

## Densidade dos mastócitos em lesões de quelite actínica

### Density of mast cells in lesions of actinic cheilitis

### Densidad de los mastocitos en las lesiones de la queilitis actínica

Rachel Reinaldo Arnaud, Maria Sueli Marques Soares, Manuela Gouvêa Campêlo dos Santos, Claudia Cazal Lira

Universidade Federal da Paraíba, Brasil.

---

#### RESUMO

**Objetivo:** analisar a densidade dos mastócitos em Queilite Actínica segundo as características histológicas da lesão comparando com a mucosa normal.

**Método:** estudo descritivo onde a amostra foi composta por dois grupos, sendo o primeiro com 33 espécimes de casos de queilite actínica diagnosticados clinicamente, e o segundo composto por 9 espécimes de mucosa oral normal, registrados no Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Dr. Napoleão Laureano, João Pessoa, PB. Os blocos parafinados da amostra foram cortados e corados em Hematoxilina e Eosina para avaliar o grau de displasia epitelial e infiltrado inflamatório; e por azul de toluidina para quantificar os mastócitos.

A contagem dos mastócitos foi realizada com o auxílio de um retículo quadrado em 8 campos por caso. A leitura final foi expressa com o valor médio de mastócitos por caso em células/ $\mu\text{m}^2$ . Os dados foram analisados pelo SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 15.0.

**Resultados:** em 57,6 % dos casos houve algum grau de displasia epitelial, sendo 39,4 % leve, 15,2 % moderada e 3 % severa. Em 21,2 % havia carcinoma de células escamosas. A presença de infiltrado inflamatório e elastose solar foi observada em 84,9 % e 81,8 % dos casos, respectivamente. Os mastócitos foram identificados em 87,8 % da amostra. A densidade dos mastócitos nos casos de queilite actínica foi de  $17,4 \pm 10,4$  células/ $\mu\text{m}^2$  e no tecido normal  $1,78 \pm 1,64$  células/ $\mu\text{m}^2$  ( $p < 0,001$ ). Houve correlação estatisticamente significativa entre densidade de mastócitos com os processos de displasia ( $p = 0,004$ ) e infiltrado inflamatório ( $p = 0,000$ ).

**Conclusão:** o aumento da densidade dos mastócitos nas lesões de queilite actínica, em relação a mucosa normal, e sua correlação com os processos de displasia e inflamação sugerem participação dessas células na progressão da doença para Carcinoma de Células Escamosas de lábio.

**Palavras-chave:** Mastócitos, queilite actínica, carcinoma de células escamosas, carcinogênese.

---

## ABSTRACT

**Objective:** analyze the density of mast cells in Actinic cheilitis according to the histological characteristics of the lesion compared with the normal mucosa.

**Methods:** descriptive study where the sample consisted of two groups, the first with 33 specimens of cases of actinic cheilitis diagnosed clinically, and the second consists of 9 specimens of normal oral mucosa, registered in the Service of Head and Neck Hospital Dr. Napoleon Laureano, João Pessoa, PB. The paraffin blocks of the sample were cut and stained with hematoxylin and eosin to assess the degree of dysplasia and inflammatory infiltrate, and toluidine blue to quantify mast cells. The count of mast cells was performed with the aid of a square grid in the case of field 8. The final reading was expressed with an average value of mast cells by case /  $\mu\text{m}^2$ . Data were analyzed by SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 15.0.

**Results:** in 57.6 % of cases there was some degree of dysplasia, and 39.4 % mild, 15.2 % moderate and 3 % severe. 21.2 % had squamous cell carcinoma.

The presence of inflammatory infiltrate and solar elastosis was observed in 84.9 % and 81.8 %, respectively. Mast cells were identified in 87.8 % of the sample.

The density of mast cells in cases of Actinic Cheilitis was  $17.4 \pm 10.4$  cells /  $\mu\text{m}^2$  and  $1.78 \pm 1.64$  normal tissue cells /  $\mu\text{m}^2$  ( $p < 0.001$ ). There was a statistically significant correlation between mast cell density with the processes of dysplasia ( $p = 0.004$ ) and inflammatory cell infiltration ( $p = 0.000$ ).

**Conclusion:** the increase in mast cell density in actinic cheilitis lesions and its correlation with the processes of inflammation and dysplasia suggest involvement of these cells in disease progression for Squamous Cell Carcinoma lip.

**Keywords:** Mast cells, actinic cheilitis, squamous cell carcinoma, carcinogenesis.

---

## RESUMEN

**Objetivo:** analizar la densidad de los mastocitos en la queilitis actínica según las características histológicas de la lesión en comparación con la mucosa normal.

**Métodos:** estudio descriptivo donde la muestra consistió en dos grupos, el primero con 33 muestras de casos de queilitis actínica diagnosticados clínicamente, y el segundo se compone de 9 muestras de mucosa oral normal. Los casos estaba registados en el servicios de Cirugía de Cabeza y Cuello del Hospital Dr. Napoleón Laureano, Joao Pessoa, PB. Los bloques de parafina de la muestra fueron cortados y teñidos con hematoxilina y eosina para evaluar el grado de displasia epitelial e infiltrado inflamatorio; y azul de toluidina para cuantificar los mastocitos.

El recuento de células cebadas se realizó con la ayuda de una red cuadrada en 8 campos por caso. La lectura final se expresó con valor medio de mastocitos por células /  $\text{m}^2$ . Los datos fueron analizados con el programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 15.0.

---

**Resultados:** En el 57,6 % de los casos hubo algún grado de displasia epitelial, y 39,4 % leve, 15,2 % moderada y el 3 % severa. El 21,2 % tenían carcinoma de células escamosas. Se observó la presencia de infiltrado inflamatorio y elastosis solar en 84,9 % y 81,8 %, respectivamente. Se identificaron células cebadas en 87,8 % de la muestra. La densidad de los mastocitos en los casos de queilitis actínica fue  $17,4 \pm 10,4$  células /  $m^2$  · tejido normal y  $1,78 \pm 1,64$  células /  $m^2$ · (p <0,001). Hubo una correlación estadísticamente significativa entre la densidad de los mastocitos con procesos de displasia (p = 0,004) y el infiltrado inflamatorio (p = 0,000).

**Conclusión:** El aumento de la densidad de los mastocitos en la queilitis actínica, en comparación con mucosa normal, y su correlación con los procesos de displasia y la inflamación sugiere el papel de estas células en la progresión de la enfermedad para el Carcinoma de células escamosas.

**Palabras clave :** Mastocitos, queilitis actínica, carcinoma de células escamosas, carcinogénesis.

---

## INTRODUÇÃO

A queilite actínica (QA) é uma lesão potencialmente maligna que pode transformar-se em carcinoma de células escamosas (CCE) de lábio. Afeta principalmente o lábio inferior de pessoas de pele clara, na faixa etária de 50 a 60 anos de idade, que se expõem excessivamente à radiação solar.<sup>1-5</sup>

Histologicamente a QA revela com frequência várias alterações epiteliais, sendo comum a ocorrência de displasia leve à severa <sup>6</sup> e Carcinoma *in situ* <sup>7</sup>; e, no tecido conjuntivo, frequentemente se observa elastose solar e infiltrado inflamatório de grau variado.<sup>3-4,8</sup>

Alguns autores afirmam que o infiltrado inflamatório tumor-associado contribui para a carcinogênese escamosa.<sup>9-10</sup> Outros acreditam que os mecanismos que resultam na malignização da queilite actínica possam ter a participação de componentes do processo inflamatório, a exemplo dos mastócitos, que são células que proliferam após indução pela radiação ultravioleta (UV) e que liberam potentes mediadores que atuam na inflamação, angiogênese e degradação da matriz intercelular. <sup>2,11-14</sup> Os mastócitos estão presentes em maior quantidade em lesões provocadas pela radiação UV, como a queilite actínica e o carcinoma de células escamosas de lábio. Alguns estudos associam a maior quantidade de mastócitos ao desenvolvimento da queilite actínica.<sup>2,11</sup>

Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo analisar a densidade dos mastócitos em Queilite Actínica segundo as características histológicas da lesão comparando com a mucosa normal.

## MÉTODO

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Lauro Wanderley. CEP/HULW/UFPA sob protocolo número 448/10.

---

Foi um estudo descritivo onde um grupo foi composto por 33 blocos parafinados de casos com diagnóstico clínico de queilite actínica em indivíduos de ambos os sexos, registrados no Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Dr. Napoleão Laureano, João Pessoa, PB, obtidos no período entre os anos de 2000 a 2008. O segundo grupo foi composto por 9 blocos parafinados de espécimes da mucosa oral normal. Para serem incluídos na amostra, os blocos parafinados deveriam ter condições para novo corte e coloração para análise histológica.

Cada bloco selecionado foi recortado em seções de 4 µm de espessura para a obtenção de duas lâminas, uma por coloração por técnica de rotina de Hematoxilina e Eosina(HE) e uma outra lâmina para ser colada pela técnica de Azul de Toluidina (AT), para identificação de mastócitos.<sup>11</sup>

A avaliação histológica foi realizada por dois examinadores independentes, previamente calibrados, em um microscópio óptico, onde foi realizada análise microscópica das características histológicas epiteliais de acordo com os critérios estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS). A displasia epitelial foi classificada de acordo com OMS em displasia leve, displasia moderada e displasia severa <sup>6</sup>. A presença de elastose solar e de infiltrado inflamatório também foi registrada, sendo o infiltrado classificado como leve, moderado ou intenso e na seleção das áreas para análise foram desconsideradas regiões de ulceração.<sup>15</sup>

Para contagem dos mastócitos, foi utilizado um microscópio óptico Motic BA 300®, Canadá, com magnitude 400X, acoplado ao computador com programa Motic Images Plus 2.0. A leitura foi realizada em 8 campos por lâmina, usando um retículo quadrado (20x20), onde cada lado do campo tinha 12µm, somando uma área de 144 m<sup>2</sup> por campo; e a soma total dos oito campos igual a 1052 m<sup>2</sup>. A média de mastócitos foi obtida pela leitura dos 08 campos e expressa em células/m<sup>2</sup>.

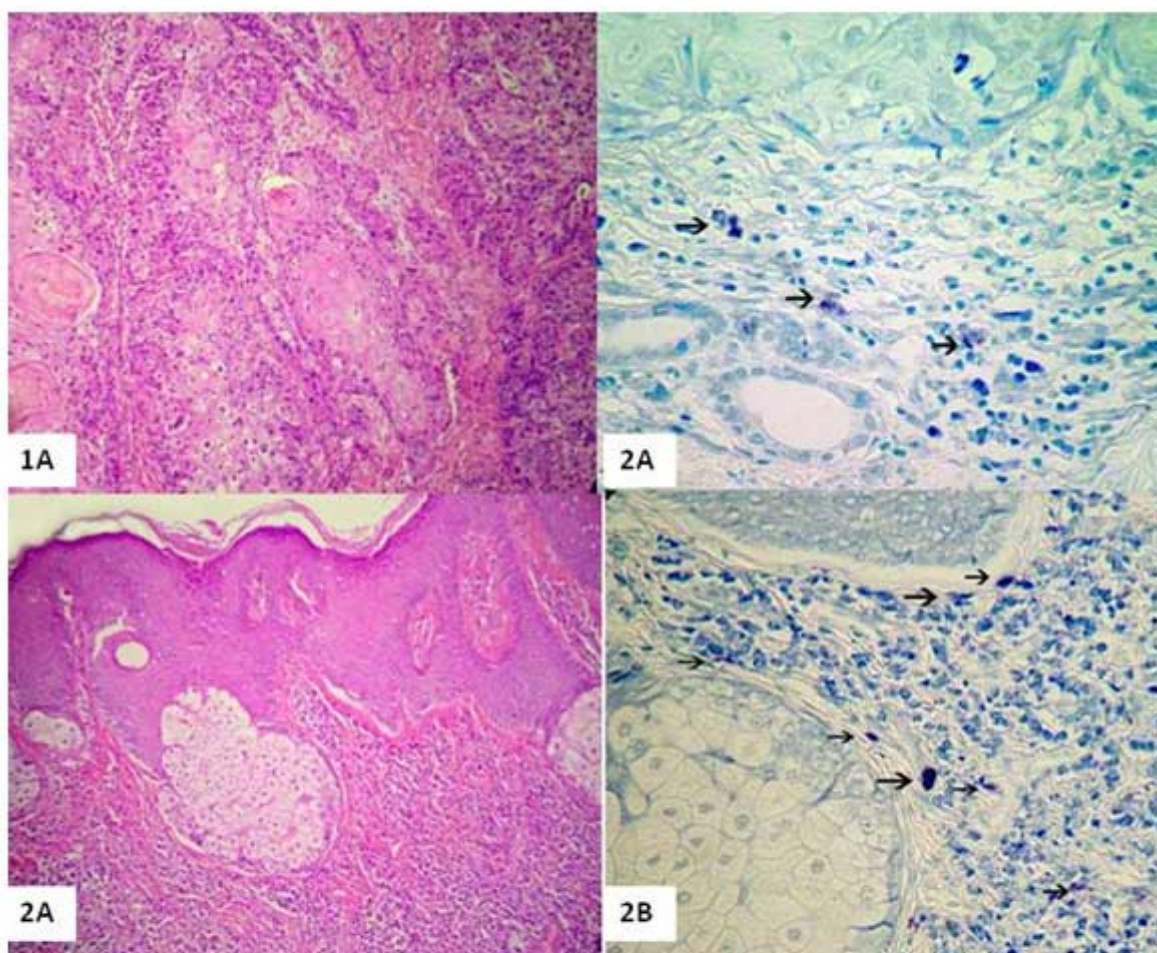
Os dados foram tabulados e realizados testes estatísticos em programa estatístico SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) para Windows versão 15.0. Os procedimentos de inferência estatística foram realizados por testes U de *Mann-Whitney*, *Kuskall-Wallis*, Qui-Quadrado e o coeficiente de Spearman, sendo consideradas estatisticamente significantes diferenças quando  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Dentre os 33 espécimes do grupo com Q.A foi observado que 78,8 % apresentam alteração epitelial variando de displasia leve a CCE. Em 57,6 %(19) houve algum grau de displasia, sendo 39,4 % (13) leve, 15,2 % (5) moderada e 3 % (1) severa; e em 21,2 % (7) dos casos ocorreu CCE. A presença de infiltrado inflamatório foi observada em 84,9 % da amostra, variando de 39,4 % (13) leve, 15,2 % (5) moderado e 30,3 % (10) intenso. Elastose solar foi observada em 81,8 % dos casos.

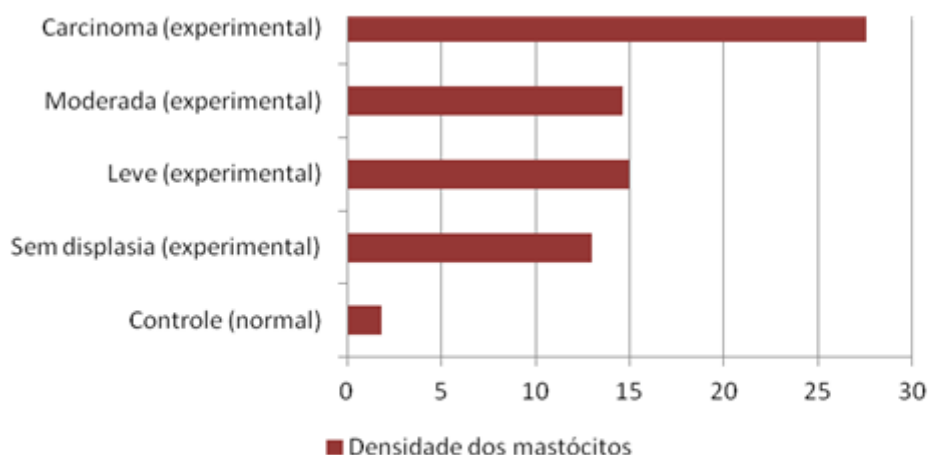
Os mastócitos foram identificados em 87,8 % (29) dos casos (Figuras 1A, 1B, 2A e 2B) e estavam localizados próximos a área de epitélio displásico (30,3 %), na lâmina própria (24,2 %), permeando a elastose solar (15,5 %), na proximidade de vasos (9 %), na região peritumoral (18,8 %) e submucosa (6 %). Em 15,2 %(5) dos casos, os mastócitos estavam ativos, em estágio de degranulação, especialmente quando próximos à área displásica, região tumoral e de vasos.

A média de mastócitos nos espécimes de QA foi de  $17,4 \pm 10,4$  células/m<sup>2</sup> com variação de 5,9 a 33 células/m<sup>2</sup>, enquanto que nos espécimes de mucosa normal foi de  $1,78 \pm 1,64$  células/m<sup>2</sup>, com variação de 0,52 a 3,04 células/m<sup>2</sup>. Houve diferença estatisticamente significativa (U de Mann-Whitney,  $p < 0,001$ ) quando comparada a concentração de mastócitos entre os dois grupos. A média de mastócitos foi de  $27,57 \pm 5,94$  células/m<sup>2</sup> nos casos de CCE, sendo significativamente maior (Kruskall-Wallis,  $p = 0,001$ ), quando comparados tecido normal e graus de displasia epitelial (Fig. 3).



**Fig. 1A.** CCE bem diferenciado mostra ilhotas neoplásicas e pérolas córneas. Observa-se ainda um intenso infiltrado inflamatório (HE, 40X). **Fig. 1B.** Lesão anterior. As setas identificam mastócitos presentes no estroma das lesões em torno de ilhas neoplásicas (AT, 400X). **Fig. 2 A.** A fotomicrografia de lesão QA do vermelhão do lábio inferior, onde observamos epitélio pseudoestratificado exibindo acantose e hiperortoqueratose. A região da lâmina própria apresenta intenso infiltrado inflamatório. (HE, 100X). **Fig. 2B.** Maior ampliação do corte anterior coradas com azul de toluidina apresentando numerosos mastócitos ativos (setas) (AT, 400X).

Houve uma correlação estatisticamente significativa (coeficiente de Spearman,  $p = 0,004$ ) entre a densidade dos mastócitos e a presença de displasia epitelial. Sendo observado um aumento progressivo significativo (Kruskall-Wallis,  $p = 0,001$ ) na quantidade de mastócitos, quando havia aumento da severidade dos graus de displasia.



**Fig.3.** Densidade dos mastócitos segundo os graus displasia e carcinoma do grupo experimental e no controle.

O infiltrado inflamatório apresentou uma correlação estatisticamente significativa com a densidade dos mastócitos (Coeficiente de Spearman,  $p=0,000$ ) e a quantidade de mastócitos aumentou em função dos graus de inflamação (Kruskall-Wallis,  $p=0,003$ ) (Tabela).

**Tabela.** Avaliação da densidade dos mastócitos em função dos graus de inflamação.

Média dos mastócitos $\pm$ Desvio padrão	Infiltrado inflamatório	Valores Inferenciais
3,80 $\pm$ 7,43	Ausente	$p=0,003^*$
16,85 $\pm$ 8,64	Leve	
17,00 $\pm$ 11,51	Moderado	
25,20 $\pm$ 5,75	Severo	

Também foi observada correlação estatisticamente significativa entre displasia epitelial e infiltrado inflamatório (Coeficiente de Spearman,  $p=0,002$ ). No entanto, ao verificar se os graus de displasia estavam associados aos graus de inflamação, não foi observada associação significativa (Qui-Quadrado,  $p=0,398$ ).

Ao analisar a densidade dos mastócitos com a presença/ausência de elastose solar foi observada que não houve diferença estatisticamente significativa (U de Mann-Whitney,  $p=0,05$ ).

## DISCUSSÃO

Os mastócitos são células inflamatórias que têm sido reconhecidas como importantes efetoras dos efeitos deletérios da radiação solar sobre a pele<sup>16-17</sup>. Recentes estudos mostram que essas células estão significativamente aumentadas

em lesões de lábio induzidas pela radiação como a queilite actínica<sup>2,18-19</sup> e carcinoma de células escamosas de lábio<sup>11,15,20-25</sup>. No presente estudo foi observado aumento do número dos mastócitos em lesões de Q.A quando comparada ao tecido normal intrabucal, corroborando com os resultados de outros estudos.<sup>11,15,18</sup>

Por outro lado, no presente estudo, foi identificada uma associação significativa entre densidade de mastócitos e os diferentes graus de displasia, sendo esses dados semelhantes aos de outras pesquisas.<sup>11,26</sup> Nestes estudos, os autores observaram estreita correlação entre a ativação dos mastócitos e as diferentes fases de hiperqueratose, displasia, carcinoma in situ e carcinoma oral invasivo. Para estes autores durante o processo de carcinogênese há uma infiltração seqüencial e degranulação de células mastócitos em CCE. Vale destacar que as alterações no citoesqueleto epitelial em lesões potencialmente malignas podem anteceder as alterações estruturais, como provavelmente observado por Santos, Sousa, Nunes, Sotto, Araújo (2003)<sup>27</sup> que identificaram alterações no padrão de diferenciação de queratina em QA. Supostamente estas alterações dependem então no estágio em que se encontra o processo de transformação, bem como da continuidade da ação do agente etiológico sobre o tecido.

A relação entre a densidade de mastócitos e os diferentes graus de displasia epitelial não são achados frequentemente observados divergindo dos nossos resultados.<sup>15,18-19</sup>

A localização dos mastócitos esteve relacionada a região peritumoral, ao redor de vasos, próximos a área de inflamação, elastose solar e displasia epitelial. Estes achados foram semelhantes aos resultados de outros autores<sup>2,11,18-20,22-23</sup> reforçando a hipótese de que os mastócitos poderiam participar do processo de transformação maligna da queilite actínica.

Assim como os resultados de Rojas, Spencer, Martínez, Maurelia, Rudolph (2005)<sup>20</sup>, Rojas (2009)<sup>28</sup>, Grimbaldston, Finlay-Jones, Hart (2006)<sup>29</sup> a densidade dos mastócitos esteve correlacionada com a presença local da inflamação. Há indícios que a resposta inflamatória, naquela região tecidual, poderá estar contribuindo com a progressão do processo benigno para maligno.<sup>14</sup>

A migração dos mastócitos para o sítio tumoral e a sua ativação pode ser a condição necessária para seu efeito promotor sobre o tumor. Visto que a falha neste processo pode ser a responsável pela diminuição dessas células em lesões com potencial de malignização e em lesões malignas da cavidade oral.<sup>30</sup>

A presença consistente de mastócitos nas lesões de QA de nossa amostra podem ter sido mediada pelo mecanismo explicado por Huang y otros(2008).<sup>31</sup> Neste processo, em presença de inflamação, a liberação do mediador químico SCF (Fator tumoral derivado de células tronco) é responsável pela ativação do receptor c-kit em mastócitos resultando em diferenciação, migração, maturação e sobrevivência destas células no microambiente tumoral.

O aumento da densidade dos mastócitos nas lesões de QA, em relação à mucosa normal, e sua correlação com o processo de displasia e de inflamação sugerem sua participação na progressão da doença para CCE de lábio.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 .Souza Lucena EE, Costa DC, Silveira EJ, Lima KC. Prevalence and factors associated to actinic cheilitis in beach workers. *Oral Dis.* 2012;18(6):575-9.
- 2 .Rojas IG, Martínez A, Pineda A, Spencer ML, Jiménez M, Rudolph MI. Increased mast cell density and protease content in actinic cheilitis. *J Oral Pathol Med.* 2004;33(9):567-3.
3. Cavalcante ASR, Anbinder AL, Carvalho YR. Actinic cheilitis: clinical and histological features. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(3):498-3.
- 4 .Van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol.* 2009;45(4):317-23.
5. Pinera-Marques K, Lorenço SV, Silva LF, Sotto MN, Carneiro PC. Actinic lesions in fishermen's lower lip: clinical, cytopathological and histopathologic analysis. *Clinics.* 2010;65(4):363-7.
6. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. World Health Organization Classification of tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours. IARC press 2005;177-9.
7. Vieira RAMAR, Minicucci EM, Marques MEA, Marques AS. Actinic cheilitis and squamous cell carcinoma of the lip: clinical, histopathological and immunogenetic aspects. *An Bras. Dermatol.* 2012;87 (1):105-14.
8. Freitas VS, Santos PPA, Freitas RA, Pinto PL, Souza LB. Mast cells and matrix metalloproteinase 9 expression in actinic cheilitis an lipsquamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;112(3):342-8.
9. Silveira EJD, Lopes MFF, Silva LLM, Ribeiro BF, Lima KC, Queiroz LMG. Lesões orais com potencial de malignização: análise clínica e morfológica de 205 casos. *J Bras Patol Med Lab.* 2009;45(3):233-8.
10. Paiva MAF, Soares MSM, Figueiredo CRL, Luna AH, Oliveira VEN, Brasil Júnior O. Association between dysplasia and inflammation in actinic cheilitis . *J. Bras. Patol. Med. Lab.* 2012;48(6):455-8.
- 11 .Gomes APN, Johann JE, Lovato GG, Ferreira AM. Comparative Analysis of the Mast Cell Density in Normal Oral Mucosa, Actinic Cheilitis and Lip Squamous Cell Carcinoma. *Braz Dent J.* 2008;19(3):186-9.
12. Rojas IG, Boza YV, Spencer ML, Flores M, Martínez A. Increased fibroblast density in actinic cheilitis: association with tryptase-positivemast cells, actinic elastosis and epithelial p53 and COX-2 expression. *J Oral Pathol Med.* 2012;41(1):27-3.
13. Caughey GH. Mast cell tryptases and chymases in inflammation and host defense. *Immunol Rev.* 2007;217(1):141-54.
14. Berhane T, Halliday GM, Cooke B, Barnetson RS. Inflammation is associated with progression of actinic keratoses to squamous cell carcinomas in humans. *Br J Dermatol.* 2002;146(5):810-15.



15. Costa NL, Oton-Leite AF, Cheim-Júnior AP, Alencar RDE, Bittar GO, Silva TA, Batista AC. Density and migration of mast cells in lip squamous cell carcinoma and actinic cheilitis. *Histol Histopathol.*2009;24(4):457-65.
16. Hart PH, Grimbaldston MA, Finlay-Jones JJ. Sunlight, immunosuppression and skin cancer: role of histamine and mast cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2001;28(12):1-8.
17. González S, Moran M, KOchevar IE. Chronic photodamage in skin of mast cell-deficient mice. *Photochem Photobiol.*1999;70(2):248-53.
18. Araujo CP, Gurgel CA, Ramos EA, Freitas VS, Barbosa Júnior ADE, Ramalho LM, Santos JN. Accumulation of CD1a-positive Langerhans cells and mast cells in actinic cheilitis. *J Mol Hist.*2010;41(6): 357-65.
19. Souza LR, Fonseca-Silva T, Santos CC, Oliveira MVM, Corrêa-Oliveira R, Guimarães ALS, De Paula AMB. Association of mast cell, eosinophil leucocyte and microvessel densities in actinic cheilitis and lip squamous cell carcinoma. *Histopathology.*2010;57(6):796-805.
20. Rojas IG, Spencer ML, Martínez A, Maurelia MA, Rudolph MI. Characterization of mast cell subpopulations in lip cancer. *J Oral Pathol Med.* 2005;34(5):268-73.
21. Iamaroon A, Pongsiriwet S, Jittidecharaks S, Pattanaporn K, Prapatatok S, Wanachantararak S. Increase of mast cells and tumor angiogenesis in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 2003;32(4):195-9.
22. Gaje P, Bocan V, Cimpean AM, Izvernariu DA, Streian F, Raica M. Simultaneous demonstration of mast cells and blood vessels by the combined method CD34-alcian blue –safranin in lip tumors. *Rom J Morphol Embryol.*2007;48(3):237-41.
23. Freitas VS, Santos PPAS, Freitas RA, Pinto LP, Souza LB. Mast cells and matrix metalloproteinase 9 expression in actinic cheilitis and lip squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*2011;112(3):342-48.
24. Sharma B, Sriram G, Saraswathi TR, Sivapathasundharam B. Immunohistochemical evaluation of mast cells and angiogenesis in oral squamous cell carcinoma. *Indian J Dent Res.* 2010;21(2):260-5.
25. Parizi ACG, Barbosa RL, Parizi JLS, Nai GA. A comparison between the concentration of mast cells in squamous cell carcinomas of the skin and oral cavity. *An Bras Dermatol.*2010;85(6):811-18.
26. Ch'ng S, Wallis RA, Yuan L, Davis PF, Tan ST. Mast cells and cutaneous malignancies. *Mod Pathol.* 2006;19(1):149-159.
27. Santos JN, Sousa SO, Nunes FD, Sotto MN, De Araújo VC. Altered cytokeratin expression in actinic cheilitis. *J Cutan Pathol.* 2003;30(4):237-41.
28. Rojas IG, Martínez A, Brethauer U, Grez P, Yefi R, Luza S, et al. Actinic cheilitis: Epithelial expression of COX-2 and its association with mast cell tryptase and PAR-2. *Oral Oncol.* 2009;45(3):284-90.
29. Grimbaldston MA, Finlay-Jones JJ, Hart PH. Mast cells in photodamaged skin: what is their role in skin cancer? *Photochem. Photobiol. Sci.* 2006; 5(2):177-183.

30. Oliveira-Neto HH, Leite AF, Costa NL, Alencar RC, Lara VS, Silva TA, Leles CR, Mendonça FE, Batista AC. Decrease in mast cells in oral squamous cell carcinoma: possible failure in the migration of these cells. *Oral Oncol.* 2007;43(5):484-90.

31. Huang B, Lei Z, Zhang GM, Li D, Song C, Li B, et al. SCF-mediated mast cell infiltration and activation exacerbate the inflammation and immunosuppression in tumor microenvironment. *Blood.* 2008;112(4):1269-79.

Recibido: 29 de julio de 2013.

Aprobado: 14 de septiembre de 2013.

*Rachel Reinaldo Arnaud.* Mestre pela Universidade Federal da Paraíba, Brasil.  
Correo electrónico: rrnaud@hotmail.com