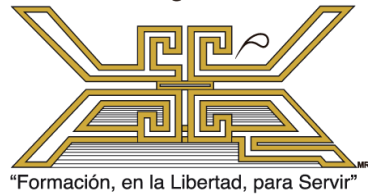


Universidad Regional del Sureste



URSE

Escuela de
Odontología

Infecciones orales por Virus del Papiloma Humano: serie de casos clínicos

Gerardo Meza García, Daniela Peláez Chávez.

Escuela de Odontología, Universidad Regional del Sureste, Oaxaca, México

email: megg790213@profesores.urse.edu.mx

Resumen

Los Papiloma virus (VPH) son considerados como microorganismos de mayor longevidad, además de ser catalogados como causantes de infecciones de transmisión sexual más frecuentes, existen cinco géneros que engloban aproximadamente 205 subtipos, de los cuales el VPH-6 y el VPH-11 son subgéneros de gran importancia y se precisan de bajo riesgo, están relacionados a lesiones benignas en cavidad oral y piel contigua a la misma, entre estas podemos encontrar; papiloma escamoso, condiloma

acuminado, verruga vulgar e hiperplasia epitelial multifocal (enfermedad de Heck).

El Virus del Papiloma Humano (VPH) se encuentra estrechamente relacionado a la incidencia de Carcinoma de Células escamosas en la región de la orofaringe; en donde adquieren gran importancia los subtipos VPH-16 y VPH-18, que son considerados subgéneros de alto riesgo. Estos pueden ser contraído de diferentes maneras; piel con piel, piel con mucosa o mucosa con mucosa mediante contacto sexual, por vía vertical o en el canal de

parto, o a través de fómites. La prevención, el diagnóstico y tratamiento oportuno del VPH juegan un rol determinante en la progresión de esta infección. También se destaca la conveniencia de la vacunación, ya que, aunque la vacuna contra VPH es más efectiva, cuando esta se aplica antes de la exposición al virus, algunas personas pueden beneficiarse de ella aun después de la exposición inicial. El presente trabajo es una serie de casos clínicos (verruga vulgar, papiloma escamoso, hiperplasia epitelial multifocal, condiloma acuminado y carcinoma de células escamosas) las cuales son ejemplos de lesiones por infección a causa del VPH, y en donde se pueden observar que las patologías pueden estar presentes en todo tipo de edades o sexo, sin distinción alguna, además debido a las variaciones de los subtipos, presentan diferentes sintomatología y morfología.

Palabras Clave: Virus del papiloma humano, lesiones orales, subtipos.

Abstract

Papillomaviruses (HPV) are considered the microorganism with the greatest longevity and are also classified as the most common sexually transmitted viruses. There are five genera that encompass approximately 205 subtypes, among which HPV-6 and HPV-11 are notable subtypes and are considered low-risk; they are associated with benign lesions in the oral cavity and adjacent skin, including squamous papilloma, condyloma acuminatum, common warts, and multifocal epithelial hyperplasia (Heck's disease). HPV is closely linked to the incidence of squamous cell carcinoma in the oropharyngeal region, where HPV-16 and HPV-18 subtypes are significant and considered high-risk. This virus can be contracted in various ways: skin-to-skin, skin-to-mucosa, or mucosa-to-mucosa contact through sexual contact, vertically during childbirth, or through fomites.

Prevention, timely diagnosis, and treatment of HPV play a crucial role in the progression of this infection. The benefits of vaccination are also highlighted, as although the HPV vaccine is most effective when administered before exposure to the virus, some individuals may still benefit from it even after initial exposure. This work present five clinical cases (verruca vulgaris, squamous papilloma, multifocal epithelial hyperplasia, condyloma acuminata and squamous cell carcinoma) which are examples of lesions due to HPV infection.

Keywords: Human

Papillomaviruses, oral lesions, subtypes

Introducción

Antecedentes

Los Papiloma virus, son considerados como los más antiguos, Syrjänen S. (2018) señala que su existencia data hace alrededor de 330 millones de años.

Stefania Jabłońska observó por microscopia electrónica al VPH en células con cáncer de piel en la epidermodisplasia verruciforme en el año 1972, fue entonces que se propuso como factor de riesgo (Hajdu, 2011). Kiyabu MT (1989), encontró VPH subtipo 16 y 18 en el 36% de las muestras de carcinoma orofaríngeo usando la técnica de la Reacción en Cadena de la Polimerasa(PCR).

Generalidades

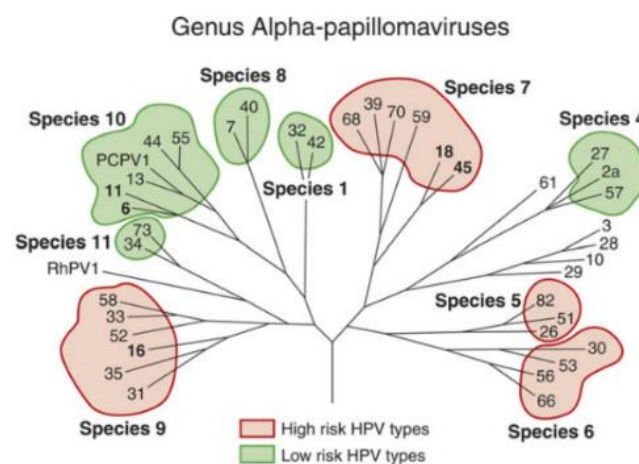
El VPH contiene un ácido desoxirribonucleico (ADN) circular de doble cadena de aproximadamente 8000 pares de bases, encerrado en una cápside icosaédrica sin envoltura de 55 nm de diámetro. (Syrjänen, 2018).

Clasificación

Se calculan aproximadamente 205 diferentes genotipos de VPH (Syrjänen, 2018), estos han sido categorizados en 5 géneros; de los cuales el

benignas tales como papilomas, verrugas, condilomas e hiperplasia epitelial multifocal (Fig 1).

Genotipos del VPH entre especies del género Alphapapillomavirus.



Nota: Las especies de alto y bajo riesgo de genotipos de VPH se encuentran marcadas de color rosa y verde, respectivamente. Rautava J and Syrjanen S. 2012.

El grado de malignidad de las lesiones depende del genotipo de VPH, siendo de alto riesgo principalmente: VPH-16 y VPH-18, los cuales causan lesiones intraepiteliales escamosas que pueden progresar de manera desfavorable y dar lugar a un carcinoma de células escamosas (Syrjänen, 2018).

Biología del Virus

Replicación

El VPH infecta a las células madre basales. El acceso es facilitado a través de microabrasión o trauma, o gracias a las propiedades del epitelio especializado (Egawa, 2015). Después de entrar en la célula vía endocitosis, el genoma episomal

ingresa al núcleo, en donde la transcripción viral se inicia (Graham, 2017). La replicación viral es completada en paralelo con la de la célula basilar y los genomas virales se ligan a los cromosomas del huésped, posteriormente se propagan a nuevas células hijas (Graham, 2017).

Las células infectadas se diferencian de las células a los queratinocitos, las copias del genoma viral se amplifican y las partículas son ensambladas (Graham, 2017). A medida que los queratinocitos se descaman de las capas superiores del epitelio, las células se encuentran repletas con miles de virus, listos para infectar al próximo huésped (Stanley, 2012).

Transmisión

Este virus puede propagarse verticalmente de madre a descendencia, u horizontalmente entre los individuos, a pesar de que el VPH es considerado el virus de transmisión sexual más común, este también puede transmitirse de manera no

sexual por contacto de piel con piel, piel con mucosa o mucosa con mucosa (Sabeena, 2019).

El VPH oral ha sido detectado en células exfoliadas de recién nacidos por vía vaginal o por cesárea, indicando la transmisión a través de la placenta o el líquido amniótico (Sabeena, 2019).

Existen otros mecanismos de infección en la cavidad oral, particularmente en niños, en donde se incluyen la autoinoculación de lesiones cutáneas, fómites, lactancia materna.

Diagnóstico

La biopsia es el procedimiento más comúnmente utilizado y el “estándar de oro” para el diagnóstico de VPH (Orrú, 2019).

PCR

La reacción de polimerasa en cadena (PCR) y ADN/ARN viral mediante la prueba de captura de híbridos 2 (Hybrid

capture 2-HC2; Digene, Gathesburg) es una técnica que utiliza una fase líquida que permite la hibridación por complementariedad del ADN viral con el ARN sintético de 13 genotipos de VPH (Chan, 2012).

Hibridación in situ

Aptima HPV assay: identifica 14 VPH-AR mediante una PCR en tiempo real (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68 (Wang, 2015).

El objetivo de este artículo es reportar una serie de casos clínicos asociados a la presencia de VPH en cavidad oral.

Lesiones orales

Verruga Vulgar

Es la principal manifestación cutánea del VPH, con un 70%. (Mammas, 2009). La verruga vulgar (VV) puede encontrarse en cualquier lugar de la piel, pero es más común encontrarla en la región

periungual de las manos, siendo relativamente infrecuente de manera intraoral (Pringle, 2014). La autoinoculación es el principal modo de transmisión y puede ocurrir cuando un niño muerde una lesión de sus dedos o tiene el hábito de succión digital (Pringle, 2014).

Estas lesiones son de color rosa o blanco, sésiles, usualmente menores a un centímetro y muestran proyecciones exofíticas (Fatahzadeh, 2017).

Entre las características histológicas podemos encontrar proyecciones digitiformes con queratinización en forma de cúpula de iglesia. Los núcleos fibrovasculares están recubiertos por epitelio acantósico que demuestra una capa de células granulares prominente, figuras mitóticas basales y parabasales sin atipia, presencia de coilocitos (Pringle, 2014).

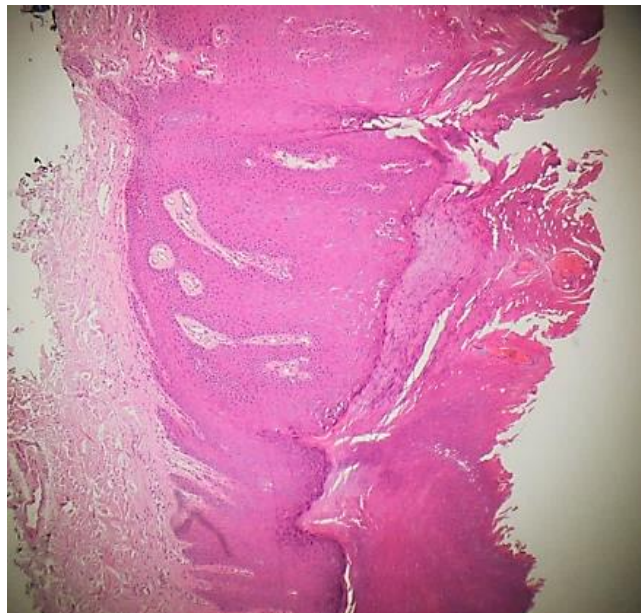
Presentación de caso clínico

Paciente femenino de 26 años presenta una lesión nodular de 0.5 cm. en borde lateral de la lengua de consistencia firme, color rosa pálido y asintomático. Apareció hace dos años y desapareció con el tiempo, con recidiva hace un año. Al estudio de patología se observa epitelio escamoso estratificado hiperparaqueratinizado con clavos

epiteliales elongados que tienden a converger hacia el centro, se observan coilocitos y células apoptóticas, el estroma es de tejido conjuntivo laxo bien vascularizado, hacia la base; tejido muscular estriado. (Fig 2). Se diagnóstico como Verruga vulgar cavidad oral. Después de entregar el diagnóstico de patología se recomienda seguimiento a largo plazo.

Fig. 2

Verruga Vulgar autoría propia vista microscópica



Nota: Foto tomada por el autor

Papiloma Escamoso

Clínicamente, el papiloma escamoso (PE) se caracteriza por sus proyecciones exofíticas descritas como “forma de dedo”, o apariencia “verrugosa” (Frigerio, 2015). El PE es usualmente pedunculado, con un rango de color variable entre blanco y rosa o rojo, usualmente encontramos una sola lesión con un tamaño menor a 1 cm raramente mayores a 5 milímetros (Betz, 2018).

Histológicamente se perciben prolongaciones exofíticas con núcleos fibrovasculares se observan figuras mitóticas basilares y parabasilares dispersas sin atipia. Pueden encontrarse coilocitos dentro de las capas espinosas superiores (Carneiro, 2009). (Betz, 2018).

Presentación de caso clínico

Paciente masculino de 6 años de edad con íleo metabólico desde hace 4 años. Inicia su padecimiento hace 1 año presentando una lesión en mucosa labial, la cual es exofítica, menor a 1 cm de diámetro, asintomática y de crecimiento lento. (Fig. 3) Se realiza biopsia excisional de la lesión. Donde se apreció presencia de coilocitos, numerosas proyecciones digitalizadas, crecimiento papilar y queratina engrosada. (Fig. 4). Después de entregar el diagnóstico de patología se recomendó seguimiento a largo plazo, porque puede recidivar dependiendo características del inmunológicas del paciente.

Fig. 3

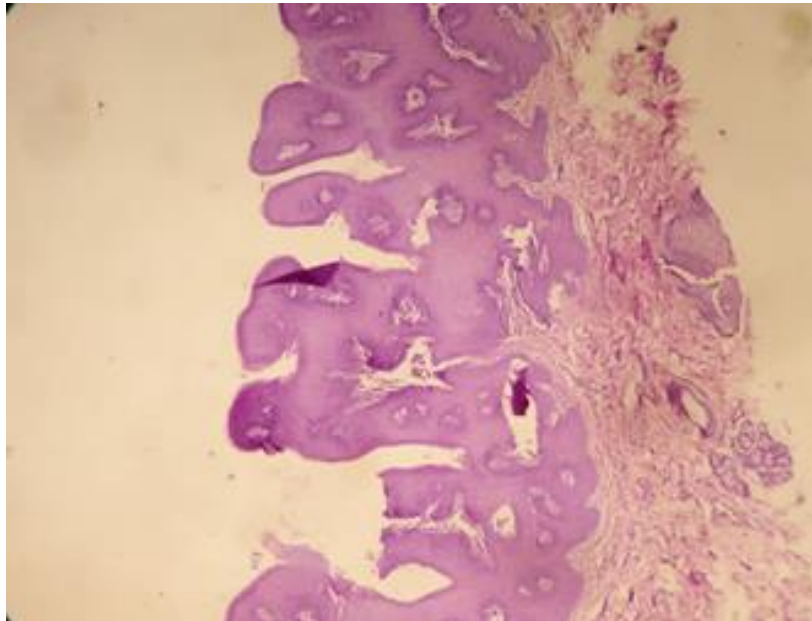
Papiloma escamoso, autoría propia imagen clínica



Nota: Foto tomada por el autor

Fig. 4

Papiloma escamoso, autoría propia vista microscópica



Nota: Foto tomada por el autor

Condiloma Acuminado

El condiloma acuminado (CA) usualmente se presenta como verrugas anogenitales (Lacey, 2006). La presencia de lesiones simultaneas en cavidad oral y área genital sugieren transmisión sexual, existe también la transmisión a través de fómites (Syrjänen, 2003). Las lesiones pueden ser pedunculadas, pero con mayor frecuencia se observan sésiles, con apariencia de coliflor, superficie de mórula y aspecto blanco o rosa (Kui 2003).

Microscópicamente, las lesiones exhiben una arquitectura exofítica y papilar con una base amplia. El epitelio puede ser

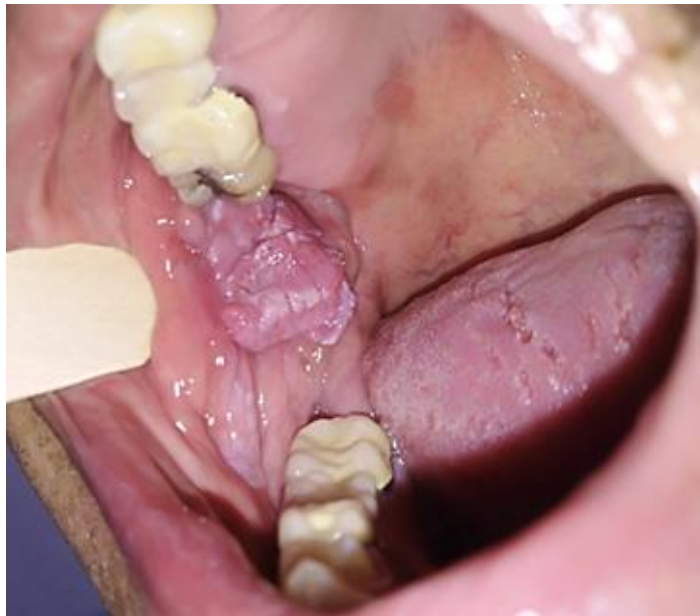
moderado o acentuadamente acantósico con crestas reticulares bulbosas (Sato 1997). En ocasiones, puede identificarse paraqueratosis con invaginaciones que rellenan las crestas entre las papilas (Eversole, 2000).

Presentación de caso clínico

Paciente masculino de 61 años de edad. Presenta lesión en la mucosa yugal derecha con forma de pápula de superficie rugosa adoptando una forma de coliflor de aproximadamente 2 cm, de consistencia fibrosa; de 1 año de evolución. (Fig 5).

Fig 5.

Condiloma acuminado, imagen clínica



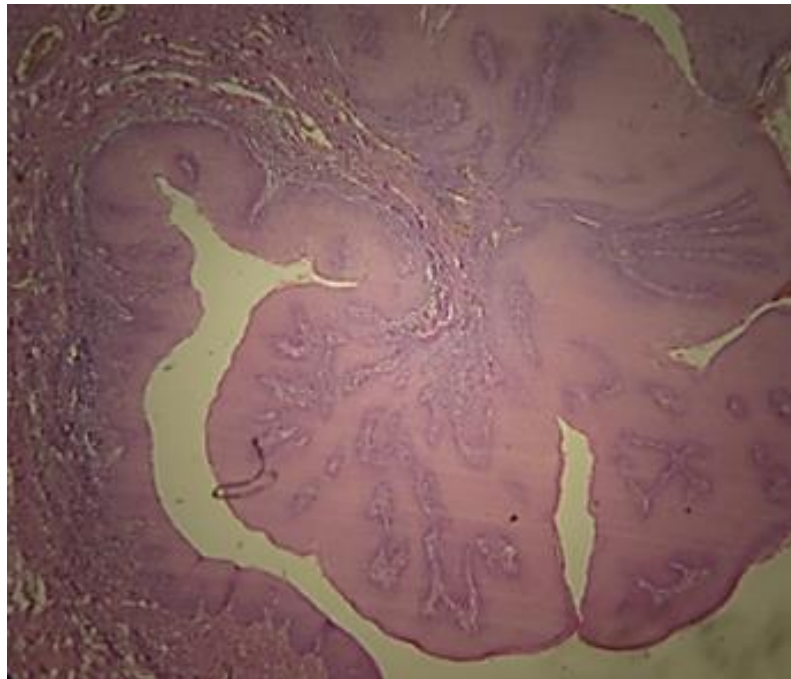
Nota: Condiloma acuminado, imagen clínica (Foto cortesía de la Dra. Aurora Pérez Baché)

Se toma biopsia escisional donde se observa epitelio escamoso estratificado con acantosis y escasa paraqueratosis, con prolongaciones epiteliales densas y elongadas, así como células coilocíticas y

crecimiento exofíticos (Fig 6). Después de entregar el diagnóstico de patología se recomendó seguimiento a largo plazo debido a que en algunas ocasiones puede haber transformación maligna.

Fig 6.

Condiloma acuminado, imagen histológica



Nota: Foto tomada por el autor

***Hiperplasia epitelial multifocal
(Enfermedad de Heck)***

La hiperplasia epitelial multifocal (HEM) fue documentada inicialmente en Latinoamérica. El antígeno leucocitario subtipo HLA-DR4 ha sido asociado con la predisposición genética a esta enfermedad (Pringle, 2014). Este hallazgo podría explicar el incremento en la tendencia de afectar a varios miembros de una misma

familia en áreas endémicas (García, 2004).

Las lesiones rondan en tamaño desde 1 mm hasta 1 cm, a veces pueden coalescer (Betz, 2018).

A la examinación histológica, se encuentran áreas exofíticas con estructura y superficie nodular a papilar con coilocitosis. Los hallazgos histológicos son a veces sutiles y pueden tomar un discernimiento por lo que se recomienda relacionar con la

historia clínica para llegar a un diagnóstico correcto (Betz, 2018).

Presentación de caso clínico

Paciente femenino de 10 años de edad acude a consulta por lesiones múltiples en la mucosa; de superficie rugosa, firme y

con un tiempo de evolución de tres años, refiere que su hermana mayor tuvo lesiones similares. (Fig. 7 y 8), se toma biopsia de una de las lesiones donde se observa presencia de paraqueratosis, hiperplasia epitelial con acantosis y anastomosis clavos epiteliales.

Fig.7 y 8

Hiperplasia epitelial multifocal, imagen clínica



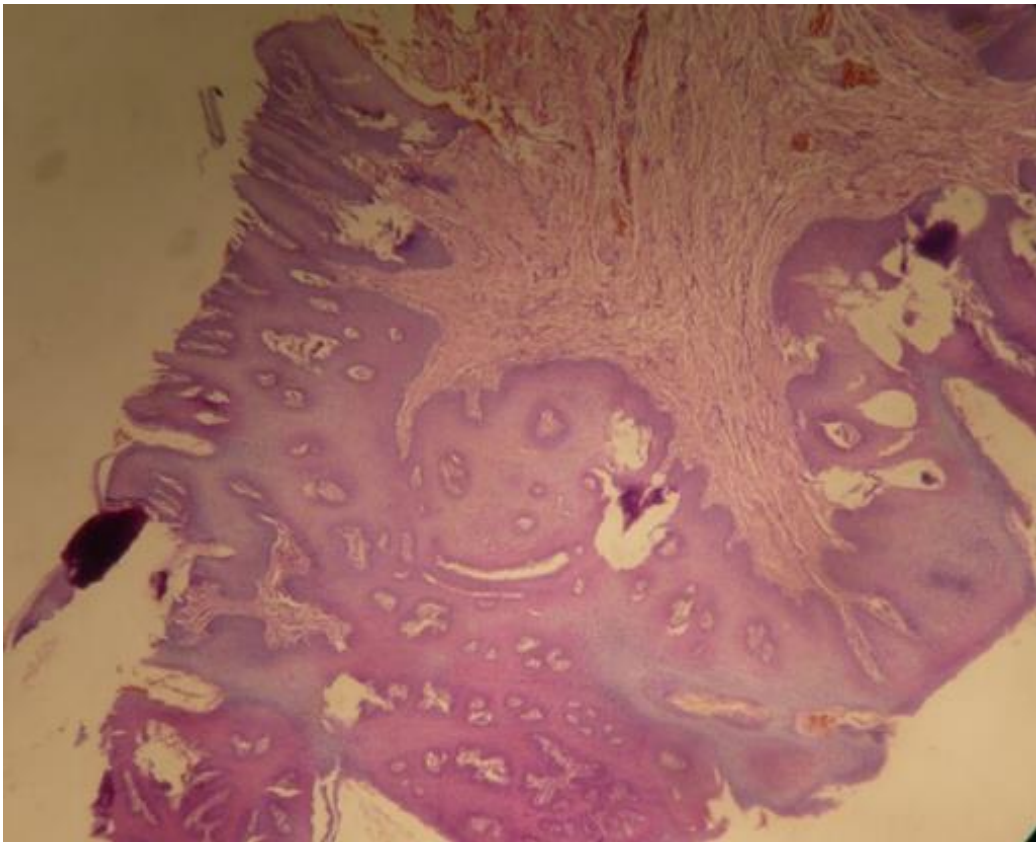
Nota: Foto tomada por el autor

Algunos queratinocitos superficiales muestran un cambio coilocítico, también conocido como mitosoide (Fig 9). Después de entregar el diagnóstico de patología se

recomendó imiquimod al 5 % para el resto de las lesiones las cuales fueron disminuyendo paulatinamente.

Fig. 9

Hiperplasia Epitelial multifocal, vista microscópica



Nota: Foto tomada por el autor

Carcinoma oral de células escamosas

Aproximadamente el 70% de carcinomas de células escamosas en la región orofaríngea tienen su etiología en los genotipos de alto riesgo de VPH (HR-HPV), los mismos genotipos son responsables de menos del 6% de los

Carcinomas de células escamosas de la cavidad oral (COCE) (Betz, S. 2018).

El COCE representa el 90% de los cánceres en cavidad oral, se presenta en personas mayores de 40 años y alcanza sus mayores índices en el grupo de 60 y más años (Hashibe, 2009)

La tasa más alta de progresión a cáncer se observa en las lesiones tipo eritroplasia o eritroleucoplasia, irregulares y con textura granular o verrugosa (Epstein, 2008).

La carcinogénesis oral es un proceso multifactorial que involucra factores socioeconómicos, ambientales y riesgo microbiológico. Fumar tabaco representa cerca del 80% de COCE (Syrjänen, 2018).

Presentación de caso clínico

Paciente masculino de 63 años de edad, presenta lesión en reborde alveolar

zona de segundo y tercer molar inferior, eritematosa, de forma irregular, de bordes elevados, consistencia blanda que se desprende fácilmente, causa dolor persistente a la manipulación con presencia de sangrado a la palpación y exudado. (Fig.10) de 2 meses de evolución, ha sido tratado con agua oxigenada y tratamientos caseros sin mejoría, con antecedentes de tabaquismo y alcohol. A la exploración radiográfica se aprecia lesión radiolúcida mal delimitada (Fig. 11).

Fig 10.

Úlcera que no cicatriza



Nota: Úlcera que no cicatriza (Foto cortesía Dra. Jazmín Fuentes Marroquín).

Fig. 11

Ortopantomografía; lesión radiolúcida mal delimitada localizada en tercer cuadrante, autoría propia.



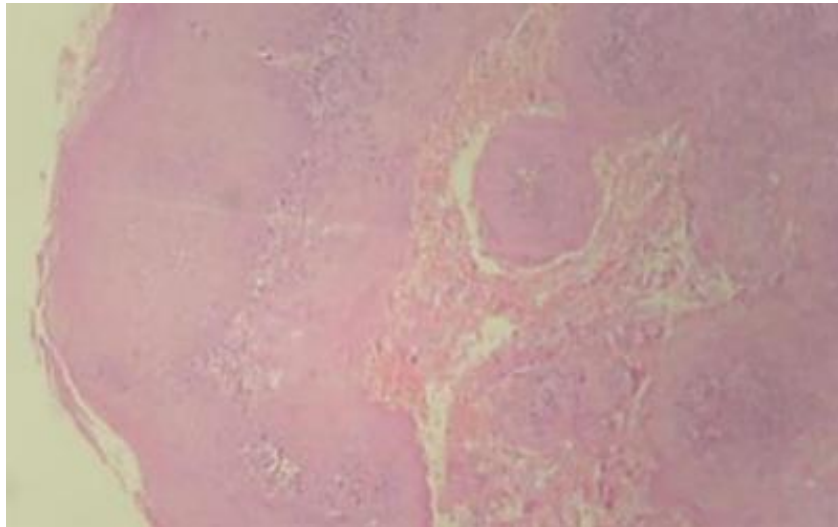
Nota: Foto cortesía Dra. Jazmín Fuentes Marroquín

Se tomó biopsia incisional donde se observó epitelio escamoso estratificado que se continua con masas células neoplásica con pleomorfismo celular y nuclear, pérdida de la relación núcleo citoplasma, mitosis aberrantes y aumentadas, nucleolos evidentes y queratinización individual y grupal que infiltraban tejido conjuntivo subyacente; (Fig. 12) por lo que se

diagnóstica como Carcinoma oral de células escamosas, Se realizó PCR al bloque de parafina por indicación del oncólogo donde fue positivo al VPH 52, por lo que se indicó inmunoterapia neoadyuvante

Fig. 12

Carcinoma oral de células escamosas, vista microscópica, tinción hematoxilina y eosina, autoría propia.



Nota: Foto tomada por el autor

Discusión

Las vacunas para el VPH son preventivas a la infección, las bivalentes para VPH protegen contra subgéneros de alto riesgo 16 y 18; la cuadrivalente y no valente protegen adicionalmente contra los subtipos de bajo riesgo 6 y 11 (Garland, 2016). A los pacientes incluidos en este artículo, se les recomendó la aplicación de las vacunas antes mencionadas. En países con altos índices de vacunación, la prevalencia e incidencia de verrugas genitales

disminuye aproximadamente en un 50% año tras año en mujeres menores de 21 años (Garland, 2016).

A pesar de que las vacunas no protegen ante los subgéneros 2, 4, 13 o 32 de VPH, existen múltiples casos de VV y HEM con resolución favorable posterior a aplicación de la vacuna (Cyrus, 2015).

La persistencia de estas lesiones con subtipos de alto riesgo puede progresar a lesiones pre cancerígenas e involucionar

desfavorablemente a COCE (Orru, 2019), por lo anterior, es importante establecer un diagnóstico acertado para continuar con el manejo de la lesión y brindar un tratamiento adecuado y seguimiento. Cuando se detecta VPH en COCE se puede utilizar medicamentos neoadyuvantes como el bintrafusp (Robbins 2023)

La excisión quirúrgica es el tratamiento principal para las lesiones orales y consiste en la remoción del tejido afectado mediante una técnica convencional con bisturí ó bien, con ayuda de electro bisturí (Concha, 2007). En caso de recidiva se puede usar medicamentos como el imiquinmod. de Mello Palma, V., (2024).

Conclusión

Se expone una serie de casos clínicos para demostrar algunas características que presenta la infección por virus del papiloma humano así como su

manejo y las recomendaciones a los pacientes.

Es importante reiterar que el contacto sexual no es la única vía de contagio de este virus; ya que este puede ser adquirido a través del contacto de piel con piel, piel con mucosa o mucosa con mucosa, mediante el líquido amniótico durante el embarazo, por vía vaginal o cesárea o durante la lactancia. La efectividad de las vacunas para VPH ha sido probada, mostrando evidencia en la reducción de infecciones por este virus en cabeza y cuello. Existe el riesgo latente de recidiva, por lo cual es de gran importancia que el paciente acuda a revisiones periódicas para proporcionar seguimiento clínico.

Referencias

- Alameda F, Garrote L, Mojal S, Sousa C, Muset M, Lloveras B, et al. Cervista HPV HR test for cervical cancer screening a comparative study in the catalonian population. Arch Pathol Lab Med. 2015; 139(2): 241-244. DOI: 10.5858.
- Anantharaman D., Marron M., Lagiou P., Samoli E., Ahrens W., Pohlabein H., Slamova A., Schejbalova M., Merletti F., Richiardi L., Kjaerheim K., Castellsague X., Agudo A., Talamini R., Barzan L., Macfarlane T. V., Tickle M., Simonato L., Canova C., Conway D. I., McKinney P. A., Thomson P., Znaor A., Healy C. M., McCartan B. E., Hashibe M., Brennan P., Macfarlane G. J. Population attributable risk of tobacco and alcohol for upper aerodigestive tract cancer. Oral Oncol. 2011; 47:725-731.
- Betz SJ. HPV-Related Papillary Lesions of the Oral Mucosa: A Review. Head Neck Pathol. 2019 Mar;13(1):80-90. DOI: 10.1007/s12105-019-01003-7. Epub 2019 Jan 29. PMID: 30693456; PMCID: PMC6405797.
- Carneiro TE, Marinho SA, Verli FD, Mesquita AT, Lima NL, Miranda JL. Oral squamous papilloma: clinical, histologic and immunohistochemical analyses. J Oral Sci. 2009;51(3):367-72.
- Chan PKS, Picconi MA, Cheung TH, Giovannelli L, Park JS. Laboratory and clinical aspects of human papillomavirus testing. Crit Rev Clin Lab Sci. 2012; 49(4): 117-136. DOI: 10.4083/63.2012.707174.
- Cyrus N, Blechman AB, Leboeuf M, et al. Effect of quadrivalent human papillomavirus vaccination on oral squamous cell papil-

- lomas. JAMA Dermatol. 2015;151(12):1359–63.
- De Mello Palma, V., Frank, L. A., Balinha, D. M., Rados, P. V., Pohlmann, A. R., Guterres, S. S., & Visioli, F. (2024). Is imiquimod a promising drug to treat oral mucosa diseases? A scoping review and new perspectives. *British journal of clinical pharmacology*, 90(2), 427–439.
<https://doi.org/10.1111/bcp.15923>
- Egawa N, Egawa K, Griffin H, Doorbar J. Human papilloma-viruses; epithelial tropisms, and the development of neoplasia. *Viruses*. 2015;7(7):3863–90.
- Esmeili T, Lozada-Nur F, Epstein J. Common benign oral soft tissue masses. *Dent Clin N Am*. 2005;49(1):223–40
- Eversole LR, Laipis PJ, Merrell P, Choi E. Demonstration of human papillomavirus DNA in oral condyloma acuminatum. *J Oral Pathol*. 1987;16(5):266–72.
- Eversole LR. Papillary lesions of the oral cavity: relationship to human papillomaviruses. *J Calif Dent Assoc*. 2000;28(12):922–7.
- Fatahzadeh M. Oral manifestations of viral infections. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin N Am*. 2017;25(2):163–70.
- Frigerio M, Martinelli-Kläy CP, Lombardi T. Clinical, histopathological and immunohistochemical study of oral squamous papillomas. *Acta Odontol Scand*. 2015;73(7):508–15.
- García-Corona C, Vega-Memije E, Mosqueda-Taylor A, et al. Association of HLA-DR4 (DRB1*0404) with human

- papilloma-virus infection in patients with focal epithelial hyperplasia. Arch Dermatol. 2004;140(10):1227–31.
- Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, et al. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. Clin Infect Dis. 2016;63(4):519–27.
- Goodman A. HPV testing as a screen for cervical cancer. Bmj. 2015; 350: h2372-h2372. DOI: 10.1136/bmj.h2372.
- Graham SV. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. Clin Sci (Lond). 2017;131(17):2201–21.
- Hajdu, S. I. (2011), A note from history: Landmarks in history of cancer, part 1. Cancer, 117: 1097–1102.
- Harden Me, karlmunger K. Human papillomavirus molecular biology. Mutat Res Rev Mutat Res 2017; 772: 3–12.
- Hashibe M., Brennan P., Chuang S. C., Boccia S., Castellsague X., Chen C., Curado M. P., Dal Maso L., Daudt A. W., Fabianova E., Fernandez L., Wünsch-Filho V., et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009; 18: 541-550.
- Hernandez DM, Cerda Flores RM, et al. Human leukocyte antigens I and II haploypes associated with human papillomavirus 16-positive invasive

- cervical cáncer in Mexican women. 2009, Aug; 19(6):1099-106.
- Hologic. Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay. AW-12821 Rev. 001. 2007-2015.
- Julia M. Polar and James O'D.McGee. In Situ Hibridization, Principles Practice. Medicine Neurochemistry. 1991; 9: 125-139.
- Kiyabu MT, Shibata D, Arnheim N, Martin WJ, Fitzgibbons PL, Detection of human papillomavirus in formalin-fixed, invasive squamous carcinomas using the polymerase chain reaction. Am J Surg Pathol. 1989 Mar;13(3):221-4.
- Kui LL, Xiu HZ, Ning LY. Condyloma acuminatum and human papilloma virus infection in the oral mucosa of children. Pediatr Dent. 2003;25(2):149-53.
- Lacey CJ, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. Vaccine. 2006;24(Suppl 3):3/35-41.
- Mammas IN, Sourvinos G, Spandidos DA. Human papillomavirus (HPV) infection in children and adolescents. Eur J Pediatr. 2009;168(3):267-73.
- Mg Scs. Militza Quintero Vega, Jhon Fredy Cruz Gómez, Marco Bastidas, Lic. Lusmary Márquez, Dr. Juan Puig Pons. Detección y tipificación de virus del papiloma humano (VPH) mediante PCR- RFLP. Rev Obstet Ginecol Venez v.68 n.1 Caracas mar. 2008
- Nielsen KJ, Jakobsen KK, Jensen JS, Grønhøj C, Von Buchwald C. The Effect of Prophylactic HPV Vaccines on Oral and Oropharyngeal HPV Infection-A

- Systematic Review. *Viruses*. 2021 Jul 11;13(7):1339. doi: 10.3390/v13071339. PMID: 34372545; PMCID: PMC8310210.
- Orrù G, Mameli A, Demontis C, Rossi P, Ratto D, Occhinegro A, Piras V, Kuqi L, Berretta M, Taibi R, Scano A, Coni P. Oral human papilloma virus infection: an overview of clinical-laboratory diagnosis and treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019 Sep;23(18):8148-8157. doi: 10.26355/eurrev_201909_19035. PMID: 31599444.
- Pilarski R, Burt R, Kohlman W, Pho L, Shannon KM, Swisher E. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(21):1607–16.
- Paes EF, de Assis AM, Teixeira CSC, Aoki FH, Teixeira JC. Development of a multiplex PCR Test with automated genotyping targeting e7 for detection of six high-risk human papillomaviruses. *PLoS One*. 2015; 10(6): e0130226. DOI: 10.1371/journal.pone.0130226.
- Pringle GA. The role of human papillomavirus in oral disease. *Dent Clin North Am*. 2014 Apr;58(2):385-99. doi: 10.1016/j.cden.2013.12.008. PMID: 24655529.
- Robbins, Y., Friedman, J., Redman, J., Sievers, C., Lassoued, W., Gulley, J. L., & Allen, C. T. (2023). Tumor cell HLA class I expression and pathologic response following neoadjuvant immunotherapy for newly diagnosed head and neck cancer. *Oral oncology*, 138, 106309.

- <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2023.106309>
- Ronald A. Delelles. MD. In Situ Hybridization Techniques for the Analysis gene Expresio: Aplicaciones in Tumor Pathology. Human Pathology. 1999; 580-590.
- Sabeena S, Bhat P, Kamath V, Arunkumar G. Possible non-sexual modes of transmission of human papilloma virus. J Obstet Gynaecol Res. 2017;43(3):429–35.
- Saiki RK, Scharf S, Faloona F, Mullis KB, Horn GT, Erlich HA, Arnheim N. Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. Science. 1985 Dec 20;230(4732):1350-4. DOI: 10.1126/science.2999980. PMID: 2999980.
- Schweizer J, Lu PS, Mahoney CW, Berard-BErgery M, Ho M, Ramasamy V, et al. Feasibility Study of a Human Papillomavirus E6 Oncoprotein Test for Diagnosis of Cervical Precancer and cancer. 2010; 48(12): 4646-4648. DOI: 10.1128/JCM.01315-10.
- Squires J, Persaud DI, Simon P, Sinn DP. Oral condylomata in children. Arch Pediatr Adolesc Med. 1999;153(6):651–4.
- Stanley MA. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. Clin Microbiol Rev. 2012;25(2):215–22.
- Summersgill KF, Smith EM, Levy BT, Allen JM, Haugen TH, Turek LP. Human papillomavirus in the oral cavities of children and adolescents. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2001;91(1):62–9.

Syrjänen S. Human papillomavirus infections and oral tumors. *Med Microbiol Immunol.* 2003;192(3):123–8

Syrjänen S. Oral manifestations of human papillomavirus infections. *Eur J Oral Sci.* 2018 Oct;126 Suppl 1(Suppl Suppl 1):49-66. doi: 10.1111/eos.12538. PMID: 30178562; PMCID: PMC6174935.

Wang H-Y, Park S, Kim S, Lee D, Kim G, Kim Y, et al. Use of hTERT and HPV E6/E7 mRNA RT-qPCR TaqMan Assays in combination for diagnosing highgrade cervical lesions and malignant tumors. *Am J Clin Pathol.* 2015; 143(3): 344-351. DOI: 10.1309/AJCPF2XGZ2XIQYQX.