

Elastosis en la queilitis actínica. Revisión de literatura

Elastosis in Actinic Cheilitis. Literature Review

Yadira V. Boza Oreamuno DDS, MSc¹; Isolde G. Rojas DDS, PhD²

1. Departamento de Ciencias Diagnósticas y Quirúrgicas, Facultad de Odontología, Universidad de Costa Rica, Costa Rica.
2. Department of Periodontics and Endodontics, School of Dental Medicine, University at Buffalo, Buffalo, NY, EEUU.

Autor para correspondencia: Dra. Yadira V. Boza Oreamuno - yadira.boza@ucr.ac.cr

Recibido: 18-XI-2017

Aceptado: 22-II-2018

Publicado Online First: 27-II-2018

DOI: <https://doi.org/10.15517/ijds.v0i0.32590>

RESUMEN

La matriz extracelular (MEC) juega un papel importante en la regulación de los eventos biológicos, tales como, el desarrollo de la migración celular, proliferación y diferenciación. La exposición crónica a la luz ultravioleta (UV) provoca elastosis (en distintos grados), que corresponde a una degeneración basófila de la MEC. La queilitis actínica (QA) es una lesión potencialmente maligna del labio inducida por la exposición regular y prolongada a la luz UV, que afecta principalmente al bermellón del labio inferior. Las lesiones de QA tienen un estroma complejo, se observa siempre la presencia de elastosis, infiltrado inflamatorio crónico de distinta intensidad y la aparición de vasos sanguíneos telangiectásicos. Dentro de este infiltrado inflamatorio se ha descrito un aumento significativo de mastocitos (MCs), localizados especialmente alrededor de las zonas de elastosis y en la zona subepitelial. Se ha propuesto que la elastosis actínica se produce tanto por procesos degenerativos como de síntesis anormal de fibras elásticas por parte de fibroblastos con daño solar, lo que va acompañado de cambios morfológicos del colágeno. A pesar de que el fibroblasto tendría un rol preponderante en la formación de la elastosis actínica, diversos estudios sugieren que otros tipos celulares como el MC también contribuirían en forma significativa al daño actínico de la MEC. El propósito de esta revisión es analizar las características de la elastosis en la QA.

PALABRAS CLAVE

Queilitis actínica; Elastosis actínica; Daño solar; Labio; Mastocito.

ABSTRACT

The extracellular matrix (ECM) plays an important role in the regulation of biological events, such as cell migration, proliferation and differentiation. Chronic exposure to ultraviolet (UV) light causes elastosis (to varying degrees), which corresponds to a basophilic degeneration of the ECM. Actinic cheilitis (AC) is a potentially malignant lip lesion induced by regular and prolonged exposure to UV light, which mainly affects the vermilion. AC lesions have a complex stroma characterized by the presence of elastosis, chronic inflammatory infiltrate of different intensity and the appearance of telangiectatic blood vessels. Within this inflammatory infiltrate a significant increase of mast cells (MCs) has been described, located especially around areas of elastosis and at the subepithelial zone. It has been proposed that actinic elastosis is produced both, by degenerative processes and by abnormal synthesis of elastic fibers by photodamaged fibroblasts, which is accompanied by morphological changes in collagen. Although the fibroblast would play a major role in actinic elastosis formation, several studies suggest that other cell types such as MCs also contribute significantly to actinic ECM damage. The purpose of this review is to discuss the characteristics of elastosis in AC.

KEY WORDS

Actinic cheilitis; Actinic elastosis; Photodamage; Lip; Mast cell.

INTRODUCCIÓN

La queilitis actínica (QA) es una lesión potencialmente maligna del labio inducida por la exposición regular y prolongada a la luz ultravioleta (UV), que afecta principalmente al bermellón del labio inferior de personas adultas y de piel clara (1-4).

A nivel histológico, en la QA ocurren alteraciones en el epitelio y el tejido conectivo. En los estadios tempranos de la QA el epitelio se observa con hiperqueratosis, ya sea orto o paraqueratosis, atrofia epitelial, hiperplasia y en estadios posteriores se presentan diversos grados de displasia intraepitelial (5).

En el tejido conectivo se observa siempre la presencia de elastosis (en distintos grados), que corresponde a una degeneración basófila de la matriz extracelular (MEC) la cual es reemplazada por fibras elásticas amorfas producidas por fibroblastos residentes (6,7). Además, en la mayoría de las lesiones de QA se observa infiltrado inflamatorio crónico de distinta intensidad y la aparición de

vasos sanguíneos telangiectásicos (5). Dentro de este infiltrado inflamatorio se ha descrito un aumento significativo de mastocitos (MCs), que son células del sistema inmune que se ubican en las zonas de interfase con el medio ambiente. Los MCs se localizan especialmente alrededor de las zonas de elastosis y en la zona subepitelial, por lo que se ha postulado un rol preponderante de esta célula en las alteraciones de la MEC y del epitelio en la QA (8).

PATOGÉNESIS DE LA ELASTOSIS ACTÍNICA

Grimbaldeston y cols. (9) midieron como marcador de piel fotoenvejecida la acumulación y diámetro de las fibras elásticas (teñidas con Verhoeff y tinción de Van Gieson), encontrando que la piel expuesta al sol presentaba mayor grado de elastosis. Otros estudios en piel fotodañada han reportado un aumento de la proporción de fibras elásticas en comparación con las fibras colágenas (10).

Sgarbi y cols. (11) reportaron que el porcentaje de fibras de colágeno fue significativamente mayor

en los pacientes del grupo control que en los pacientes con QA, pero no observaron diferencias significativas en relación con el porcentaje de fibras elásticas, sin embargo, en este estudio los controles se realizaron con mucosa labial y no con el bermellón del labio inferior. Por su parte Boza y cols. (12) observaron un aumento significativo en la densidad de fibras elásticas en QA en comparación con labio normal (LN), así como, un aumento en la proporción de fibras elásticas en relación a las colágenas en QA comparado con LN. Sin embargo, no observaron diferencias en la densidad de fibras colágenas entre QA y LN, lo que sugiere que el cambio en la composición de la MEC se debe principalmente al aumento en el depósito de fibras elásticas y una disminución de los espacios entre ellas, ocupados en condiciones normales por vasos sanguíneos y la sustancia fundamental.

Se ha observado que en piel fotoenvejecida los principales cambios ocurren en la dermis superficial (unión de la dermis con la epidermis o zona papilar), donde se produce una reducción y/o reorganización de las fibras oxitalánicas, las cuales pierden su verticalidad y pasan a engrosar la red de tejido elastótico (13). Boza y cols. (12) observaron en las lesiones de QA que las fibras elásticas en el área papilar no sólo eran más numerosas y gruesas sino que perdían su verticalidad, y en el área reticular tendían a hipertrofiarse formando masas de material elastótico acelular.

Se ha propuesto que la elastosis actínica se produce tanto por procesos degenerativos como de síntesis anormal de fibras elásticas por parte de fibroblastos con daño solar, lo que va acompañado de cambios morfológicos del colágeno (14). Se ha descrito una fuerte correlación negativa entre fibras elásticas y colágenas lo que sugeriría que en QA el colágeno es reemplazado por elastina

(12), el contenido de elastina refleja cambios en la matriz extracelular en QA y carcinoma de células escamosas (CCE) de labio (15).

Diversos estudios *in vivo* e *in vitro* han mostrado que la luz UV altera significativamente el funcionamiento de los fibroblastos (16-22). Los principales cambios descritos incluyen efecto inhibidor de la proliferación de fibroblastos con un incremento en la expresión y activación de ciclooxigenasa (COX)-2 (22), disminución del tamaño de los fibroblastos y aumento de la producción de colágeno tipo III en relación al colágeno tipo I (23-24). Además se ha descrito mayor expresión de RNA mensajero (RNAm) para fibrilina y elastina en fibroblastos dañados por luz UV (20), así como mayor producción de fibras elásticas amorfas, proteoglicanos y glicosaminoglicanos (25).

Estudios sugieren que las metaloproteinasas de la matriz (MMP) podrían afectar el comportamiento biológico de QA y CCE de labio en la medida en que podrían participar en el desarrollo y la progresión de lesiones premalignas a lesiones malignas (26-27). Pouloupoulos y cols. (27) encontraron inmunotinción abundante para MMP-12 en las áreas de elastosis en QA y no encontraron ninguna inmunoreactividad en LN, lo que sugiere que MMP-12 puede desempeñar un papel importante en la remodelación del tejido conectivo durante la exposición a largo plazo a la luz solar en las lesiones de QA. Onihshi y cols. (28) encontraron un aumento significativo de la expresión de MMPs -1, -2 y -3 en áreas de elastosis de piel con daño actínico en relación a piel no expuestas a radiación UV, postulando al fibroblasto como el principal productor de estas MMPs.

A pesar de que el fibroblasto tendría un rol preponderante en la formación de la elastosis

actínica, diversos estudios sugieren que otros tipos celulares como el MC también contribuirían en forma significativa al daño actínico de la MEC (29-31).

PARTICIPACIÓN DEL MASTOCITO EN LA PATOGÉNESIS DE LA ELASTOSIS ACTÍNICA

Grimbaldeston y cols. (9) evaluaron en voluntarios australianos la prevalencia de MCs en piel expuesta y no expuesta al sol en el mismo paciente, encontrando un aumento en el número de MCs en piel fotoexpuesta.

Diversos estudios han demostrado que los MCs son importantes efectores del daño actínico del tejido conectivo (32). González y cols. (30) han mostrado que animales deficientes en MCs, expuestos a la luz UV no desarrollan las alteraciones inflamatorias y de tejido conectivo asociados a la exposición crónica a la luz UV. En piel irradiada con luz UV, los MCs producen una serie de mediadores inflamatorios y de proteasas que pueden contribuir al daño actínico (33). De acuerdo al contenido de proteasas los MCs se clasifican en MC_T si contienen sólo triptasa, y en MC_{TC} si contienen ambas triptasa y quimasa (33,34).

Tanto triptasa como quimasa se encuentran aumentadas significativamente en las áreas de elastosis de la QA (8).

Triptasa es reconocida por sus propiedades pro-angiogénicas y más recientemente por su actividad tipo gelatinasa (35-36). Triptasa también tiene la capacidad de estimular la proliferación de fibroblastos, y aumentar la síntesis de colágeno tipo I (37). Por otra parte, la triptasa activa colagenasas en forma indirecta, a través de la activación de estromelina, la cual tiene además características elastolíticas, por lo que participa activamente en la degradación de la MEC (25).

Quimasa tiene un rol preponderante en la regulación de la activación de colagenasas en el proceso de degradación y aposición de MEC (38-40), se ha demostrado que la quimasa disminuye la producción de colágeno en fibroblastos, además de aumentar la degradación del colágeno mediante la activación de colagenasas (33).

Se han descrito diferencias significativas en las subpoblaciones de MCs en el proceso de carcinogénesis del labio (8,41). Tanto en QA como labio normal el fenotipo predominante es el MC_T sobre el MC_{TC}, sin embargo, en el cáncer de labio ambas subpoblaciones están significativamente aumentadas, con un predominio de los MC_{TC} en el frente de avance tumoral (8,41).

En las zonas de elastosis de la QA, además del incremento de MC_T, hay un número elevado de MC_{TC} en relación a labio normal (41). Los MC_{TC}, además de quimasa y triptasa, contienen enzimas que han sido asociadas al proceso de elastosis como la catepsina G, la carboxipeptidasa y las gelatinasas A y B (33,42,43).

Rojas y cols. (44) encontraron un aumento significativo de co-expresión epitelial de COX-2 y receptor activado por proteína (PAR)-2, así como elevada densidad subepitelial de MC_T en QA en comparación con el labio normal, sus resultados sugieren que la triptasa puede contribuir a la regulación positiva de la COX-2 mediante la activación epitelial de PAR-2 durante la carcinogénesis temprana del labio.

Se ha descrito que en piel irradiada con luz UV, los MCs producen una serie de mediadores inflamatorios, entre ellos la histamina y el TNF- α (32) y que histamina tiene un efecto proliferativo sobre fibroblastos favoreciendo la liberación de FGF-7 (45). Artuc y cols. (45) encontraron que fibroblastos dérmicos humanos estimulados

con triptasa o histamina, liberaban factores de crecimiento fibroblásticos (FGF-2 y FGF-7). En el caso de la histamina, este efecto era mediado por la estimulación de receptores H1 en los fibroblastos (45).

En otro estudio Rojas y cols. (46) mostraron que los fibroblastos están aumentados en la QA y están asociados con la densidad de los MCs, la expresión epitelial de p53 y COX-2 y la elastosis actínica. También se encontró una correlación positiva entre la densidad de fibroblastos y MCs. Además la densidad de ambos tipos celulares se correlacionó positivamente con la densidad de fibras elásticas. Esto sugiere un rol significativo de ambos tipos celulares en la formación de elastosis en el labio. Similares resultados fueron encontrados por Grimbaldston y cols. (9) donde la piel expuesta

al sol presentaba mayor grado de elastosis que además se correlacionaba positivamente con la densidad de MCs y con la edad, sugiriendo que la patogénesis de la elastosis en la piel es similar a la del labio y también involucraría la participación de MCs.

Resumiendo en un modelo el rol significativo de los fibroblastos y los MCs en la formación de elastosis en el labio (Figura 1), se diría que en respuesta a la exposición crónica a la luz UV los MCs interactúan con fibroblastos residentes en el bermellón del labio estimulando la degradación del colágeno y la formación de elastosis en la QA. Las alteraciones en la función del fibroblasto inducidas por luz UV podrían estar mediadas por las proteasas derivadas de MC triptasa y quimasa, MMPs, citoquinas pro-inflamatorias y otros mediadores.

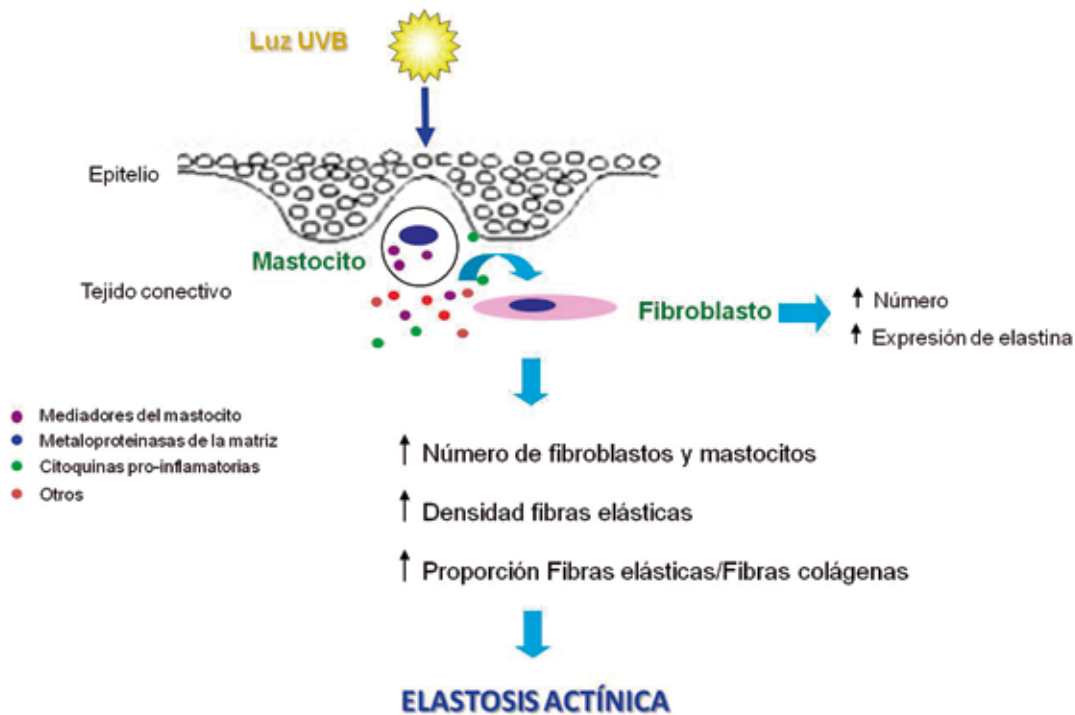


Figura 1. Modelo de patogénesis de la elastosis actínica mediada por la interacción de mastocito-fibroblasto en queilitis actínica.

ASOCIACIÓN A CARCINOGENESIS O A UN EFECTO PROTECTOR

De Santana y cols. (47) encontraron que el grado de displasia en QA no se asoció estadísticamente con el sexo, la edad, el origen étnico, la exposición ocupacional a la luz solar ni la apariencia clínica. Este estudio proporciona cierto apoyo a la hipótesis de que las características clínico-patológicas de la QA no están relacionadas con el grado de displasia epitelial. En los últimos años se ha demostrado que el proceso de carcinogénesis no solo requiere la transformación maligna de las células del parénquima de un órgano o tejido, sino que también requiere una participación activa del estroma tumoral (48).

La elastosis es la consecuencia de un aumento del infiltrado inflamatorio y por ende de la producción de oxidantes, proteasas y citoquinas pro-inflamatorias. Todos estos componentes también se asocian con la promoción, progresión e invasión tumoral (48-49). Hallazgos indican que la activación de receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR1 y VEGFR2) en células epiteliales e inflamatorias parece ser un evento temprano en la carcinogénesis de los labial (50). Otros han demostrado que las muestras de cáncer labial con presencia de elastosis tenían un mejor pronóstico (51).

Por lo tanto, una mejor caracterización del estroma de las lesiones de QA podría contribuir a una mejor evaluación del pronóstico de las lesiones labiales premalignas y malignas.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS

Los enfoques terapéuticos para la QA buscan principalmente controlar clínicamente la malignización de la lesión. Se han utilizado diversos métodos terapéuticos en el manejo de la QA y éstos

pueden ser no quirúrgicos o quirúrgicos (52). Según Van der Waal (53), las biopsias están indicadas según los aspectos clínicos de la lesión, con el objetivo de monitorear una posible transformación maligna. Esta debe realizarse después del fracaso del tratamiento conservador o si hay sospecha clínica de malignidad. La extirpación de la lesión es la terapia más común para queratosis actínicas individuales, siempre debe considerarse para lesiones aisladas o presentaciones tempranas (54).

La terapia fotodinámica (TFD) es un procedimiento que utiliza ácido 5-aminolevulínico tópico o aminolevulinato de metilo para tratar las queratosis en piel. Chaves y cols. (55) reportaron un 62,5% respuesta clínica completa en QA posterior a la TFD. En el análisis histopatológico de las lesiones tratadas con TFD no se encontraron cambios estadísticos significativos en la expresión de marcadores asociados a actividad neoplásica, Ki-67 y p53, antes y después del tratamiento.

Imiquimod es un modificador de la respuesta inmune tópica y es eficaz para el tratamiento de los cánceres de piel de tipo no melanoma. Recientemente, Oyama y cols. (56) demostraron que el número de MCs en la dermis se incrementó en las lesiones de queratosis actínica efectivamente tratadas con imiquimod. Este resultado sugiere que los MCs podrían tener un rol dual en la carcinogénesis labial y también contribuir con un efecto antitumoral en respuesta a Imiquimod.

Un solo tipo de tratamiento a pesar de mostrar buenos resultados clínicos no es suficiente para eliminar completamente los signos del daño actínico crónico y por lo tanto el riesgo de cáncer. Se debe dar seguimiento continuo a largo plazo, además se debe alentar a los pacientes a usar protectores solares en los labios, sombreros de ala ancha, sombrillas y evitar la exposición a la radiación solar durante las horas punta.

CONCLUSIONES

Las lesiones QA tienen un estroma complejo, caracterizado por una mayor densidad de fibroblastos y mastocitos que están asociados con degradación de la MEC y formación de elastosis. Por lo tanto, se deben impulsar más estudios destinados a determinar los mediadores específicos que regulan la interacción mastocito-fibroblasto, con el objetivo de poder modular la formación de elastosis en labios fotodañados.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno declarado.

REFERENCIAS

1. Picascia D. D., Robinson J. K.: Actinic cheilitis: a review of the etiology, differential diagnosis, and treatment. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17 (2 Pt 1): 255-64.
2. Main J. H., Pavone M. Actinic cheilitis and carcinoma of the lip. *J Can Dent Assoc.* 1994; 60: 113-6.
3. Markopoulos A., Albanidou-Farmaki E., Kayavis I. Actinic cheilitis: clinical and pathologic characteristics in 65 cases. *Oral Dis* 2004; 10: 212-216.
4. Lopes M. L. D. de S., da Silva Júnior F. L., Lima K. C., de Oliveira P. T., da Silveira É. J. D. Clinicopathological profile and management of 161 cases of actinic cheilitis. *Anais Brasileiros de Dermatologia.* 2015; 90 (4): 505-512.
5. Kaugars G. E., Pillion T., Svirsky J. A., Page D. G., Burns J. C., Abbey L. M. Actinic cheilitis. A review of 152 cases. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol Endod* 1999; 88: 181-6.
6. Imayama S., Nakamura K., Takeuchi M., Hori Y.; Takema Y.; Sakaino Y.; Imokawa G. Ultraviolet-B irradiation deforms the configuration of elastic fibers during the induction of actinic elastosis in rats. *J Dermatol Sci* 1994; 7:32-8.
7. Lewis K. G., Bercovitch L., Dill S. W., Robinson-Bostom L. Acquired disorders of elastic tissue: Part I. Increased elastic tissue and solar elastotic syndromes. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 51: 1-21.
8. Rojas I. G., Martínez A., Pineda A., Spencer M. L., Jiménez M., Rudolph M. I. Increased mast cell density and protease content in actinic cheilitis. *J Oral Pathol Med* 2004; 33: 567-73.
9. Grimbaldston M. A., Simpson A., Finlay-Jones J. J., Hart P. H. The effect of ultraviolet radiation exposure on the prevalence of mast cells in human skin. *Br J Dermatol.* 2003; 148 (2): 300-6.
10. Bouissou H., Pieraggi M. T., Julian M., Savit T. The elastic tissue of the skin. A comparison of spontaneous and actinic (solar) aging. *Int J Dermatol.* 1988; 27 (5):327-35. Bernstein E. F., Chen Q. Y., Tamai K. Enhanced elastin and fibrillin gene expression in chronically photodamaged skin. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 182-6.
11. Sgarbi F. C., Bertini F., Tera T. M., Cavalcante A. R. Morphology of collagen fibers and elastic system fibers in actinic cheilitis. *Indian J. Dent Res.* 2010; 21: 518-22.
12. Boza Y., Martínez A., Rojas I. G. Evaluación histomorfométrica de la elastosis en queilitis actínica. *Odovtos- Int J Dent Sc.* 2016; 18 (3): 51-59.
13. Tsourelis-Nikita E., Watson R. E., Griffiths C. E. Photoageing: the darker side of the sun. *Photochem Photobiol Sci.* 2006 Feb; 5 (2): 160-4.
14. Özcan G., Shenaq S., Chahadeh H., Spira M. Ultraviolet-A induced delayed wound contraction and decreased collagen content in healing wounds and implant capsules. *Plast. Reconstr. Surg.* 1993; 92: 480-484.
15. Salvadori G., Dos Santos J. N., Martins M. A., Vasconcelos A. C., Meurer L., Rados

- P. V., Carrard V. C., Martins M. D. Ki-67, TGF- β 1, and elastin content are significantly altered in lip carcinogenesis. *Tumour Biol.* 2014; 35 (8): 7635-44.
16. Kligman A. M. Early destructive effects of sunlight on human skin. *JAMA.* 1969; 210: 2377.
 17. Berger H., Tsambaos D., Mahrle G. Experimental elastosis induced by chronic ultraviolet exposure. *Arch Dermatol Res.* 1980; 269: 39.
 18. Kligman L. H., Gebre M., Alper R. Collagen metabolism in ultraviolet irradiation hairless mouse skin and its correlation to histochemical observations. *J Invest. Dermatol.* 1989; 93: 210.
 19. Lovell C. R., Plastow S. R., Russel-Jones R. R. Collagen and elastin in actinic elastosis (abstr). *J Invest Dermatol.* 1984; 82: 566.
 20. Bernstein E. F., Chen Q. Y., Tamai K. Enhanced elastin and fibrillin gene expression in chronically photodamaged skin. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 182-6.
 21. Lakkakorpi J., Vitto J. Long term sun exposure alters the collagen of papillary dermis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 39: 209-18.
 22. Boza Y., Yefi R., Rudolph M. I., Smith P., Oberyszyn T. M., Tober K. L., Rojas I. G. Single exposure of human oral mucosa fibroblasts to ultraviolet B radiation reduces proliferation and induces COX-2 expression and activation. *Rev. Clin. Periodoncia Implantology. Rehabil. Oral.* 2010; Vol.3 (3): 123-127.
 23. Kligman L. H. Effects of all-trans-retinoic acid on the dermis of hairless mice. *J Am Acad Dermatol.* 1986; 15: 779-785.
 24. Das S. K., Brantley S. K., Davidson S. F. Wound tensile strength in hairless guinea pig following irradiation with pure ultraviolet-A light. *British J of Plastic Surgery.* 1991; 44: 509-13.
 25. Mauch C. T., Krieg, Bauer E. A. Role of the extracellular matrix in the degradation of connective tissue. *Arch Dermatol.* 1994; 287: 107-114.
 26. Bianco B. C., Scotti F. M., Vieira D. S., Biz M. T., Castro R. G., Modolo F. Immunohistochemical expression of matrix metalloproteinase-1, matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9, myofibroblasts and Ki-67 in actinic cheilitis and lip squamous cell carcinoma. *Int J Exp Pathol.* 2015; 96 (5): 311-8.
 27. Pouloupoulos A. K., Andreadis D., Markopoulos AK. Expression of matrix metalloproteinases 9 and 12 in actinic cheilitis. *World J Exp Med.* 2013; 3 (3): 43-9.
 28. Ohnishi, Y., Tajima, S., Akiyama, M., Ishibashi, A., Kobayashi, R. Expression of elastin -related proteins and matrix metalloproteinases in actinic elastosis of sun-damage skin. *Arch Dermatol Res* 2000; 292 (1): 27-31.
 29. Lavker R. M., Kligman A. M. Chronic heliodermatitis: A morphologic evaluation of chronic actinic dermal damage with emphasis on the role of mast cells. *J Invest Dermatol.* 1988; 90: 325-30.
 30. Gonzalez S., Moran M., Kochevar I. E. Chronic photodamage in skin of mast cell-deficient mice. *Photochem Photobiol.* 1999; 70: 248-53.
 31. Fourtanier A., Berrebi C. Miniature pig as a animal model to study photoaging. *Photochem Photobiol.* 1989; 50: 771-84.
 32. Hart P. H., Grimbaldeston M. A., Finlay-Jones J. J. Sunlight, immunosuppression and skin cancer: role of histamine and mast cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2001; 28: 1-8.
 33. Welle M. Development, significance, and heterogeneity of mast cells with particular regard to the mast cell-specific proteases chymase and tryptase. *J Leukoc Biol.* 1997; 61: 233-45.
 34. Metcalfe D. D., Baram D., Mekori Y. A. Mast cells. *Physiol Rev.* 1997; 77: 1033-79.
 35. Blair R. J., Meng H., Marchese M. J., Ren S., Schwartz L. B., Tonnesen M. G., Gruber B. L. Human mast cells stimulate vascular

- tube formation. Tryptase is a novel, potent angiogenic factor. *J Clin Invest* 1997; 99: 2691-700.
36. Fajardo I., Pejler G. Human. Mast cell beta-tryptase is a gelatinase. *J Immunol* 2003; 171: 1493-9.
 37. Garbuzenko E., Nagler A., Pickholtz D. Human mast cells stimulate fibroblast proliferation, collagen synthesis and lattice contraction: a direct role for mast cells in skin fibrosis. *Clin Exp Allergy*. 2002; 32: 237-246.
 38. Taipale J., Lohi J., Saarinen J., Kovanen P. T., Keski-Oja J. Human mast cell chymase and leukocyte elastase release latent transforming growth factor-beta 1 from the extracellular matrix of cultured human epithelial and endothelial cells. *J Biol Chem* 1995; 270: 4689-96.
 39. Fukami H., Okunishi H., Miyazaki M. Chymase: its pathophysiological roles and inhibitors. *Curr Pharm Des* 1998; 4: 439-53.
 40. Xu X., Rivkind A., Pappo O., Pikarsky A., Levi-Schaffer F. Role of mast cells and myofibroblasts in human peritoneal adhesion formation. *Ann Surg*. 2002; 236: 593-601.
 41. Rojas I. G., Spencer M. L., Martínez A., Maurelia M.A., Rudolph M.I. Characterization of Mast cell Subpopulations in Lip Cancer. *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 268-73.
 42. Fang K. C., Wolters P. J., Steinhoff M., Bidgol A., Blount J. L., Caughey G. H. Mast cell expression of gelatinases A and B is regulated by kit ligand and TGF-beta. *J Immunol* 1999; 162: 5528-35.
 43. Cavarra E., Fimiani M., Lungarella G., Andreassi L., de Santi M., Mazzatenta C., Ciccoli L. UVA light stimulates the production of cathepsin G and elastase-like enzymes by dermal fibroblasts: a possible contribution to the remodeling of elastotic areas in sun-damaged skin. *Biol Chem* 2002; 383:199-206.
 44. Rojas I. G., Martínez A., Brethauer U., Grez P., Yefi R., Luza S., Marchesani F. J. Actinic cheilitis: epithelial expression of COX-2 and its association with mast cell tryptase and PAR-2. *Oral Oncol*. 2009; 45 (3): 284-90.
 45. Artuc M., Steckelings U. M., Henz B. M. Mast cell-fibroblast interactions: human mast cells as source and inducers of fibroblast and epithelial growth factors. *J Invest Dermatol*. 2002 Mar; 118 (3): 391-5.
 46. Rojas I. G., Boza Y. V., Spencer M. L., Flores M., Martínez A. Increased fibroblast density in actinic cheilitis: association with tryptase-positive mast cells, actinic elastosis and epithelial p53 and COX-2 expression. *J Oral Pathol Med*. 2012; 41 (1): 27-33.
 47. de Santana Sarmiento D. J., da Costa Miguel M. C., Queiroz L. M., Godoy G. P., da Silveira E. J. Actinic cheilitis: clinicopathologic profile and association with degree of dysplasia. *Int J Dermatol*. 2014; 53: 466-472. *Int J Dermatol*. 2014; 53 (4): 466-72.
 48. Coussens L. M., Werb Z. Inflammatory cells and cancer: think different! *J. Exp Med*, 2001; 193: F23-6.
 49. Coussens L. M., Raymond W. W., Bergers G et al. Inflammatory mast cells upregulate angiogenesis during squamous epithelial carcinogenesis. *Genes Dev*, 1999; 13: 1382-97.
 50. Ariotti C., Wagner V. P., Salvadori G., Carrard V. C., Martins M. A., da Cunha Filho J. J., Meurer L., Martins M. D. VEGFR1 and VEGFR2 in lip carcinogenesis and its association with microvessel density. *Tumour Biol*. 2015; 36 (9): 7285-92.
 51. Abreu M. A., Silva O. M., Neto Pimentel D. R., Hirata C. H., Weckx L. L., Alchorne M. M., Michalany N. S. Actinic cheilitis adjacent to squamous carcinoma of the lips as an indicator of prognosis. *Braz J. Otorhinolaryngol*. 2006; 72 (6): 767-71.
 52. Savage N. W., McKay C., Faulkner C. Actinic Cheilitis in dental practice. *Aust Dent J*. 2010; 55: 78-84.
 53. van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present

- concepts of management. *Oral Oncol.* 2009; 45: 317-323.
54. Costa C., Scalvenzi M., Ayala F., Fabbrocini G., Monfrecola G. How to treat actinic keratosis? An update. *Journal of Dermatological Case Reports.* 2015; 9 (2): 29-35.
55. Chaves Y. N., Torezan L. A., Lourenço S. V., Neto C. F. Evaluation of the efficacy of photodynamic therapy for the treatment of actinic cheilitis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2017; 33 (1): 14-21.
56. Oyama S., Funasaka Y., Tsuchiya S. I., Kawana S., Saeki H. Increased number of mast cells in the dermis in actinic keratosis lesions effectively treated with imiquimod. *J Dermatol.* 2017; 44 (8): 944-949.



Attribution (BY-NC) - (BY) You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggest the licensor endorses you or your use. (NC) You may not use the material for commercial purposes.