II del XL. Los anticuerpos que se utilizaron para realizar la prueba fueron: OptiClone: CD4 FITC/CD8 PE/CD3 PE-CYS; CD4 Clon 13B8.2; CD8 clon B9.11; CD3 VCHT-1. El inmunofenotipo de la subpoblación linfocitaria se determinó a partir de sangre periférica. A 100µl de la sangre periférica total se le agregaron 20µl del anticuerpo respectivo marcado, se incubó por 15 minutos en oscuridad, se añadió la solución de lisis de la célula usando el Coulter Q-Prep. Se procedió a la lectura en el citómetro de flujo y a la interpretación de los histogramas.

La evaluación de la carga viral se realizó con el estuche de cuantificación Amplicor HIV-1 Monitor test, versión 1.5; Roche. La metodología se basa en la utilización de la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) para detectar cuantitativamente el ARN del VIH en plasma. Las muestras una vez procesadas se colocaron en las microplacas del COBAS AMPLICOR analyzer Work-Area para la realización de la cuantificación viral.

El análisis estadístico fue realizado empleando el paquete estadístico SPSS 10.1. Se realizó la prueba chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) para la correlación de las variables y la prueba Kruskal Wallis para la validación del análisis de varianza estableciéndose un nivel de significancia mínima de  $p < 0.005$ .

## **RESULTADOS.**

Del grupo de pacientes evaluados el 29% (22/75) presentaron Leucoplasia Bucal, siendo la localización más frecuente carrillos 81,1% (18/22), luego se presentó en los labios 13,6% (3/22) y paladar 4,5% (1/22). La diferencia fue estadísticamente significativa con un  $p < 0.001$ . Con respecto a los hábitos psicobiológicos se pudo apreciar que el 36,36% (8/22) refirió hábitos tabáquicos, de los cuales 4 mostraban hábitos tabáquicos acentuados ( $>20$  cigarrillos/día). El 31,81% (7/22) mostraron hábitos alcohólicos.

El análisis histopatológico demostró que el 40,9% (9/22) de los individuos VIH/SIDA presentaban displasia epitelial, dentro de los cuales el 88,8% (8/9) mostró displasia epitelial leve y el 11,1% (1/9) displasia epitelial moderada, siendo la diferencia estadísticamente significativa (Tabla 1).

En cuanto a la relación entre leucoplasia bucal y terapia antirretroviral, se pudo observar que el 59% (13/22) de los pacientes con Leucoplasia Bucal estaban medicados con biterapia o terapia antirretroviral de alta efectividad (HAART), en comparación con el 41% (9/22) de los sujetos afectados por esta entidad que no estaban sometidos a tratamiento antirretroviral ( $p < 0.092$ ) (Tabla 1).

Al analizar la relación entre la administración de terapia antirretroviral doble, HAART, la ausencia de la misma y el diagnóstico histopatológico en sujetos VIH/SIDA con leucoplasia bucal, se apreció que el 59% (13/22) de los sujetos sin displasia estaban con tratamiento antirretroviral, de modo que el 27,27% (6/22) recibían HAART, y el 13,6% (3/22) biterapia, mientras el 18,1% (4/22) no estaban bajo terapia antirretroviral. Sólo un paciente sin tratamiento presentó displasia epitelial moderada. En cuanto a los individuos que presentaron un diagnóstico histopatológico de displasia epitelial leve el

18,1% (4/22) no estaban medicados con antirretrovirales, el 13,6% (3/22) estaban bajo HAART, y el 4,54% (1/22) con Biterapia. Como se puede apreciar en la tabla 1, del 59% (13/22) de los pacientes con tratamiento antirretroviral el 30,7% (4/13) presentó algún grado de displasia epitelial, en contraste con el 55% (5/9) que no estaba bajo terapia antirretroviral y presentó displasia epitelial.

La prevalencia de leucoplasia bucal observada en pacientes VIH/SIDA con hábito tabáquico fue de 36,36% (8/22), de los cuales 4 mostraron hábito tabáquico acentuado (>20 cigarrillos por día).

El análisis de la relación entre la presencia de Leucoplasia bucal, la carga viral y la condición inmunológica en individuos VIH/SIDA mostró que el 54,54% (12/22) de los sujetos con VIH/SIDA y Leucoplasia bucal, reportaron valores de carga viral altos, superiores a las 30.000 copias/mm<sup>3</sup>, en comparación con el 27,27% (6/22) que presentaron valores de carga viral indetectables. La condición inmunológica en el 54,54% (12/22) exhibió un conteo de CD4+ ubicado en el rango de 200-500 cel/mm<sup>3</sup>, en contraste con el 22,72 % (5/22) de individuos que presentaron valores por debajo de 200 cel/mm<sup>3</sup> y otro 22,72% (5/22) obtuvo valores superiores a 500 cel/mm<sup>3</sup>.(Tabla N°2).

## **DISCUSIÓN:**

La Leucoplasia bucal no es considerada en la clasificación actual como una lesión predominante de la mucosa bucal en pacientes VIH/SIDA <sup>16</sup>. Sin embargo, estudios previos han reportado su asociación en este grupo de pacientes<sup>10</sup>. En nuestro estudio detectamos la presencia de leucoplasia bucal en 29% (22/75) de los sujetos evaluados. Estos resultados contrastan con los reportados por Ranganathan y col (2000)<sup>15</sup>, quienes observaron en un estudio realizado en la India, 1 solo caso de leucoplasia bucal de los 300 pacientes examinados. En este sentido Patton y col.<sup>17</sup> sugieren la necesidad de incluir los datos obtenidos en las investigaciones realizadas por diferentes países, con el fin de modificar la clasificación vigente y conformar un grupo de trabajo que actualice los criterios de diagnóstico en lesiones bucales vistas en adultos VIH/SIDA.

En relación a los hábitos psicobiológicos, se ha reportado una alta prevalencia de Leucoplasia Bucal en sujetos con hábitos tabáquicos y alcohólicos <sup>12,18,19</sup>. Los pacientes incluidos en este estudio que presentaron Leucoplasia Bucal mostraron una prevalencia de hábitos tabáquicos de 36,6% y hábitos alcohólicos de 31,8%. La mayoría de estos individuos consumían alcohol y tabaco simultáneamente, y aun cuando esta correlación en pacientes VIH/SIDA no ha sido reportada, el presente estudio muestra una estrecha asociación entre leucoplasia bucal y estos hábitos, los cuales han sido descritos como

factores de riesgo para la aparición de lesiones premalignas y cáncer de la cavidad bucal.<sup>20</sup>

El diagnóstico histopatológico de la Leucoplasia Bucal en esta investigación evidenció que el 40,9% (9/22) de los individuos VIH/SIDA presentaban algún tipo de displasia epitelial, dentro de los cuales el 88,8% (8/9) mostró displasia leve y el 11,1% (1/9), displasia moderada. 59% de los pacientes evaluados (13/22) estaban bajo terapia antirretroviral (biterapia o HAART), de estos 30,7% (4/13) presentaron algún grado de displasia epitelial en contraste con 55,5% (5/9) que no tenían terapia antirretroviral y presentaban displasia epitelial, pudiéndose observar un mayor porcentaje de cambios histopatológicos en los pacientes sin tratamiento antirretroviral. Estos resultados concuerdan con los presentados por Ramirez-Amador y col. (2003)<sup>21</sup> quienes reportaron menor prevalencia de lesiones en pacientes sometidos a terapia HAART y resaltan el éxito alcanzado en la disminución de manifestaciones bucales luego de la implementación de la terapia antirretroviral.

Es de hacer notar que en esta investigación el 54,54% de los individuos con VIH/SIDA y leucoplasia bucal, reportaron valores de carga viral altos ( $>30.000$  copias/mm<sup>3</sup>), y un conteo de células CD4+ ubicados en el rango de 200-500 cel/mm<sup>3</sup>. Estos valores elevados de carga viral coinciden con los reportados por Margiotta y col. (1999)<sup>22</sup>, pero contrastan en cuanto a los niveles de CD4+ obtenidos en esta investigación. Estas cifras de carga viral alta podrían atribuirse a fallas en el efecto del tratamiento antirretroviral, lo cual podría repercutir en el pronóstico de estos pacientes.

Con respecto a la alta prevalencia de leucoplasia bucal encontrada en el presente estudio podría atribuirse a coinfección existente entre VIH y VPH, motivo por el cual destacamos este hallazgo, aun cuando esta relación no ha sido previamente reportada en la literatura dentro de las lesiones bucales asociadas a pacientes VIH+. Este hallazgo requiere de investigaciones futuras.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

- 1.- Wescott WB, Correll RW. Firm purplish-red nodular mass in the hard palate. Case report. J Am Dent Assoc. 1982; 105: 1040-03.
- 2.- Andriolo MJ; Wolf JW; Rosenberg JS. AIDS and AIDS-related complex: oral manifestation and treatment. J Am Dent Assoc. 1986; 113: 79-86.
- 3.- Scully C; Laskaris G; Pindborg JJ; Porter SR & Reichart P. Oral manifestation of HIV infection and their management (I). More common lesions. Oral Surg, Oral Med Oral Pathol. 1991; 71: 158-166.
- 4.-Rosenberg RA; Schneider K; Cohen NL. Head and Neck presentations of acquired immunodeficiency síndrome. Laryngoscope. 1989; 94: 401-405.
- 5.- Moniaci D; Greco D; Flecchia G; Raiteri R; Sinicco A. Epidemiology, clinical features and prognostic value of HIV-1 related oral lesions. J Oral Pathol Med. 1990; 19: 477-81.
- 6.- Reichart PA, Khongkhunthian P, Bendick C. Oral manifestations in HIV-infected individuals from Thailand and Cambodia. Med microbiol Immunol.2003; 192:157-160.
- 7.- Eyeson JD, Tenant-Flowers M, Cooper DJ, Johnson Nw, Warnakulasuriya KA. Oral manifestations of an HIV positive cohort in the era of highly active anti-retroviral therapy (HAART) in South London. J Oral Pathol Med. 2002; 31:169-74.
- 8.- Bendick C, Scheifele C, Reichart PA. Oral manifestations in 101 Cambodians with HIV and AIDS. . J Oral Pathol Med. 2002; 31:1-4.
- 9.- Pinheiro A, Marcenes W, Zakrzewska JM, Robinson PG. Dental and oral lesions in HIV infected patients: a study in Brazil. Int Dent J. 2004; 54:131-7.
- 10.- Schmidt-Westhausen AM, Reichart PA, Gross U. Clinical and histopathological characterization of oral leukoplakia in patients with HIV infection. Mund Kiefer Gesichtschir. 1999; 3:73-7.



- 11.- Axell T, Holmstrup P, Kramer IRH, Pindborg JJ, Shear M. International seminar on oral leukoplakia and associated lesions related to tobacco habits. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1984; 12:145-154.
- 12.- Banoczy J, Ginter Z, Dombi C. Tobacco use and oral leukoplakia. *J Dent Educ.* 2001; 65:322-327.
- 13.- Jaber Ma, Porter SR, Gilhorpe MS, Bedi R, Scully C. Risk factors for oral epithelial dysplasia-the role of smoking and alcohol. *Oral Oncol.* 1999; 35:151-156.
- 14.- Axell T, Pindborg JJ, Smith CJ, van der Waal I. Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco-related lesions: conclusions of an international symposium held in Uppsala, Sweden, May 18-21 1994. International Collaborative Group on Oral White Lesions. *J Oral Pathol Med.* 1996; 25:49-54.
- 15.- Raganathan K, Reddy BVR, Kumarasamy N, Solomon S, Viswanathan R, Johnson NW. Oral lesions and conditions associated with human immunodeficiency virus infection in 300 south Indian patients. *Oral Dis.* 2000; 6: 152-157.
- 16.- EC-Clearinghouse on Oral Problems Related to HIV infection and WHO Collaborating Center on Oral Manifestation of the Immunodeficiency Virus. Classification and diagnosis criteria for oral lesions in HIV infection. *J Oral Pathol Med.* 1993; 22: 289-91.
- 17.- Patton LL, Phelan JA, Ramos-Gomez FJ, Nittayananta W, Shibosky CH, Mbuguye TL. Prevalence and classification of HIV-associated oral lesions. *Oral Dis.* 2002; 8 Suppl 2:98-109.
- 18.- Reichart PA, Kohn H. Prevalence of oral leukoplakia in 1000 Berliners. *Oral Dis.* 1996; 2:291-294.
- 19.- Campisi G, Margiotta V. Oral mucosal lesions and risk habits among men in an Italian study population. *J Oral Pathol Med.* 2001; 30:22-28.
- 20.- Vand Der Waal I, Schepman KP, Van der Meijeh, Smeele LE. Oral leukoplakia: a clinicopathological review. *Oral Oncol.* 1997; 33:291-301
- 21.- Ramirez-Amador V, Esquivel-Pedraza L, Sierra-Madero J, Anaya-Saavedra G, Gonzalez-Ramirez I, Ponce-de-Leon S. The changing clinical spectrum of human immunodeficiency virus (HIV)-related oral lesions in 1.000 consecutive patients: A12-year study in a referral center in Mexico. *Medicine.* 2003;82:39-50.
- 22.- Margiotta V, Campisi G, Mancuso S, Accurso V, Abadesa V. HIV infections:oral lesions, CD4+ cell count and viral load in an Italian study population. *J Oral Pathol Med.* 1999;28:173-177.

**Tabla N°1.**

**Relación entre la administración de terapia antirretroviral doble, HAART, la ausencia de la misma y el diagnostico histopatológico en sujetos VIH/SIDA con Leucoplasia Bucal.**

PACIENTES N=22	BITERAPIA	HAART	SIN TAR
Sin displasia	13,6% (3)	27,27% (6)	18,1% (4)
Displasia Leve	4,54% (1)	13,63% (3)	18,1% (4)
Displasia Moderada	0	0	4,54% (1)

**Tabla N° 2.**

**Relación entre la presencia de Leucoplasia Bucal, la carga viral y la condición inmunológica en individuos VIH/SIDA.**

---

Pacientes n = 22	Leucoplasia Bucal	
	Menos de 200	22,7% (5/22)
CD4+	200-500	54,5% (12/22)
	Mas de 500	22,7% (5/22)

---

Carga Viral	Indetectable	27,2% (6/22)
	Baja	9,0% (2/22)
	Media	9,0% (2/22)
	Alta	54,5% (12/22)

---