

OPMDcare

Formación de profesionales sanitarios

Trastornos Orales Potencialmente Malignos

Formación de profesionales sanitarios



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO



Sveučilište u
Zagrebu
University of Zagreb

université
de BORDEAUX



CESPU
COOPERATIVA DE ENSINO
SUPERIOR POLITÉCNICO
E UNIVERSITÁRIO

Trastornos orales potencialmente malignos: formación de profesionales sanitarios (1.ª edición).

Santiago de Compostela, España, 2022

ISBN: 978-84-09-46104-2

Traducción de *Oral Potentially Malignant Disorders: Healthcare Professional Training (1st edition)*.

Londres, 2022

ISBN: 978-84-09-39243-8



Trastornos orales potencialmente malignos: formación de profesionales sanitarios © 2022 se encuentra bajo la licencia internacional Creative Commons BY-NC-ND 4.0. Cualquier tipo de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra que no esté incluida en la licencia Creative Commons BY-NC-ND 4.0 solo puede realizarse con la autorización expresa de sus propietarios, salvo que la ley disponga lo contrario. Puede acceder al texto completo de la licencia en <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>.

Descargo de responsabilidad

Este proyecto es cofinanciado por el programa Erasmus+ de la Unión Europea, «Trastornos orales potencialmente malignos: formación de profesionales sanitarios», número de subvención 2020-1-UK01-KA202-078917.

El apoyo de la Comisión Europea a la producción de esta publicación no constituye una aprobación de su contenido, que refleja únicamente las opiniones de los autores, y la Comisión no se hace responsable del uso que pueda hacerse de la información contenida en ella.



**Cofinanciado por el
programa Erasmus+
de la Unión Europea**

Prefacio

Estimados colegas:

A pesar de los encomiables avances en la prevención, la detección y el tratamiento de una amplia variedad de tipos de tumores sólidos, el carcinoma oral de células escamosas (COCE) sigue siendo una importante carga sanitaria en todo el mundo. Desafortunadamente, el COCE sigue diagnosticándose en estadios tardíos, con enfermedad locorregional avanzada o metástasis a distancia.

En la práctica clínica, existen oportunidades para identificar a los pacientes con trastornos orales potencialmente malignos (TOPM), que preceden a la aparición del cáncer. Aunque existen diversas fuentes de información, la mayoría se centra en el diagnóstico y en el uso de orientaciones antiguas, con escasa referencia al tratamiento general de las afecciones. Este libro forma parte de un proyecto europeo dirigido a los profesionales sanitarios y tiene como objetivo proporcionar una guía actualizada a los profesionales clínicos que se encuentran con pacientes con una patología de cabeza y cuello, para reconocer, investigar, diagnosticar y tratar los TOPM. El contenido del libro se ha reproducido ampliamente a partir de los trabajos publicados por el Centro Colaborador de la OMS (Reino Unido) que celebró dos talleres de expertos y comunicó sus conclusiones en 2007 y 2020. Esta herramienta de aprendizaje también reúne la experiencia de varias unidades de Medicina Oral de toda Europa a través de las respectivas universidades de los socios implicados en el proyecto (www.OPMDcare.com).



Dr. Rui Albuquerque

Coordinador

Consultor en Medicina Oral y profesor clínico sénior honorario

Guy's Hospital,
Facultad de Odontología, Ciencias Orales y Craneofaciales
King's College London
Departamento de Medicina Oral,
Floor 22, Tower Wing,
Guy's Hospital,
Great Maze Pond,
Londres SE1 9RT

Editado por

Rui Albuquerque, DMD, MS, DAS, PhD, PGCME, FHEA, FDS RCS (OM)

Departamento de Medicina Oral

Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido

Facultad de Odontología, Ciencias Orales y Craneofaciales, King's College London, Reino Unido

Vlaho Brailo, DMD, PhD

Departamento de Medicina Oral

Clínica de Odontología, Hospital Clínico Universitario de Zagreb, Zagreb, Croacia

Escuela de Medicina Dental, Universidad de Zagreb, Zagreb, Croacia

Barbara Carey BDS, MB BCh BAO BA, FDS (OM) RCSI, FFDRCSI (Medicina Oral), FHEA

Departamento de Medicina Oral

Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido

Márcio Diniz-Freitas, DDS, MSc, PhD

Unidad de Odontología de en Pacientes con Necesidades Especiales

Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Santiago de Compostela, España

Jean-Christophe Fricain, DDS, PhD, HDR

Departamento de Cirugía Oral

Hospital Universitario de Burdeos, Francia

Giovanni Lodi DDS, PhD

Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche e Odontoiatriche

Università degli Studi di Milano, Italia

Luis Monteiro DDS, MSc, PhD, especialización en Cirugía Oral, diploma en Medicina Oral

Departamento de Medicina y Cirugía Oral

Unidad de Investigación en Patología Oral y Rehabilitación (UNIPRO - IUCS)

Instituto Universitario de Ciencias de la Salud (IUCS), CESPU, Gandra, Portugal

Senathirajah Ariyaratnam, BDS, MDS (Manchester), FDSRCS (Inglaterra), FFGDP (Reino Unido), FCGDent (Reino Unido), SFHEA (Reino Unido), NTF (Reino Unido)

Departamento de Medicina Oral

Escuela de Ciencias Médicas, Universidad de Manchester, Reino Unido

Autores

Rui Albuquerque, DMD, MS, DAS, PhD, PGCME, FHEA, FDS RCS (OM)

Departamento de Medicina Oral

Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido

Facultad de Odontología, Ciencias Orales y Craneofaciales, King's College London, Reino Unido

Ana Andabak Rogulj, DMD, PhD

Departamento de Medicina Oral

Clínica de Odontología, Hospital Clínico Universitario de Zagreb, Zagreb, Croacia

Escuela de Medicina Dental, Universidad de Zagreb, Zagreb, Croacia

Eduardo Barreira, DDS

Curso de posgrado en Medicina Oral

Instituto Universitario de Ciencias de la Salud (IUCS), CESPU, Gandra, Portugal

Franck Boralevi, MD PhD HDR

Departamento de Dermatología Pediátrica

Hospital Universitario de Burdeos, Francia

Vlaho Brailo, DMD, PhD

Departamento de Medicina Oral

Clínica de Odontología, Hospital Clínico Universitario de Zagreb, Zagreb, Croacia

Escuela de Medicina Dental, Universidad de Zagreb, Zagreb, Croacia

Barbara Carey, BDS, MB BCH BAO BA, FDS (Medicina Oral RCSI, FFDRCSI (Medicina Oral, FHEA

Departamento de Medicina Oral

Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido

Lisette Collins, BSc BDS MSc MFDS RCS (Inglaterra FRCPath

Patología Oral y Maxilofacial

Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust/Viopath LLC, Londres, Reino Unido

Richard James Cook, BDS (con honores FDS RCS (Inglaterra MBChB MRCS (Ed. PhD FDS (Medicina Oral RCS (Ed. FHEA

Departamento de Medicina Oral

Facultad de Odontología, Ciencias Orales y Craneofaciales, King's College London, Reino Unido

Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido

Márcio Diniz-Freitas DDS, MSc, PhD

Unidad de Odontología en Pacientes con Necesidades Especiales.

Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Santiago de Compostela, España

Michael Escudier, MD, MBBS, FRCS (con honores, BDS, FDS RCS (Inglaterra, FDS RCPS (Glasgow, FFD RCSI, FDS (Medicina Oral RCS, FFGDP (Reino Unido, FHEA

Departamento de Medicina Oral

Facultad de Odontología, Ciencias Orales y Craneofaciales, King's College London, Reino Unido

Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido

Autores

Emma Fribourg, DDS

Departamento de Cirugía Oral
Hospital Universitario de Burdeos, Francia

Jean-Christophe Fricain, DDS, PhD, HDR

Departamento de Cirugía Oral
Hospital Universitario de Burdeos, Francia

Lucía García-Caballero, DDS, MSc, PhD

Departamento de Ciencias Morfológicas
Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Santiago de Compostela, España

Sandeep Joshi, BDS, MBBS, MFDS

Departamento de Medicina Oral
Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido

Lucía Lago-Méndez, DDS, MSc, PhD

Unidad de Salud Bucodental
Servicio Gallego de Salud (SERGAS), Lugo, España

Jacobo Limeres-Posse, DDS, MSc, PhD

Unidad de Odontología en Pacientes con Necesidades Especiales
Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Santiago de Compostela, España

Giovanni Lodi DDS, PhD

Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche e Odontoiatriche
Università degli Studi di Milano, Italia

Niccolò Lombardi DDS, especialista en Cirugía Oral

Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche e Odontoiatriche
Università degli Studi di Milano, Italia

Božana Lončar Brzak, DMD, PhD

Departamento de Medicina Oral
Escuela de Medicina Dental, Universidad de Zagreb, Croacia

Luis Monteiro, DDS, MSc, PhD, especialización en Cirugía Oral, diploma en Medicina Oral

Departamento de Medicina y Cirugía Oral
Unidad de Investigación en Patología Oral y Rehabilitación (UNIPRO - IUCS)
Instituto Universitario de Ciencias de la Salud (IUCS), CESPU, Gandra, Portugal

Alexander Morrell, BSc, PhD

Centro de Ciencias Orales, Clínicas y Traslacionales
Facultad de Odontología, Ciencias Orales y Craneofaciales, King's College London, Londres, Reino Unido

Vignesh Murthy, BA, BDentSc, Dip PCD, MFDS (RCSI), PGCME

Departamento de Medicina Oral
Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido

Alberto Pispero DDS, PhD, especialista en Cirugía Oral

Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche e Odontoiatriche
Università degli Studi di Milano, Italia

Luis Silva, DDS, PhD

Departamento de Medicina y Cirugía Oral
Unidad de Investigación en Patología Oral y Rehabilitación (UNIPRO - IUCS)
Instituto Universitario de Ciencias de la Salud (IUCS), CESPU, Gandra, Portugal
Instituto Politécnico de Ciencias de la Salud (IPSN), CESPU, Gandra, Portugal

Ivana Škrinjar, DMD, PhD

Departamento de Medicina Oral
Clínica de Odontología, Hospital Clínico Universitario de Zagreb, Zagreb, Croacia
Escuela de Medicina Dental, Universidad de Zagreb, Zagreb, Croacia

Selvam Thavaraj BDS, PhD, FDSRCS (Inglaterra), FRCPath

Patología Oral y Maxilofacial
Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido
Centro de Ciencias Orales, Clínicas y Traslacionales, King's College London, Reino Unido

Elena Varoni DDS, PhD

Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche e Odontoiatriche
Università degli Studi di Milano, Italia

Ana Catarina Vasconcelos, DDS

Departamento de Medicina y Cirugía Oral
Instituto Universitario de Ciencias de la Salud (IUCS), CESPU, Gandra, Portugal

Saman Warnakulasuriya, OBE, BDS (con honores), FDSRCS (Inglaterra), FDSRCS (Edimburgo), FDSRCPS (Glasgow), diploma en Medicina Oral, PhD (Glasgow), DSc, FKC

King's College London, Reino Unido y Centro Colaborador de la OMS para el Cáncer Oral, Reino Unido

Revisor externo

Senathirajah Ariyaratnam, BDS, MDS (Manchester), FDSRCS (Inglaterra), FFGDP (Reino Unido), FCGDent (Reino Unido), SFHEA (Reino Unido), NTF (Reino Unido)

Departamento de Medicina Oral
Escuela de Ciencias Médicas, Universidad de Manchester, Reino Unido

Correspondencia:

Dr. Rui Albuquerque

Departamento de Medicina Oral, Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido
Facultad de Odontología, Ciencias Orales y Craneofaciales, King's College London, Reino Unido
Correo electrónico: rui.albuquerque@gstt.nhs.uk

Índice

Prefacio	3
Editado por	4
Autores	5
1. Trastornos orales potencialmente malignos	10
1.1. Introducción	11
1.2. Trastornos orales potencialmente malignos (TOPM): definiciones y clasificaciones	11
1.3. Aspectos demográficos y clínicos de los TOPM	12
2. Técnicas de biopsia oral y coadyuvantes	15
2.1. Introducción	16
2.2. Indicaciones y contraindicaciones de la biopsia oral	16
2.3. Clasificación y tipos de biopsias orales	17
2.3.1. Biopsia por incisión	17
2.3.2. Biopsia por escisión	19
2.3.3. Biopsia con pinzas o sacabocados	19
2.4. Coadyuvantes de diagnóstico	21
2.4.1. Tinción vital	21
2.4.2. Sistemas ópticos y basados en la luz	22
2.4.3. Citología oral	26
2.4.4. Coadyuvantes salivales	27
3. Aspectos histológicos de los trastornos orales potencialmente malignos	29
3.1. Introducción	30
3.2. Lesiones liquenoides orales	30
3.3. Fibrosis submucosa oral	31
3.4. Displasia epitelial oral (DEO)	32
3.5. Displasia epitelial oral asociada al virus del papiloma humano (DEO VPH)	34
4. Liquen Plano Oral y Lesiones Orales Liquenoides	35
4.1. Liquen Plano Oral	36
4.1.1. Definición	36
4.1.2. Epidemiología	36
4.1.3. Presentación clínica	37
4.1.4. Diagnóstico diferencial	41
4.1.5. Diagnóstico	41
4.1.6. Tratamiento	42
4.2. Lesiones Liquenoides Orales	45
4.2.1. Definición	45
4.2.1.a. Lesiones liquenoides por contacto	46
4.2.1.b. Lesiones liquenoides orales asociadas a medicamentos	47
4.2.1.c. Enfermedad injerto contra huésped	47
5. Queilitis Actínica	51
5.1. Definición	52
5.2. Epidemiología	52
5.3. Presentación clínica	52
5.4. Diagnóstico diferencial	52
5.5. Diagnóstico	53
5.6. Tratamiento	54
6. Disqueratosis congénita	58
6.1. Definición	59
6.2. Etiología	59
6.3. Epidemiología	59
6.4. Presentación clínica	59
6.5. Diagnóstico diferencial	60
6.6. Diagnóstico	60
6.7. Tratamiento	61
7. Leucoplasia oral	64
7.1. Definición	65
7.2. Epidemiología y factores de riesgo para la aparición de la leucoplasia oral	65
7.3. Presentación clínica	66
7.4. Diagnóstico de la leucoplasia	69
7.5. Diagnóstico diferencial de las manchas blancas	71
7.6. Tratamiento	73

8. Eritroplasia oral	77
8.1. Definición	78
8.2. Etiopatogenia	78
8.3. Epidemiología	79
8.4. Presentación clínica	79
8.5. Diagnóstico diferencial	80
8.6. Diagnóstico	80
8.7. Tratamiento	81
9. Enfermedad de injerto contra huésped oral	83
9. Enfermedad de injerto contra huésped oral	84
9.1. Definición	84
9.2. Epidemiología	84
9.3. Presentación clínica	84
9.4. Diagnóstico	86
9.5. Tratamiento	86
9.6. EICHc de la mucosa	86
9.7. EICHc de las glándulas salivales	87
9.8. EICHc oral esclerótica	87
9.9. Complicaciones	88
10. Fibrosis submucosa oral	90
10.1. Definición	91
10.2. Etiopatogenia	91
10.3. Epidemiología	92
10.4. Presentación clínica	92
10.5. Diagnóstico diferencial	93
10.6. Diagnóstico	94
10.7. Tratamiento	94
10.7.1. Tratamiento conservador	94
10.7.2. Tratamiento quirúrgico	95
11. Lesiones palatinas asociadas al tabaquismo inverso	97
11.1. Definición	98
11.2. Etiopatogenia	98
11.3. Epidemiología	98
11.4. Presentación clínica	98
11.5. Diagnóstico diferencial	99
11.6. Diagnóstico	99
11.7. Tratamiento	99
12. Leucoplasia verrugosa proliferativa (LVP)	101
12.1. Definición	102
12.2. Epidemiología y riesgo de cáncer	102
12.3. Presentación clínica	102
12.4. Diagnóstico	104
12.5. Tratamiento	104
13. Lupus eritematoso discoide	107
13.1. Definición	108
13.2. Epidemiología	108
13.3. Presentación clínica	108
13.4. Diagnóstico diferencial	109
13.5. Diagnóstico	109
13.6. Tratamiento	109
14. Trastornos genéticos	112
14.1. Predisposición familiar o genética	113
14.2. Predisposición genética	113
14.3. Anemia de Fanconi	113
14.4. Disqueratosis congénita	115

1

Trastornos orales potencialmente malignos

Luis Silva¹

Eduardo Barreira¹

Rui Albuquerque^{2,3}

Luis Monteiro^{1,4}

1. Departamento de Medicina y Cirugía Oral, Unidad de Investigación en Patología Oral y Rehabilitación (UNIPRO). Instituto Universitario de Ciencias de la Salud (IUCS), CESPU, Gandra, Portugal
2. Departamento de Medicina Oral, Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido
3. Facultad de Odontología, Ciencias Orales y Craneofaciales, King's College London, Reino Unido
4. Departamento de Medicina y Cirugía Oral, Instituto Universitario de Ciencias de la Salud (IUCS), CESPU, Gandra, Portugal

1.1. Introducción

A pesar de los encomiables avances en la prevención, la detección y el tratamiento de una amplia variedad de tipos de tumores sólidos, el cáncer oral sigue siendo una importante carga sanitaria a nivel mundial. Por desgracia, la tasa de mortalidad asociada al cáncer oral en Europa es superior al 50 % en la mayoría de los países [1, 2]. El carcinoma oral de células escamosas (COCE) es el subtipo histológico más frecuente de cáncer oral y suele diagnosticarse en un estadio tardío, con enfermedad regional avanzada o metástasis en el momento del diagnóstico [2-4]. El retraso en el diagnóstico puede hacer que el tratamiento no sea exitoso y que no se obtengan resultados favorables [1, 2, 5, 6]. El consumo excesivo de tabaco y alcohol, además de producir un efecto sinérgico, es el factor de riesgo más importante para la aparición de cánceres de la cavidad oral, al igual que la exposición a la luz solar para la aparición de cánceres de labio [7-9]. Se ha establecido el papel causal del virus del papiloma humano (VPH), principalmente de tipo 16, sobre todo en los cánceres que aparecen en la base de la lengua y las amígdalas. La tasa de positividad del VPH entre los cánceres de la cavidad oral es de aproximadamente el 11 % [10, 11].

Muchos casos de COCE pueden estar precedidos por trastornos orales potencialmente malignos (TOPM), anteriormente denominados lesiones y condiciones premalignas. Los pacientes que presentan TOPM corren un mayor riesgo de padecer un cáncer oral [12].

Para reducir la morbilidad y la mortalidad asociadas a los cánceres orales, los TOPM deben identificarse y tratarse adecuadamente. La cavidad oral es idónea para la detección temprana de los TOPM, ya que un profesional sanitario puede visualizar y examinar estas lesiones con facilidad. A pesar de ello, solo el ~34 % de las neoplasias malignas orales se diagnostican en un estadio temprano, cuando el cáncer está localizado y aún no se ha diseminado [2]. Los médicos generalistas y odontólogos suelen encontrarse con pacientes que presentan TOPM en su práctica rutinaria, lo que refuerza la importancia de aumentar la concienciación y el conocimiento sobre dichos trastornos en estos grupos de profesionales sanitarios.

Este libro forma parte de un proyecto europeo dirigido a los profesionales sanitarios de la Unión Europea, con el fin de proporcionar herramientas y recursos de aprendizaje electrónico para mejorar los conocimientos sobre el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con TOPM.

Con este libro, pretendemos orientar a los profesionales clínicos que se encuentran con pacientes con una patología de cabeza y cuello, para que reconozcan, investiguen, diagnostiquen y traten los TOPM. Esta innovadora herramienta de aprendizaje reúne la experiencia de varias unidades de Medicina Oral de toda Europa a través de las respectivas universidades de los socios implicados. En ella, se abarca una serie de temas que incluyen la leucoplasia, la eritroplasia, la fibrosis submucosa oral, la queilitis actínica, la candidiasis hiperplásica crónica, el liquen plano, el lupus eritematoso discoide, el lupus eritematoso sistémico, los trastornos hereditarios, las técnicas de biopsia oral y el uso de coadyuvantes de diagnóstico. En cada capítulo se incluye un resumen donde se identifican los principales puntos de aprendizaje, junto con una lista de referencias para fomentar la lectura.

1.2. Trastornos orales potencialmente malignos (TOPM): definiciones y clasificaciones

Los trastornos orales potencialmente malignos (TOPM) se definen como un grupo de trastornos cuya presentación clínica puede preceder al diagnóstico de un carcinoma oral de células escamosas (CEO) [12].

Muchos cánceres orales aparecen sobre áreas de mucosa oral con cambios potencialmente malignos. Además, varias de estas lesiones presentan similitudes a nivel morfológico, citológico, genómico y molecular con las observadas en las neoplasias malignas epiteliales [13].

El término TOPM se introdujo por primera vez en 2005 en el taller de la Organización Mundial de la Salud (OMS), lo que llevó a abandonar muchos otros términos utilizados anteriormente, como «precáncer», «lesiones epiteliales precursoras», «pre maligno», «precanceroso» y «lesión intraepitelial» [13].

El término «precáncer» es uno de los más antiguos, utilizado inicialmente en 1805 para describir las enfermedades benignas que pueden convertirse en neoplasias malignas invasivas si se siguen durante un largo periodo de tiempo [12]. En 1978, el grupo de trabajo de la OMS adoptó el término «lesiones precancerosas», con una división en lesiones precancerosas (por ejemplo, leucoplasia o eritroplasia) y condiciones precancerosas (por ejemplo, fibrosis submucosa oral, queratosis actínica, liquen plano oral o lupus eritematoso discoide) [14].

1. Introducción

Se dio a entender que los cánceres orales aparecían en el mismo lugar que una lesión oral precancerosa anterior y una afección precancerosa [13].

En el taller de la OMS de 2005 sobre los TOPM, el grupo de trabajo hizo dos observaciones. La primera fue que esta asociación o riesgo es *potencial* durante la vida del paciente y que solo una minoría progresa al cáncer oral (y no todos como sugeriría el término «precanceroso»). La segunda fue que un cáncer oral no solo podía aparecer en el mismo lugar de un TOPM anterior, sino también en otro lugar de la cavidad oral de un paciente con una lesión o condición identificada como TOPM [13]. Esto produjo dos cambios importantes. El término «potencialmente maligno» se convirtió en un término más amplio que «precanceroso» para indicar que los pacientes con estas anomalías de la mucosa corren riesgo de presentar un cáncer oral, pero no necesariamente. El segundo cambio importante fue la fusión de los términos «lesiones» y «condiciones» en la categoría de «trastornos», en la que los cánceres orales podrían detectarse en los pacientes con cualquiera de estas alteraciones de la mucosa detectadas previamente y en cualquier lugar de la mucosa oral. De este modo, se reconocía el hecho de que los carcinógenos ambientales podían afectar cualquier parte del tubo aerodigestivo superior y que la presencia de estos trastornos podía indicar un mayor riesgo («potencial») de presentar un cáncer oral en otra parte de la cavidad oral [15-17]. Teniendo esto en cuenta, los pacientes con una lesión definida, como la leucoplasia, corren riesgo de presentar una neoplasia maligna en cualquier parte de la cavidad oral como resultado del cambio de campo («cancerización de campo»), incluso en una mucosa de apariencia clínica normal [18]. Esta terminología se ha adoptado en la última clasificación de la OMS sobre tumores de cabeza y cuello [19].

En 2020, el Taller de Consenso del Centro Colaborador de la OMS sobre los TOPM actualizó la definición de un TOPM como «cualquier anomalía de la mucosa oral que se asocie con un riesgo estadísticamente mayor de presentar cáncer oral» [12]. Se ha hecho hincapié no solo en el trastorno en sí, sino también en el paciente, que puede presentar anomalías genómicas y moleculares en la mucosa oral, lo que favorece la existencia de un TOPM y, potencialmente, de un cáncer oral [15, 17]. Por lo tanto, los pacientes diagnosticados con TOPM son más susceptibles de presentar cáncer oral a lo largo de su vida [12].

1.3. Aspectos demográficos y clínicos de los TOPM

La prevalencia mundial de los TOPM se estimó en un 4,47 % (IC del 95 % = 2,43-7,08). Esta cifra puede variar entre poblaciones y es mayor en las poblaciones asiáticas y en los hombres [12, 20].

La mayoría de los pacientes con TOPM son de mediana edad o ancianos [18]. El origen étnico y los hábitos culturales influyen en el tipo y el patrón de TOPM informados en poblaciones específicas debido al predominio de determinados factores de riesgo. Por ejemplo, el hábito de masticar nuez de betel o de areca está muy extendido en las poblaciones del sur de Asia, lo que da lugar a una mayor prevalencia de TOPM [20, 21]. También se sabe que, en algunas regiones geográficas, el tabaquismo inverso provoca cambios específicos en la mucosa del paladar [22].

Los TOPM engloban un grupo heterogéneo de trastornos clínicamente distintivos (Tabla 1.1) que incluyen la leucoplasia, la leucoplasia verrugosa proliferativa, la eritroplasia, la fibrosis submucosa oral, el liquen plano oral, la queilitis actínica (queratosis actínica), las lesiones palatinas en los fumadores invertidos, el lupus eritematoso discoide, la disqueratosis congénita, la lesión liquenoide oral y la enfermedad de injerto contra huésped oral [12].

Clasificación de TOPM según el Centro Colaborador de la OMS de 2020 [12]

Leucoplasia

Leucoplasia verrugosa proliferativa (LVP)

Eritroplasia

Fibrosis submucosa oral (FSO)

Liquen plano oral (LPO)

Queratosis actínica (queilitis actínica) (QA)

Lesiones palatinas en fumadores invertidos

Lupus eritematoso discoide (LED)

Disqueratosis congénita

Lesión liquenoide oral

Enfermedad de injerto contra huésped oral (EICH oral)

Tabla 1.1. TOPM incluidos en la clasificación del Centro Colaborador de la OMS de 2020.

Las manifestaciones clínicas de los TOPM son heterogéneas, con variaciones en el color (blanco, rojo y mezcla de blanco y rojo), la textura (placa o plana, lisa, corrugada, verrugosa, granular y atrófica) y el tamaño [18, 23]. En algunos casos, un carcinoma microinvasivo superficial puede estar ya presente y detectarse mediante histopatología. La presentación clínica puede permanecer estática, mostrar cambios clínicos o presentar una progresión o regresión con el paso del tiempo [18, 24].

Los TOPM pueden afectar cualquier zona anatómica de la cavidad oral (y de la orofaringe y la laringe) y pueden presentarse en una o varias zonas [24].

La tasa en la que los pacientes con TOPM anteriores presentan una neoplasia maligna oral (a menudo denominada tasa de transformación maligna) varía en todo el mundo y está estrechamente relacionada con el tipo de trastorno y con otros factores clínicos, patológicos o moleculares, incluido el tipo, el color, la ubicación, el tamaño, el sexo y la presencia y el grado de displasia [25-27].

En una revisión sistemática reciente, se informó de una tasa global de transformación maligna de los TOPM del 7,9 % (IC del 99 %: 4,9 %-11,5 %), aunque con valores de prueba de alta heterogeneidad (28). En este estudio, al realizar un metaanálisis aparte para los subgrupos específicos de TOPM, incluidos los siguientes: leucoplasia (9,5 %; IC del 99 %: 5,9 %-14,00 %), liquen plano (1,4 %; IC del 99 %: 0,9 %-1,9 %), lesiones liquenoides orales (3,8 %; IC del 99 %: 1,6 %-7,00 %), fibrosis submucosa oral (5,2 %; IC del 99 %: 2,9 %-8,00 %), eritroplasia oral (33,1 %; IC del 99 %: 13,6 %-56,1 %) y leucoplasia verrugosa proliferativa (49,5 %; IC del 99 %: 26,7 %-72,4 %). Esto se abordará con más detalle en los capítulos posteriores de este libro. En los próximos capítulos, utilizaremos la terminología del Taller de Consenso del Centro Colaborador de la OMS sobre los TOPM que se celebró en 2020 en Glasgow [12].

Mejorar el conocimiento y la detección de los TOPM es importante para proporcionar un tratamiento óptimo, pero también para mejorar la calidad de vida de los pacientes. También asegura un estrecho seguimiento de estos pacientes para facilitar la prevención y el diagnóstico temprano de un carcinoma invasivo que afecte la mucosa oral.

Referencias

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941-53.
2. Monteiro LS, Antunes L, Santos LL, Bento MJ, Warnakulasuriya S. Survival probabilities and trends for lip, oral cavity and oropharynx cancers in Northern Portugal in the period 2000-2009. *Ecancermedicalscience*. 2018;12:855.
3. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol*. 2009;45(4-5):309-16.
4. Albuquerque R, López-López J, Marí-Roig A, Jané-Salas E, Roselló-Llabrés X, Santos JR. Oral tongue squamous cell carcinoma (OTSCC): alcohol and tobacco consumption versus non-consumption. A study in a Portuguese population. *Braz Dent J*. 2011;22(6):517-21.
5. Borsetto D, Higginson JA, Aslam A, Al-Qamachi L, Dhanda J, Marioni G, et al. Factors affecting prognosis in locoregional recurrence of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*. 2019;48(3):206-13.
6. Gómez I, Seoane J, Varela-Centelles P, Diz P, Takkouche B. Is diagnostic delay related to advanced-stage oral cancer? A meta-analysis. *Eur J Oral Sci*. 2009;117(5):541-6.
7. Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2008;122(1):155-64.
8. Hashibe M. Risk Factors for Cancer of the Mouth: Tobacco, Betel Quid, and Alcohol. In: Warnakulasuriya S, Greenspan JS, editors. *Textbook of Oral Cancer: Prevention, Diagnosis and Management*. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 23-30.
9. Mello FW, Melo G, Pasetto JJ, Silva CAB, Warnakulasuriya S, Rivero ERC. The synergistic effect of tobacco and alcohol consumption on oral squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2019;23(7):2849-59.
10. Fakhry C, Lacchetti C, Rooper LM, Jordan RC, Rischin D, Sturgis EM, et al. Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Carcinomas: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of the College of American Pathologists Guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(31):3152-61.
11. Varoni EM, Lombardi N, Franchini R, D'Amore F, Novello V, Cassani B, et al. Oral Human Papillomavirus (HPV) and sexual behaviors in a young cohort of oral cancer survivors. *Oral Dis*. 2021;27(4):919-23.
12. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, Bagan JV, González-Moles MÁ, Kerr AR, et al. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis*. 2021;27(8):1862-80.
13. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med*. 2007;36(10):575-80.
14. World Health Organization. Report of a meeting of investigators on the histological definition of precancerous lesions. Geneva: World Health Organization, 1973, Can/731.
15. Johnson NW. Cancer Biology and Carcinogenesis: Fundamental Biological Processes and How They Are Deranged in Oral Cancer. In: Warnakulasuriya S, Greenspan JS, editors. *Textbook of Oral Cancer: Prevention, Diagnosis and Management*. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 399-425.
16. Monteiro L & Warnakulasuriya S. Molecular and signalling pathways during oral carcinogenesis. In: JS WSA, editor. *Textbook of Oral Cancer - Prevention, Diagnosis and Management*. 1 ed. Switzerland AG: Springer Nature 2020.
17. Johnson NW. The Biology and Pathology of Squamous Cell Carcinoma in the Head and Neck. In: *Squamous Cell Carcinoma - Molecular Therapeutic Targets*. Warnakulasuriya S & Khan Z. Springer ed. Berlin: Springer; 2017. pp 1-36.
18. Speight PM, Khurram SA, Kujan O. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018;125(6):612-27.
19. Reibel J, Gale N, Hille J. Oral potentially malignant disorders and oral epithelial dysplasia. In A. K. El-Naggar, J. K. C. Chan, J. R. Grandis, T. Takata, & P. P. J. Slootweg (Eds.), WHO classification of head and neck tumours. (4th ed.; pp. 112–115). IARC, 2017.

1. Introducción

20. Mello FW, Miguel AFP, Dutra KL, Porporatti AL, Warnakulasuriya S, Guerra ENS, et al. Prevalence of oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med.* 2018;47(7):633-40.
21. Lee CH, Ko AMS, Yen CF, Chu KS, Gao YJ, Warnakulasuriya S, et al. Betel-quid dependence and oral potentially malignant disorders in six Asian countries. *Br J Psychiatry.* 2012;201(5):383-91.
22. Warnakulasuriya S. Oral potentially malignant disorders: A comprehensive review on clinical aspects and management. *Oral Oncol.* 2020;102:104550.
23. Williams PM, Poh CF, Hovan AJ, Ng S, Rosin MP. Evaluation of a suspicious oral mucosal lesion. *J Can Dent Assoc.* 2008;74(3):275-80.
24. Farah CS, Woo SB, Zain RB, Sklavounou A, McCullough MJ, Lingen M. Oral Cancer and Oral Potentially Malignant Disorders. *Int J Den.* 2014;2014:853479.
25. Mehanna HM, Rattay T, Smith J, McConkey CC. Treatment and follow-up of oral dysplasia - a systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* 2009;31(12):1600-9.
26. Warnakulasuriya S, Ariyawardana A. Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. *J Oral Pathol Med.* 2016;45(3):155-66.
27. Warnakulasuriya S, Kovacevic T, Madden P, Coupland VH, Sperandio M, Odell E, et al. Factors predicting malignant transformation in oral potentially malignant disorders among patients accrued over a 10-year period in South East England. *J Oral Pathol Med.* 2011;40(9):677-83.
28. Iocca O, Sollecito TP, Alawi F, Weinstein GS, Newman JG, De Virgilio A, et al. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. *Head Neck.* 2020;42(3):539-55.

2

Técnicas de biopsia oral y coadyuvantes

Luis Monteiro^{1,2}

Luis Silva¹

Eduardo Barreira¹

Alexander Morrell³

Ana Catarina Vasconcelos²

1. Unidad de Investigación en Patología Oral y Rehabilitación (UNIPRO), Instituto Universitario de Ciencias de la Salud (IUCS), CESPU, Gandra, Portugal
2. Departamento de Medicina y Cirugía Oral, Instituto Universitario de Ciencias de la Salud (IUCS), CESPU, Gandra, Portugal
3. Centro de Ciencias Orales, Clínicas y Traslacionales, Facultad de Odontología, Ciencias Orales y Craneofaciales, King's College London, Londres, Reino Unido

2.1. Introducción

La biopsia se ha convertido en un método de referencia para el diagnóstico de muchas lesiones y enfermedades, incluida la investigación de las neoplasias malignas orales o los trastornos orales potencialmente malignos [1].

La biopsia se define como un procedimiento quirúrgico en el que se extrae tejido de un paciente vivo para examinarlo al microscopio. Puede confirmar un diagnóstico provisional, hacer un diagnóstico definitivo o excluir otros diagnósticos posibles. Además de las propuestas de diagnóstico, la biopsia puede contribuir a la evaluación de la eficacia de un tratamiento y ayudar a determinar el pronóstico en las lesiones malignas o potencialmente malignas. La biopsia y el informe histopatológico constituyen también un documento con valor médico-legal [2, 3].

2.2. Indicaciones y contraindicaciones de la biopsia oral

Las indicaciones para realizar una biopsia oral dependen de varios factores que incluyen las características clínicas y macroscópicas de una lesión, como la evolución de una lesión, la presentación macroscópica o la resistencia a los tratamientos estándar. La biopsia también está indicada ante la sospecha de un proceso maligno. En la Tabla 2.1, se detallan las indicaciones y las presentaciones clínicas que justifican la realización de una biopsia [4-6].

Las contraindicaciones de la biopsia están relacionadas principalmente con el estado de salud general del paciente. No está indicada la biopsia de variaciones normales de estructuras anatómicas (por ejemplo, variz lingual, pigmentación racial, lengua geográfica, línea alba, hendiduras linguales o manchas de Fordyce); lesiones irritativas o traumáticas que responden a la eliminación de un irritante local; y lesiones inflamatorias o infecciosas que responden a tratamientos locales específicos [4, 6].

Indicación principal	Ejemplo de casos particulares
Sospecha de lesión maligna	<ul style="list-style-type: none"> Lesiones persistentes ulceradas, verrugosas o mixtas Zonas blancas, rojas o mixtas; placas, nódulos o bultos Endurecimiento o fijación de la lesión en las capas profundas del tejido Cambio significativo en la apariencia de un TOPM anterior
Sospecha de trastorno potencialmente maligno	<ul style="list-style-type: none"> Placas blancas, rojas o mixtas Lesiones persistentes verrugosas, granulares, atróficas o erosivas y lesiones focales pigmentadas recientes Sospecha de cualquier TOPM (por ejemplo, queilitis actínica, eritroplasia, leucoplasia, líquen plano)
Lesiones crónicas o persistentes de etiología incierta	<ul style="list-style-type: none"> Lesiones ulcerosas o aparentemente inflamatorias que no se curan ni mejoran en las dos semanas posteriores al tratamiento (por ejemplo, eliminación de los irritantes locales). Lesiones de etiología poco clara, sobre todo cuando se asocian a un aumento del dolor, la parestesia o la anestesia.
Trastornos sistémicos en los que el diagnóstico histopatológico es necesario para confirmarlos o podría complementar el diagnóstico clínico o provisional	<ul style="list-style-type: none"> Incluye el lupus, la amiloidosis, la sarcoidosis, la esclerodermia, el síndrome de Sjögren, las enfermedades mucocutáneas que afectan la mucosa oral, como el pénfigo o el penfigoide, y la enfermedad de Crohn Enfermedades infecciosas, como las lesiones sugestivas de sífilis, tuberculosis, etc.
Lesiones que interfieren en la función oral	<ul style="list-style-type: none"> Por ejemplo, papiloma, hiperplasia fibrosa, fibroma, lipoma y osteoma
Lesiones óseas radiolúcidas o radiopacas en las que sea necesario un diagnóstico histopatológico o un tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> Por ejemplo, quistes maxilares y tumores odontogénicos, fibroma osificante, displasia fibrosa, granulomas de células gigantes o lesiones similares
Lesiones que causan una extrema preocupación al paciente	<ul style="list-style-type: none"> Los pacientes pueden preferir la biopsia o la biopsia por escisión de una lesión o bulto persistente de color rojo, blanco o pigmentado.

Tabla 2.1. Principales indicaciones de la biopsia oral.

En algunos casos, la biopsia puede estar indicada para las lesiones que causan una gran preocupación al paciente, pero que no son sospechosas para el profesional sanitario. Hay que reconocer las expectativas del paciente y seguir el principio básico de «no causar daño» para ofrecer la mejor opción al paciente.

2.3. Clasificación y tipos de biopsias orales

Las biopsias pueden clasificarse según varios subtipos [2, 3]. Pueden ser por incisión (solo se extrae una parte representativa de la lesión) o por escisión (escisión completa de la lesión), según la cantidad o el área de tejido que se extraiga quirúrgicamente.

La biopsia puede ser directa (localizada superficialmente, con fácil acceso) o indirecta (cuando la lesión se encuentra a mayor profundidad, cubierta por una mucosa de apariencia normal, lo que sugiere que puede ser necesario un colgajo de acceso antes de la extirpación de la lesión en cuestión), según la ubicación anatómica de la lesión.

Se pueden utilizar otras clasificaciones en función de los instrumentos y la técnica específica empleada (con bisturí, con punch o con aguja gruesa), el procesamiento de la muestra de tejido (por ejemplo, fresco, congelado, fijado con formol e incrustado en parafina), el tipo de tejido extraído (tejido blando, tejido duro o sangre). En la siguiente parte del capítulo, nos centraremos en los tipos más comunes de biopsias utilizadas en el contexto de un TOPM [2, 3].

Biopsias de tejido blando

Para la biopsia de tejido blando, la extracción de tejido se realiza con un bisturí, un punch o unas pinzas. También pueden utilizarse láseres o electrobisturíes [2]. A efectos de diagnóstico, es preferible utilizar un bisturí o un punch convencional en lugar de un láser (láser de diodo, Nd:YAG o CO₂) o un electrobisturí que pueden producir algunos artefactos histológicos que dificulten el diagnóstico [7-10]. El láser Er:YAG es con el que menos artefactos tisulares se han observado [7, 11]. Los láseres son útiles en anomalías vasculares o en pacientes con trastornos hemorrágicos por su efecto coagulante [11]. El instrumento seleccionado debe ser el más beneficioso para el paciente, con el objetivo de obtener un tejido útil para el diagnóstico. Los métodos de biopsia más utilizados en el contexto de los TOPM son la biopsia por incisión, la biopsia por escisión y la biopsia por punch.

2.3.1. Biopsia por incisión

La técnica por incisión consiste en la extirpación de un área representativa de la lesión (Tabla 2.2). La biopsia debe incluir un área representativa e, idealmente, el tejido normal adyacente. La importancia de tomar más tejido anormal o normal depende de la naturaleza de la lesión (por ejemplo, en los casos de sospecha de neoplasia maligna, se prefiere el tejido anormal; en los trastornos ampollares, se prefiere el tejido adyacente «normal») [2, 4, 12, 13].

En el caso de las lesiones extensas o de gran tamaño (un eje longitudinal superior a ~1-2 cm) y en las lesiones múltiples, pueden estar indicadas las biopsias por incisión o de mapeo. En las lesiones heterogéneas (en color, textura o consistencia), deben realizarse varias biopsias por incisión para obtener diferentes representaciones de la lesión, con una identificación precisa de cada una, colocadas en diferentes recipientes para muestras identificadas. La biopsia por incisión se considera la regla de oro ante una sospecha de neoplasia maligna y para las lesiones orales potencialmente malignas [2, 3, 14].

Es posible que la biopsia de lesiones vasculares, cercanas a los haces neurovasculares (que conllevan un riesgo de hemorragia o entumecimiento) o ubicadas en lugares de difícil acceso deba realizarse en un entorno hospitalario. La biopsia por incisión debe evitar el daño a los tejidos y ser suficiente para la evaluación histopatológica [2-4, 13].

La técnica debe comenzar con la realización de una historia clínica completa y un examen intraoral. Se debe realizar la biopsia en la parte más sospechosa de la lesión (moteada, roja, endurecida o verrugosa). El uso de herramientas coadyuvantes de diagnóstico puede ser útil para identificar el área más representativa para incluir en la biopsia (descrita más adelante) [2-4].

Se debe obtener el consentimiento informado tras analizar los riesgos y beneficios de la biopsia.

Se deben seleccionar los instrumentos adecuados para evitar que se dañen los tejidos. La anestesia local se debe administrar a más de medio centímetro de la lesión en cuestión para evitar los artefactos. Se pueden utilizar separadores para proporcionar un campo quirúrgico despejado.

2. Técnicas de biopsia oral y coadyuvantes

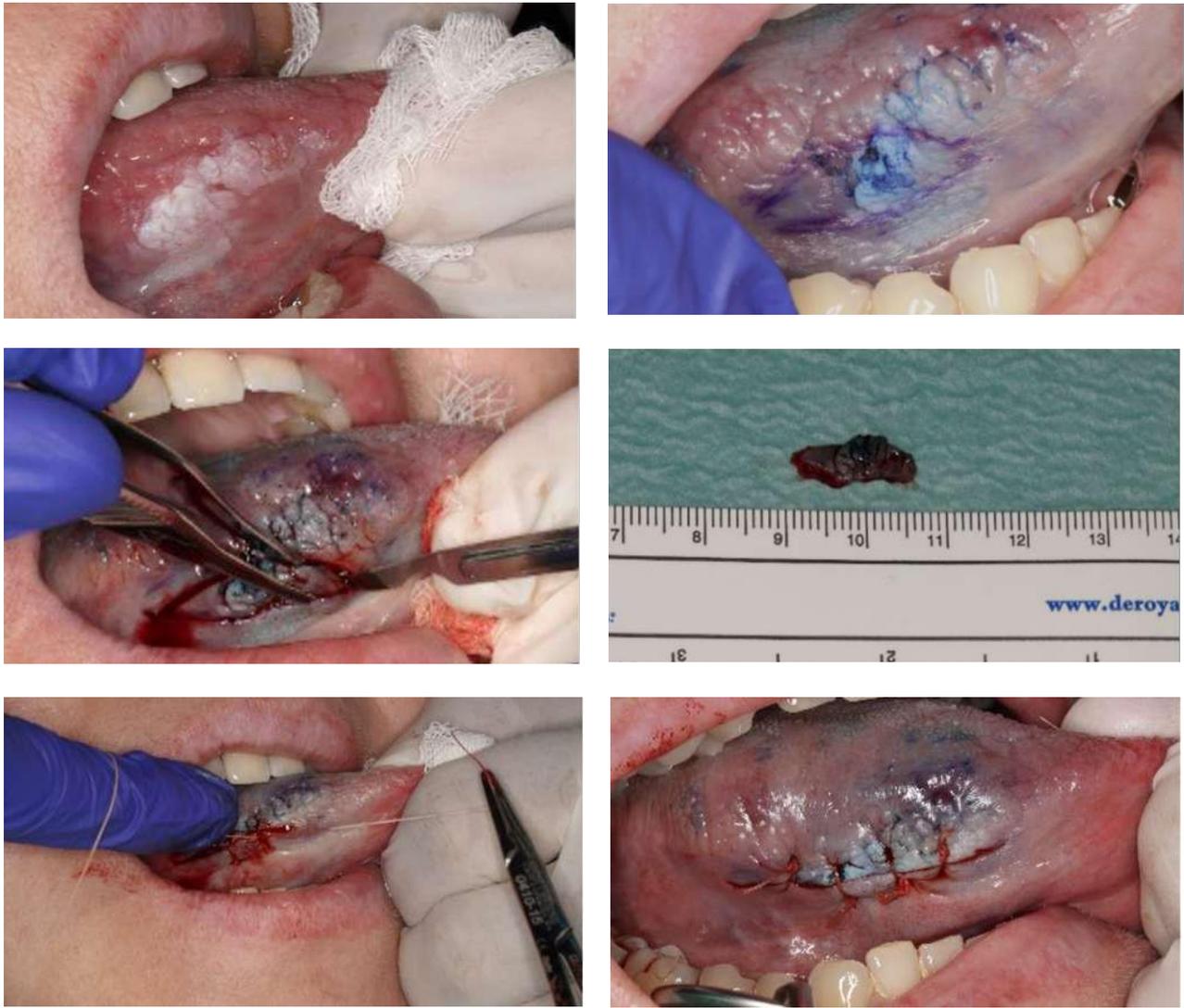


Figura 2.1. Se realiza una biopsia por incisión en una mancha blanca del borde de la lengua.

Con un bisturí, normalmente con una hoja del número 15, se realizan dos incisiones en un ángulo de 45° con respecto a la superficie epitelial, hasta converger en forma de V en ambos extremos y en forma de elipse. La relación entre la longitud y la anchura debe ser aproximadamente de 3:1 para favorecer un mejor cierre y cicatrización sin que se formen cicatrices considerables.

El eje longitudinal de la incisión elíptica debe ser paralelo a la dirección de estiramiento normal (menor tensión) de la mucosa para evitar la dehiscencia de la herida. Las incisiones no deben ser perpendiculares a las estructuras, como las ramas neurovasculares, para reducir el riesgo de daños. Se debe evitar el tejido necrótico o la parte central de las úlceras. Para la extracción de tejido, se puede utilizar una pinza de Adson o una sutura.

La sutura se puede utilizar para orientar la muestra [2-4]. Las suturas no reabsorbibles rara vez están indicadas en la cavidad oral.

La muestra debe colocarse en un recipiente para muestras con solución fijadora (formol al 10 %), cuyo volumen debe superar entre 10 y 20 veces el volumen de la muestra. Se debe colocar una etiqueta de identificación del paciente en el recipiente para muestras, adjuntar un formulario de solicitud de estudio histopatológico y enviarlos al laboratorio de anatomía patológica. En el caso de las muestras para inmunofluorescencia, la muestra no debe fijarse y debe colocarse en el medio de Michel o enviarse fresca en un contenedor, transportada en una bolsa de congelación. Las muestras frescas se deben enviar lo antes posible al laboratorio [2-4].

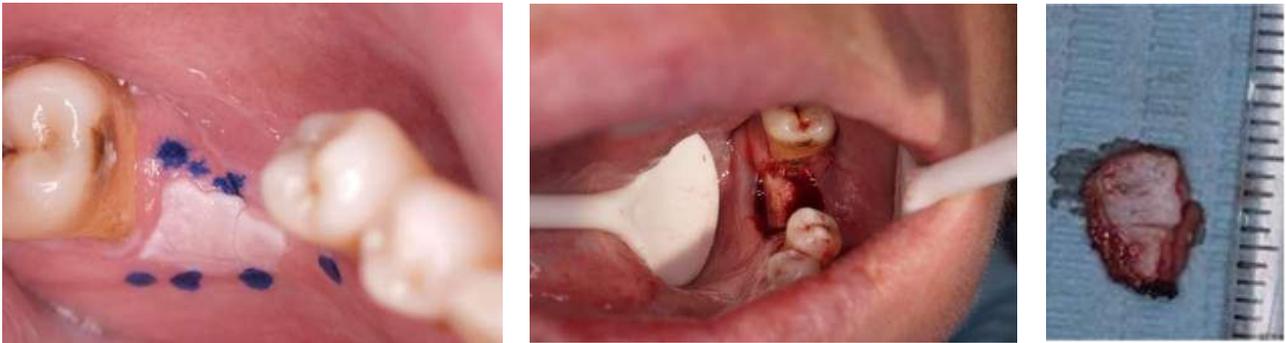


Figura 2.2. Se realiza una biopsia por escisión en una mancha blanca en el reborde alveolar del 3.^{er} cuadrante.

En el formulario de solicitud de estudio histopatológico, se debe incluir información sobre la lesión y los antecedentes médicos del paciente, incluida una breve descripción de la lesión, las características clínicas, los factores de riesgo (consumo de tabaco, alcohol o nuez de betel) y un diagnóstico provisional, junto con la orientación de la muestra y el tipo de biopsia realizada (por incisión o escisión).

2.3.2. Biopsia por escisión

La biopsia por escisión implica la extirpación de toda la lesión, con un margen de tejido normal periférico y en el margen más profundo (Figura 2.2). Está indicada para las lesiones pequeñas (~1 cm), como papilomas, fibromas, granulomas o en casos de lesiones pigmentadas o vasculares focales, además de los casos de TOPM pequeños. Este tipo de biopsia no solo permite el examen histológico, sino también el tratamiento con la extirpación completa de la lesión [2-4].

Los principios técnicos de la biopsia por escisión son similares a los de la biopsia por incisión en lo que respecta a la anestesia, los instrumentos y la orientación de la incisión. Sin embargo, se debe prestar especial atención a los márgenes.

La incisión se debe realizar con unos márgenes claros de tejidos normales en longitud y profundidad. En las lesiones malignas, se necesita un margen claro de mayor tamaño. En el caso del papiloma, la extirpación de la base de la lesión es importante para evitar la recidiva. Todas las lesiones se deben palpar con cuidado para determinar su profundidad [2-4].

La orientación de la muestra puede ser necesaria ante la sospecha de neoplasia maligna.

2.3.3. Biopsia por punch o pinzas

Estos instrumentos están diseñados para facilitar la extirpación de lesiones superficiales.

Las pinzas de biopsia se asemejan a una pinza con una punta de corte activa (en forma de pico de pájaro) que permite realizar una biopsia por incisión de lesiones superficiales y que a menudo no requiere un cierre con sutura. Es útil para las lesiones ubicadas en lugares de difícil acceso.

El punch tiene una parte de corte activa similar a la de un bisturí circular. Es un instrumento de un solo uso y está disponible en varios diámetros (2-10 mm). Para los TOPM, generalmente se usa un punch de 4 a 6 mm de tamaño. En la mayoría de los casos, se trata de una biopsia por incisión, pero en el caso de las lesiones pequeñas, puede utilizarse para la escisión completa de la lesión.

La técnica de biopsia con punch es similar a las descritas anteriormente para la biopsia por incisión (Tabla 2). Sin embargo, en el caso del punch, el corte se realiza en la parte más representativa de la lesión, con una presión suave y movimientos de corte circulares en un eje perpendicular a la mucosa (Figura 2.3). El tejido objetivo puede extraerse dentro del cilindro del punch, pero lo más frecuente es que sea necesario cortar la base de la muestra. Es posible que no se requiera una sutura, ya que en la mayoría de los casos se produce una cicatrización por segunda intención. Si la hemostasia es difícil, un único punto de sutura suele ser adecuado [2-4, 15].

2. Técnicas de biopsia oral y coadyuvantes



Figura 2.3. Se realiza una biopsia con punch de una lesión blanca reticular en la mucosa yugal derecha.

Este tipo de instrumento es fácil de utilizar en biopsias representativas múltiples o individuales. Dependiendo del tamaño del punch, se puede disponer de un tejido de menor tamaño para el diagnóstico.

La biopsia con punch es difícil de realizar en las lesiones grandes, cercanas a las zonas vascularizadas o inervadas y ubicadas en lugares de difícil acceso, como el paladar duro [2-4].

Paso	Descripción
Observación clínica inicial y selección del área donde se realizará la biopsia	<ul style="list-style-type: none"> El tipo de biopsia se debe seleccionar según la historia clínica, la exploración y la sospecha de diagnóstico provisional. Las herramientas coadyuvantes pueden ayudar a seleccionar las áreas más representativas. Se debe obtener el consentimiento informado.
Preparación del campo quirúrgico	<ul style="list-style-type: none"> La zona quirúrgica se puede desinfectar con un antiséptico tópico, por ejemplo, con una solución de clorhexidina al 0,12-0,20 %.
Anestesia local	<ul style="list-style-type: none"> El anestésico local con vasoconstrictor se debe infiltrar lejos de la lesión para no introducir artefactos en la muestra.
Incisión	<ul style="list-style-type: none"> Tras la inmovilización de los tejidos orales, se realiza una incisión (por ejemplo, con una hoja de bisturí número 15) para obtener un corte de tejido en forma de cuña en «V» y de elipse, en una relación entre longitud y anchura de 3:1. Para extirpar esta elipse, se sujeta suavemente uno de sus extremos con pinzas de tejido o sutura y se la disecciona con el bisturí. En el caso de las muestras por incisión, se debe incluir una parte representativa de la lesión y algo de tejido normal adyacente, y en el caso de la escisión, se debe lograr un margen de tejido normal adyacente. La incisión también se puede realizar con una técnica de biopsia con punch, aplicando una presión rotativa continua perpendicular al tejido.
Manipulación de la muestra	<ul style="list-style-type: none"> La muestra debe manipularse con cuidado para evitar los artefactos e introducirse en la solución fijadora, normalmente una solución de formol al 10 % dentro de un recipiente para muestras. La muestra puede colocarse en un papel estéril con la superficie de la mucosa hacia arriba (para evitar la distorsión y la curvatura de los márgenes de la muestra) e introducirse suavemente en el recipiente de formol al 10 %.
Sutura de la herida resultante	<ul style="list-style-type: none"> La sutura debe lograr una buena hemostasia, facilitar la cicatrización y, en el caso de una sutura no reabsorbible, retirarse después de 1 semana. Se deben proporcionar las instrucciones postoperatorias.
Identificación e información del formulario de solicitud de patología	<ul style="list-style-type: none"> La identificación del paciente se debe colocar en el recipiente para muestras y, en el formulario de solicitud de estudio histopatológico, se debe incluir la información sobre las características clínicas y el diagnóstico provisional.

Tabla 2.2. Técnica de biopsia



Figura 2.4. Uso de azul de toluidina en una mancha blanca del borde lateral derecho de la lengua.

2.4. Coadyuvantes de diagnóstico

Las herramientas coadyuvantes de diagnóstico implican el uso de materiales o dispositivos para facilitar la detección de la parte más anormal de una lesión oral para ayudar al profesional clínico a elegir la zona de la biopsia [16-18]. Estas técnicas son predominantemente no invasivas y también se utilizan para identificar los márgenes quirúrgicos de una biopsia por escisión y en un entorno de vigilancia para controlar a los pacientes de alto riesgo.

En un entorno de atención primaria, las herramientas coadyuvantes de diagnóstico podrían utilizarse para detectar una lesión oral potencialmente maligna que permita la derivación para establecer un diagnóstico definitivo de un TOPM o un cáncer oral. En un entorno de atención secundaria o terciaria, las herramientas coadyuvantes de diagnóstico podrían utilizarse para permitir una caracterización o un mapeo más detallados de la enfermedad en pacientes con TOPM y son especialmente útiles en las lesiones extensas, múltiples o heterogéneas. Facilitan la selección del lugar de la biopsia al inicio y en un entorno de vigilancia y pueden reducir la propensión a los márgenes positivos tras la escisión de un COCE o de una lesión con displasia [16].

Existen varios tipos de herramientas coadyuvantes de diagnóstico disponibles clínicamente, como la tinción vital, los sistemas ópticos o basados en la luz, la citología y los tests de saliva, que se analizan a continuación. También se analizan las prometedoras investigaciones sobre las nuevas herramientas coadyuvantes de diagnóstico con espectroscopia vibracional.

2.4.1. Tinción vital

La tinción vital consiste en aplicar un colorante biocompatible, en forma de enjuague bucal o de aplicación tópica, directamente en la zona seleccionada de la mucosa oral. La aplicación de la tinción puede proporcionar información sobre las diferentes propiedades de las lesiones, identificar lesiones no evidentes y ayudar a seleccionar el mejor lugar para una biopsia. La tinción vital más rutinaria utilizada en medicina oral es el azul de toluidina, aunque abajo se describen otras alternativas [4, 15, 16].

Azul de toluidina

El azul de toluidina (o cloruro de tolonio) se ha utilizado como tinción vital durante más de medio siglo en medicina oral. Es un colorante metacromático catiónico con una gran afinidad por los componentes tisulares ácidos, como los ácidos de los núcleos. Las áreas de la mucosa que potencialmente presentan anomalías o células displásicas o anaplásicas pueden retener más tinción y manifestarse como una región azul oscura (Figura 2.4). Esto podría permitir la detección de lesiones satélite y de lesiones no detectables a simple vista [16, 18-20]. Es útil para seleccionar el área de preferencia para la biopsia, así como los márgenes de la lesión (en el caso de una escisión), y para tratar a los pacientes de alto riesgo con antecedentes de COCE o de TOPM [15, 16].

Se utiliza como solución al 1 % o al 2 % o en envases comerciales disponibles. Se utiliza con una solución de ácido acético al 1 % para eliminar el exceso de colorante que no se une a los tejidos [15, 16, 19].

2. Técnicas de biopsia oral y coadyuvantes

En un metanálisis reciente, se observó que el azul de toluidina utilizado como tinción única presentaba una sensibilidad del 87 % (IC del 95 %: 80-94 %) y una especificidad del 71 % (IC del 95 %: 61-0,82 %) [21]. Cabe esperar que se produzcan falsos positivos (en tejido inflamado o lesiones ulcerosas). También pueden producirse falsos negativos cuando el epitelio es grueso y el colorante no puede penetrar, como en las lesiones hiperqueratósicas [16]. El azul de toluidina puede utilizarse como ayuda para acompañar un examen oral convencional (EOC) y se considera mejor como complemento de un plan de diagnóstico.

Azul de metileno

El azul de metileno (también conocido como cloruro de metiltionina o cloruro de tetrametiltionina) es un compuesto heterocíclico aromático, similar al azul de toluidina. El azul de metileno tiene propiedades acidófilas que facilitan la retención del colorante en las células con características displásicas similares al azul de toluidina [16, 22, 23]. El azul de metileno se utiliza para la detección de varios tipos de cáncer, como el de próstata, vejiga y lesiones gastrointestinales. Puede utilizarse en el tratamiento de algunas enfermedades como antiséptico tópico. En medicina oral, el azul de metileno se utiliza habitualmente para la tinción previa a la endoscopia de contacto. También se utiliza en algunos métodos de tratamiento fotodinámico [16, 22-25].

Las indicaciones y el método de aplicación son similares a los del azul de toluidina, pero puede ser más económico y menos tóxico que éste [17, 18]. Se carece de pruebas sobre el uso de este colorante en la detección del cáncer oral y se necesitan más estudios.

Yodo de Lugol

La tinción con yodo de Lugol (o markodine) reacciona con el glucógeno en el citoplasma de las células normales no queratinizadas y genera una alteración de color marrón anaranjado. Cuando se aplica la tinción con yodo de Lugol en un TOPM, la mucosa oral normal adyacente se tiñe de marrón y los tejidos anormales no se tiñen en absoluto. Puede utilizarse en combinación con el azul de toluidina, en cuyo caso los tejidos anormales se teñirían de azul oscuro y la zona normal se teñiría con el yodo de Lugol. Sin embargo, no hay estudios sólidos en los que se demuestre la utilidad de la tinción con yodo de Lugol en el diagnóstico de los TOPM [16, 26].

Rosa de Bengala

El rosa de Bengala (o tetraiodo derivado de fluoresceína) es un colorante de xanteno con propiedades fotosensibles. Se utiliza principalmente para detectar daños en la superficie ocular y podría utilizarse con luz en un tratamiento fotodinámico o con tecnología de sonido en los métodos de ultrasonido [16, 27, 28]. El rosa de Bengala tiñe las células muertas o degeneradas, o incluso las células displásicas y malignas, pero no las células epiteliales sanas, lo que ayuda a demarcar las lesiones neoplásicas de la córnea y la conjuntiva. Los datos sobre la utilidad de esta tinción en los TOPM son escasos [16, 27, 28].

2.4.2. Sistemas ópticos y basados en la luz

Constituyen un grupo de enfoques que se basan en interacciones específicas entre la radiación incidente y el tejido, como la absorción, la reflexión, la fluorescencia o la dispersión, que podrían sugerir la carcinogenia. Los dispositivos de uso clínico pueden ser útiles como coadyuvante de visualización de campo amplio en la detección del cáncer oral, como coadyuvante de diagnóstico en la caracterización de lesiones o como coadyuvante de visualización de campo estrecho dirigido al lugar específico de una lesión. Técnicas como la microscopia confocal, la microendoscopia de alta resolución, la espectroscopia de dispersión elástica, la espectroscopia de longitud de trayectoria diferencial, la espectroscopia de reflectancia difusa, la espectroscopia de autofluorescencia resuelta en el tiempo y la tomografía de coherencia óptica han recibido atención para complementar los coadyuvantes de diagnóstico de los TOPM y los cánceres orales [16].

Enfoques de quimioluminiscencia

La quimioluminiscencia se basa en la proporción de luz que una superficie mucosa es capaz de reflejar. Los posibles cambios en los tejidos de la mucosa, como en el COCE o la displasia epitelial oral (DEO), podrían presentar una absorción y reflectancia diferentes [15, 16]. Esta técnica se utilizó por primera vez como coadyuvante de diagnóstico en la mucosa cervical para la detección de lesiones neoplásicas. La mucosa cervical y la oral tienen características comunes, por lo que esta técnica se adaptó para su uso en medicina oral [15, 16].



Figura 2.5. Uso del Microlux/DL que realiza una lesión roja blanquecina en el borde derecho de la lengua.

Esta técnica consiste en dos pasos. En primer lugar, se realiza un enjuague bucal con ácido acético al 1 % (o una aplicación directa en la mucosa) para eliminar la barrera glucoproteica y secar la mucosa oral. A continuación, se ilumina la mucosa con una luz azul o blanca. Las células epiteliales sanas absorben la luz y se muestran de color azul (o blanco), mientras que las células con alteraciones del núcleo reflejan la luz y aparecen de color blanco brillante o «acetoblanco» [15, 16]. Hay varios dispositivos comerciales disponibles, como ViziLite, Vizilite Plus o Microlux/DL (Figura 2.5).

En un metanálisis reciente, se observó una sensibilidad y especificidad agrupadas en comparación con los resultados histopatológicos del 72 % (IC del 95 %: 62-81 %) y del 31 % (IC del 95 %: 25-36 %) respectivamente, lo que no respalda su uso rutinario en el examen de la mucosa oral [21]. Los dispositivos que utilizan la quimioluminiscencia son capaces de resaltar las características de las lesiones, como el color y la demarcación de los márgenes [15, 16, 29-31].

Enfoques de autofluorescencia

La autofluorescencia es un fenómeno por el que las células pueden producir fluorescencia cuando se someten a una longitud de onda de luz específica. Los dispositivos de autofluorescencia tisular suelen consistir en un instrumento que genera luz azul o violeta (400-460 nm de longitud de onda) que excita los fluoróforos endógenos como el dinucleótido de flavina adenina (FAD) y el dinucleótido de nicotinamida adenina (NADH). Estos fluoróforos están presentes en el epitelio, el colágeno y la elastina de la mucosa oral y emiten una fluorescencia visible de color verde [15, 16].

Las variaciones anormales en la estructura celular pueden cambiar la distribución de los marcadores endógenos clave que emiten luz fluorescente. Las células premalignas o malignas que suelen presentar pleomorfismo celular o nuclear y un metabolismo alterado no son capaces de emitir autofluorescencia y, por tanto, se manifiestan como una mancha oscura. Esto da lugar a la característica «pérdida de la visualización de fluorescencia» (FVL), en contraste con el tejido normal que muestra una «visualización de fluorescencia retenida» (FVR).

Esta técnica puede ayudar a identificar las lesiones que no son visibles a simple vista (lesión clínica oculta) y podría utilizarse para detectar un área de sospecha de una lesión y para determinar los márgenes quirúrgicos adecuados (Figura 2.6). Tiene la ventaja de no ser invasiva, de ser fácil de usar y de permitir un examen en tiempo real [15, 16, 32, 33].

Los dispositivos de autofluorescencia tisular se han utilizado y evaluado en la detección de TOPM y cáncer oral, y se han obtenido resultados prometedores [15-17, 21, 30, 32, 33]. En un metanálisis reciente, se observó una sensibilidad y especificidad agrupadas en comparación con los resultados histopatológicos del 90 % (IC del 95 %: 76-100 %) y del 72 % (IC del 95 %: 35-100 %), respectivamente [21]. Estos dispositivos pueden ser útiles para los profesionales clínicos experimentados como coadyuvantes de diagnóstico de TOPM. Hay que tener en cuenta que la hemoglobina y la melanina de la sangre pueden reducir la fluorescencia, mientras que la queratina, la fibrina y la porfirina pueden aumentarla. Por lo tanto, es difícil discriminar entre las afecciones inflamatorias, como el liquen plano, el pénfigo o los cambios vasculares no inflamatorios, y las lesiones pigmentadas, ya que estos tipos de lesiones tienden a absorber la luz y no la reflejan [16].

2. Técnicas de biopsia oral y coadyuvantes

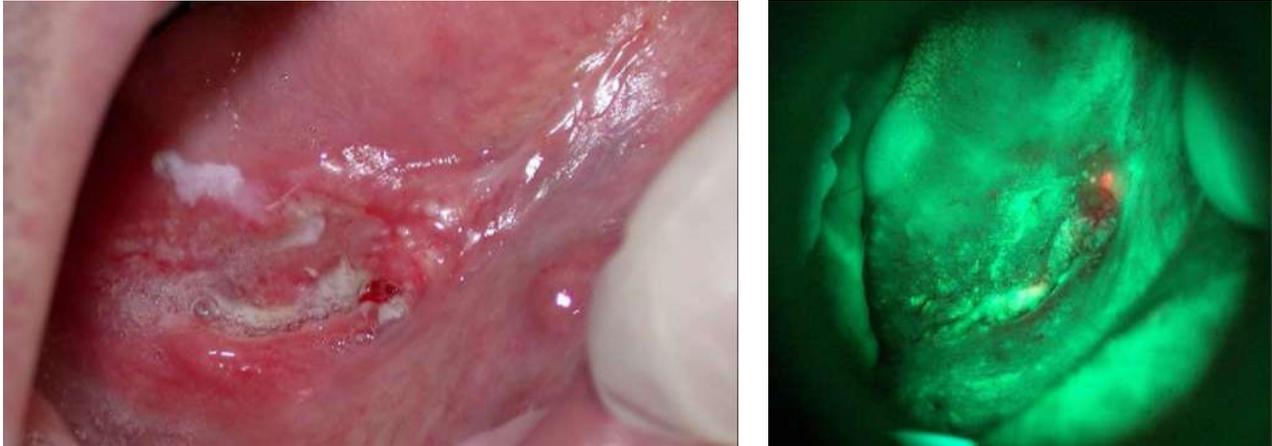


Figura 2.6. Uso del VELscope en una úlcera roja blanquecina en el borde derecho de la lengua.

Existen varios dispositivos ópticos portátiles en el mercado, como el VELscope (detector visual ampliado de lesiones), el Vizilite Pro y el Identafi. Este último contiene tres fuentes de emisión de luz que incluyen una luz blanca, una luz violeta (405 nm) para dirigir el examen de autofluorescencia y una luz verde-ámbar (540-575 nm) para mostrar los cambios vasculares [15, 16]. Se necesitan más estudios y evaluaciones sobre la utilidad de estos dispositivos.

Examen de fluorescencia inducida por láser

El examen de fluorescencia inducida por láser (LIFE) o autofluorescencia inducida por láser (LIAF) es una técnica de autofluorescencia que tiene un mecanismo similar al de los dispositivos de autofluorescencia descritos anteriormente. El protocolo se basa en la activación de los fluoróforos en la mucosa oral para inducir su fluorescencia. Los tejidos que no son capaces de emitir luz (indican una pérdida de la visualización de fluorescencia) son más propensos a presentar rasgos displásicos [17, 34, 35].

La emisión de luz proviene de un dispositivo láser que utiliza un láser de diodo con una longitud de onda entre 375 y 405 nm orientado a la mucosa oral a través de una fibra óptica y una pieza de mano. Con el uso de gafas con un filtro amarillo, se observará una luz blanca o azul en los tejidos sanos y una zona oscura en los tejidos anormales. Este método se puede utilizar en los tejidos queratinizados y no queratinizados [17, 34-36].

Es una herramienta muy prometedora, ya que pone de relieve las posibles zonas malignas y destaca las lesiones no visibles para el ojo humano. Según los datos disponibles, se sugiere una sensibilidad de entre el 95 % y el 100 % y una especificidad de entre el 86 % y el 96 % [17, 35]. Se necesitan más investigaciones sobre el uso de estos métodos en los TOPM y en el cáncer oral.

Imágenes de banda estrecha

Las imágenes de banda estrecha (NBI) son una técnica endoscópica de imagen óptica descrita por primera vez en 2001 que se ha utilizado en el tejido mucoso del tubo aerodigestivo, la neumología, la ginecología y la urología para la evaluación de los trastornos potencialmente malignos. El endoscopio de NBI emite dos longitudes de onda de luz, una luz azul de 400-430 nm que es capaz de obtener imágenes de los vasos sanguíneos superficiales de la mucosa (aparecen de color marrón) y una luz verde de 525-555 nm que acentúa los vasos más densos de la submucosa (aparecen de color cian) [16, 37, 38] (Figura 2.7). El proceso de carcinogénesis se caracteriza por la neoangiogenia, con anomalías en la arquitectura vascular.

Las NBI podrían permitir la detección de los cambios premalignos o malignos en un estadio temprano. Las pruebas científicas sobre el uso de las NBI en el diagnóstico de los TOPM y del cáncer oral son escasas, pero se obtuvieron algunos resultados interesantes que sugieren la utilidad de las NBI como un método coadyuvante en la detección de TOPM o lesiones neoplásicas en la cavidad oral y la orofaringe [39, 40].

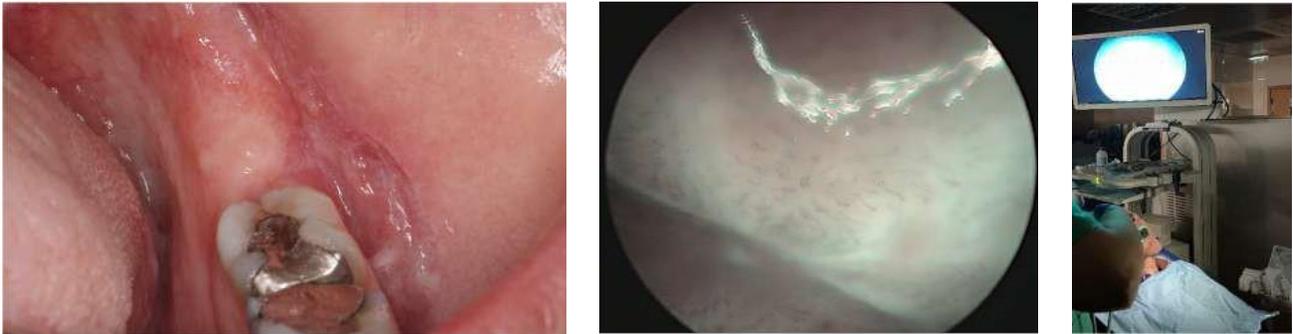


Figura 2.7. Uso de las imágenes de banda estrecha (NBI) para realizar la anatomía de los vasos sanguíneos en una úlcera roja blanquecina en la mucosa yugal izquierda.

En una reciente revisión sistemática y metanálisis, se registró una sensibilidad del 75,7 % (IC del 95 %: 65,1 %-83,9 %) y una especificidad del 91,5 % (IC del 95 %: 81,8 %-96,3 %) [41].

Endoscopia de contacto (estomatoscopia directa)

La endoscopia de contacto (EC) es una técnica de imagen mínimamente invasiva que Hamou describió por primera vez en 1979 para el estudio de las células epiteliales del útero y se describió como herramienta de diagnóstico para los tumores epiteliales de cabeza y cuello en 1990 [42, 43]. En la EC, se utiliza un endoscopio rígido en contacto con la mucosa oral a baja presión y se generan imágenes ampliadas de alta resolución (por ejemplo, 60 veces, 150 veces o más) donde se observan la arquitectura celular y las estructuras vasculares [44]. Las imágenes se muestran en un sistema de vídeo que las procesa en tiempo real. Esto permite una evaluación citológica *in vivo* de la mucosa oral (Figura 2.8) [24, 25, 42-45].

Como parte de la técnica y para una mejor visualización de las células, se suele utilizar una tinción vital, normalmente azul de metileno, que se aplica directamente a la mucosa oral antes de la observación por EC. Algunos autores prefieren no teñir la mucosa para observar mejor los patrones vasculares. La saliva o la sangre pueden interferir en la captura y visualización de las imágenes [24, 43, 44].



Figura 2.8. Uso de la endoscopia de contacto para mostrar la composición celular epitelial de una mancha blanca en la cara ventral de la lengua.

Esto es interesante para la detección de los TOPM y del cáncer oral porque revela en tiempo real la cantidad de células por vista, el tamaño y el contorno de las células, las figuras mitóticas, la relación nuclear/citoplasmática, el hiper cromatismo y el heterocromatismo que podrían sugerir las características de los TOPM o del carcinoma oral [24, 25, 42-45]. Hay muy pocos estudios en los que se evalúa la eficacia de este método en la detección del cáncer oral. Dowthwaite *et al.* [43] encontraron una sensibilidad del 89 % y una especificidad del 100 % en la evaluación de lesiones malignas. La EC es una herramienta costosa y requiere de profesionales clínicos experimentados. Los tejidos necróticos o edematosos no captan bien el colorante y los pacientes sometidos a radioterapia presentan citomegalia y una membrana nuclear más pequeña, características que podrían confundirse como parte de la carcinogénesis [24, 42-44]. Podría ser problemático en las lesiones profundas sin daño superficial o en las lesiones muy gruesas. Se necesitan más estudios para evaluar su potencial como coadyuvante en la detección del cáncer oral.

Espectroscopia vibracional

La espectroscopia vibracional, incluido el Raman, ha recibido una atención significativa como enfoque para distinguir entre los tejidos orales sanos y displásicos [46-54].

2. Técnicas de biopsia oral y coadyuvantes



Figura 2.9. Se realiza una citología exfoliativa en una mancha blanca del borde de la lengua.

La técnica tiene un importante potencial para el uso intraoperatorio debido a su naturaleza no destructiva y a que no requiere un tratamiento previo ni un etiquetado de los tejidos. El Raman se basa en eventos de dispersión con la luz incidente (ultravioleta, visible o infrarroja cercana) con enlaces químicos dentro del objetivo. La mayor parte de la luz se dispersa en la misma longitud de onda (o color), lo que se conoce como dispersión Rayleigh o elástica; sin embargo, una pequeña parte de la luz pierde energía (o aumenta la longitud de onda) debido a sus interacciones con los enlaces de la muestra [55]. La detección de esta luz dispersa, conocida como dispersión Raman o inelástica, puede ayudar a identificar la presencia de moléculas específicas y sus respectivas intensidades. En el caso de los tejidos orales, en las investigaciones se han identificado características clave de los tejidos «normales», como un alto contenido de lípidos, y de los tejidos malignos, que contienen características proteicas específicas [48-50]. Estos picos característicos se pueden analizar «en tiempo real» en el consultorio mientras el profesional clínico mueve el endoscopio y podrían brindar información sobre la salud de los tejidos. Esto puede, por tanto, orientar los lugares en los que se debe realizar una biopsia e informar sobre los márgenes tumorales correctos. En la actualidad, no existe ningún sistema comercial para distinguir los cánceres orales mediante una espectroscopia Raman. Sin embargo, debido a sus prometedores resultados en estudios *in vitro* e *in vivo* en muchas ubicaciones de cáncer, incluidos los tejidos orales, se prevé observar esta modalidad en la práctica clínica rutinaria del futuro [56].

2.4.3. Citología oral

La citología oral se refiere al estudio de las células con fines de diagnóstico microscópico, y el examen citológico oral se considera un procedimiento diagnóstico auxiliar. Dado que solo se observan células aisladas o en grupos pequeños, se debe realizar una biopsia por incisión o escisión para

confirmar un resultado positivo.

La citología exfoliativa fue descrita por primera vez por George Papanicolaou, quien estudió el cáncer cervicouterino, y se convirtió en un método de detección útil [16, 57]. La sensibilidad de la citología oral es inferior a cualquier tipo de biopsia tisular. En la bibliografía, se ha informado de una amplia gama de sensibilidades y especificidades debido a las diferencias en las técnicas utilizadas para la recolección de células, el examen y la interpretación (por ejemplo, citología de frotis frente a citología de base líquida; examen microscópico frente a estudios moleculares). En un metanálisis reciente, se describió una sensibilidad y especificidad agrupadas del 96 % (IC del 95 %: 81-100 %) y del 90 % (IC del 95 %: 79-97 %), respectivamente [16, 21]. Es una técnica fácil y no invasiva. La confirmación de un resultado positivo debe obtenerse mediante una biopsia convencional de referencia.

Los tres tipos más comunes son la citología exfoliativa, la biopsia transepitelial (biopsia citológica por cepillado) y la citología por aspiración con aguja fina (CAAF).

Citología exfoliativa transepitelial (por cepillado)

La citología exfoliativa (CE) consiste en el análisis de las células de las células obtenidas de las superficies de la mucosa oral mediante técnicas de cepillado o raspado que pueden realizarse con un cepillo (preferiblemente), una espátula de madera o un instrumento romo o afilado. La citología exfoliativa oral es un procedimiento sencillo, indoloro y mínimamente invasivo (Figura 2.9) [16, 58].

La técnica presenta algunas desventajas, ya que solo se raspan las capas superficiales del epitelio. El método puede no ser útil en algunos trastornos inflamatorios y reactivos debido a la falta de especificidad.

2. Técnicas de biopsia oral y coadyuvantes

Se debe tener en cuenta que la mayoría de las células displásicas aparecen a mayor profundidad en el epitelio y que no están representadas en la muestra obtenida mediante el raspado de la superficie [16, 57-59].

Esto generó el desarrollo de métodos ampliados que incluyen un análisis citométrico automatizado o una evaluación de los marcadores moleculares que podrían estar presentes en las células orales o en la saliva [60]. En algunos estudios, se observó un cepillado enérgico del epitelio oral (casi hasta el punto de poder observar un sangrado), lo que dio lugar a la aparición de la técnica de citología transepitelial. Algunas herramientas comerciales disponibles utilizan esta técnica de citología transepitelial, incluida la prueba OralCDX, que es un dispositivo asistido por ordenador que utiliza un algoritmo para detectar las células malignas, con el uso de un cepillo circular con cerdas duras para recoger la profundidad total del epitelio (superficial, intermedio y basal).

Un resultado positivo debe confirmarse mediante una biopsia con bisturí y una evaluación histológica [16, 58, 59].

2.4.4. Coadyuvantes salivales

Otras herramientas coadyuvantes de diagnóstico utilizan la saliva para el estudio de varios marcadores moleculares, por ejemplo, los anticuerpos, las citocinas, los ácidos nucleicos humanos y microbianos (ADN, ARN, microARN), los factores de crecimiento y una serie de proteínas, en particular, los biomarcadores tumorales. Muchos de ellos se encuentran en fase de investigación o están disponibles comercialmente (como el CD44 y los niveles de «proteína total» o biomarcadores de ARNm), pero con insuficientes pruebas científicas que respalden su uso rutinario en la detección de los TOPM y del cáncer oral [61, 62].

Referencias

1. Nezelof C, Contesso G, Guinebretière JM. [The biopsy: a neologism coined by Ernest Besnier]. *Bull Cancer*. 2001;88(8):719-23.
2. Kannan R. Oral Biopsy: Principles and Practice. In: Warnakulasuriya S, Greenspan JS, editors. *Textbook of Oral Cancer: Prevention, Diagnosis and Management*. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 81-98.
3. Seoane JM, González-Mosquera A, Velo-Noya J. La biopsia oral en el contexto del precáncer y del cáncer oral. *Avances en Odontostomatología*. 2008; 24:89-96.
4. Márquez A, Castillo I, Fuentes M. La biopsia oral en el diagnóstico del cáncer. En *Cáncer Oral Para Dentistas*. López-Jornet y Seonane-lestón J. Primera Edición. ed Fundación Dental Española - Consejo Dentistas. 2019:97-104.
5. Kumaraswamy KL, Vidhya M, Rao PK, Mukunda A. Oral biopsy: oral pathologist's perspective. *J Cancer Res Ther*. 2012;8(2):192-8.
6. Mota-Ramírez A, Silvestre FJ, Simó JM. Oral biopsy in dental practice. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007;12(7):E504-10.
7. Monteiro L, Delgado ML, Garcês F, Machado M, Ferreira F, Martins M, et al. A histological evaluation of the surgical margins from human oral fibrous-epithelial lesions excised with CO₂ laser, Diode laser, Er:YAG laser, Nd:YAG laser, electrosurgical scalpel and cold scalpel. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019;24(2):e271-e80.
8. Seoane J, Caballero TG, Urizar JM, Almagro M, Mosquera AG, Varela-Centelles P. Pseudodysplastic epithelial artefacts associated with oral mucosa CO₂ laser excision: an assessment of margin status. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010;39(8):783-7.
9. Seoane J, González-Mosquera A, García-Martín JM, García-Caballero L, Seoane-Romero JM, Varela-Centelles P. Pseudoepitheliomatous hyperplasia after diode laser oral surgery. An experimental study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015;20(5):e554-9.
10. Vescovi P, Corcione L, Meleti M, Merigo E, Fornaini C, Manfredi M, et al. Nd:YAG laser versus traditional scalpel. A preliminary histological analysis of specimens from the human oral mucosa. *Lasers Med Sci*. 2010;25(5):685-91.
11. Suter VGA, Altermatt HJ, Bornstein MM. A randomised controlled clinical and histopathological trial comparing excisional biopsies of oral fibrous hyperplasias using CO(2) and Er:YAG laser. *Lasers Med Sci*. 2017;32(3):573-81.
12. Saccucci M, Di Carlo G, Bossù M, Giovarruscio F, Salucci A, Polimeni A. Autoimmune Diseases and Their Manifestations on Oral Cavity: Diagnosis and Clinical Management. *J Immunol Res*. 2018;2018:6061825-.
13. Jeong W-J, Paik JH, Cho S-W, Sung M-W, Kim KH, Ahn S-H. Excisional biopsy for management of lateral tongue leukoplakia. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2012;41(5):384-8.
14. Tudor-Green B. Surgical Biopsy Techniques and Adjuncts. In: Brennan PA, Aldridge T, Dwivedi RC, editors. *Premalignant Conditions of the Oral Cavity*. Singapore: Springer Singapore; 2019. p. 209-27.
15. Perks A, Fornà N, Barreira E, Fricain JC, Monteiro L, Diniz-Freitas M, Escudier M, Fornà N, Dios PD, Das P, Cook R, AlbuquerqueR, Warnakulasuriya S. Oral Cancer Prevention. Diniz-FreitasM, Albuquerque R, Monteiro L, Fricain JC, Cook R, Escudier M, Warnakulasuriya S. European Regional Organization (ERO) of the Federation of Dentaire Internationale (FDI) and the Romanian Association of Dental Education (ADRE) 2019.
16. Ross Kerr A. Diagnostic Adjuncts for Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma and Oral Potentially Malignant Disorders. In: Warnakulasuriya S, Greenspan JS, editors. *Textbook of Oral Cancer: Prevention, Diagnosis and Management*. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 99-117.
17. Giovannacci I, Vescovi P, Manfredi M, Meleti M. Non-invasive visual tools for diagnosis of oral cancer and dysplasia: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016;21(3):e305-15.
18. Macey R, Walsh T, Brocklehurst P, Kerr AR, Liu JL, Lingen MW, et al. Diagnostic tests for oral cancer and potentially malignant disorders in patients presenting with clinically evident lesions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(5):Cd010276.
19. Chainani-Wu N, Madden E, Cox D, Sroussi H, Epstein J, Silverman S, Jr. Toluidine blue aids in detection of dysplasia and carcinoma in suspicious oral lesions. *Oral Dis*. 2015;21(7):879-85.
20. Zhang L, Williams M, Poh CF, Laronde D, Epstein JB, Durham S, et al. Toluidine blue staining identifies high-risk primary oral premalignant lesions with poor outcome. *Cancer Res*. 2005;65(17):8017-21.
21. Lingen MW, Tampi MP, Urquhart O, Abt E, Agrawal N, Chaturvedi AK, et al. Adjuncts for the evaluation of potentially malignant disorders in the oral cavity: Diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis-a report of the American Dental Association. *J Am Dent Assoc*. 2017;148(11):797-813.e52.

2. Técnicas de biopsia oral y coadyuvantes

22. Chen YW, Lin JS, Fong JH, Wang IK, Chou SJ, Wu CH, et al. Use of methylene blue as a diagnostic aid in early detection of oral cancer and precancerous lesions. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2007;45(7):590-1.
23. Lejoy A, Arpita R, Krishna B, Venkatesh N. Methylene Blue as a Diagnostic Aid in the Early Detection of Potentially Malignant and Malignant Lesions of Oral Mucosa. *Ethiop J Health Sci.* 2016;26(3):201-8.
24. Galrito M, Santos A, Monteiro L, Salvado F, Macor C. Contact endoscopy and laser treatment of oral leukoplakia - A new protocol proposal. 2019;48(S1):5-83.
25. Andrea M, Dias O, Macor C, Santos A, Varandas J. Contact endoscopy of the nasal mucosa. *Acta Otolaryngol.* 1997;117(2):307-11.
26. Petruzzi M, Lucchese A, Baldoni E, Grassi FR, Serpico R. Use of Lugol's iodine in oral cancer diagnosis: An overview. *Oral Oncology.* 2010;46(11):811-3.
27. Du GF, Li CZ, Chen HZ, Chen XM, Xiao Q, Cao ZG, et al. Rose bengal staining in detection of oral precancerous and malignant lesions with colorimetric evaluation: A pilot study. *International Journal of Cancer.* 2007;120(9):1958-63.
28. Vanerio N, Stijnen M, de Mol B, Kock LM. Biomedical Applications of Photo- and Sono-Activated Rose Bengal: A Review. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2019;37(7):383-94.
29. Lingen MW, Abt E, Agrawal N, Chaturvedi AK, Cohen E, D'Souza G, et al. Evidence-based clinical practice guideline for the evaluation of potentially malignant disorders in the oral cavity: A report of the American Dental Association. *J Am Dent Assoc.* 2017;148(10):712-27.e10.
30. Awan KH, Morgan PR, Warnakulasuriya S. Utility of chemiluminescence (ViziLite™) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratoses. *J Oral Pathol Med.* 2011;40(7):541-4.
31. Patton LL, Epstein JB, Kerr AR. Adjunctive techniques for oral cancer examination and lesion diagnosis: a systematic review of the literature. *J Am Dent Assoc.* 2008;139(7):896-905; quiz 93-4.
32. Meleti M, Giovannacci I, Vescovi P, Pedrazzi G, Govoni P, Magnoni C. Histopathological determinants of autofluorescence patterns in oral carcinoma. *Oral Dis.* 2020 in press.
33. Vescovi P, Giovannacci I, Otto S, Manfredi M, Merigo E, Fornaini C, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: An Autofluorescence-Guided Surgical Approach Performed with Er:YAG Laser. *Photomed Laser Surg.* 2015;33(8):437-42.
34. Ganga RS, Gundre D, Bansal S, Shirsat PM, Prasad P, Desai RS. Evaluation of the diagnostic efficacy and spectrum of autofluorescence of benign, dysplastic and malignant lesions of the oral cavity using VELscope. *Oral Oncol.* 2017;75:67-74.
35. Mallia RJ, Thomas SS, Mathews A, Kumar R, Sebastian P, Madhavan J, et al. Laser-induced autofluorescence spectral ratio reference standard for early discrimination of oral cancer. *Cancer.* 2008;112(7):1503-12.
36. Tozar T, Andrei IR, Costin R, Pascu ML, Pirvulescu R. Laser induced autofluorescence lifetime to identify larynx squamous cell carcinoma: Short series ex vivo study. *J Photochem Photobiol B.* 2020;202:111724.
37. Shibahara T, Yamamoto N, Yakushiji T, Nomura T, Sekine R, Muramatsu K, et al. Narrow-band imaging system with magnifying endoscopy for early oral cancer. *Bull Tokyo Dent Coll.* 2014;55(2):87-94.
38. Aloisi A, Sonoda Y, Gardner GJ, Park KJ, Elliott SL, Zhou QC, et al. Prospective Comparative Study of Laparoscopic Narrow Band Imaging (NBI) Versus Standard Imaging in Gynecologic Oncology. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(4):984-90.
39. Vu A, Farah CS. Narrow band imaging: clinical applications in oral and oropharyngeal cancer. *Oral Dis.* 2016;22(5):383-90.
40. Vu AN, Farah CS. Efficacy of narrow band imaging for detection and surveillance of potentially malignant and malignant lesions in the oral cavity and oropharynx: a systematic review. *Oral Oncol.* 2014;50(5):413-20.
41. Ansari UH, Wong E, Smith M, Singh N, Palme CE, Smith MC, et al. Validity of narrow band imaging in the detection of oral and oropharyngeal malignant lesions: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* 2019;41(7):2430-40.
42. Carta F, Sionis S, Cocco D, Gerosa C, Ferrelli C, Puxeddu R. Enhanced contact endoscopy for the assessment of the neoangiogenetic changes in precancerous and cancerous lesions of the oral cavity and oropharynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(7):1895-903.
43. Dowthwaite S, Szeto C, Wehrli B, Daley T, Whelan F, Franklin J, et al. Contact endoscopy as a novel technique in the detection and diagnosis of oral cavity and oropharyngeal mucosal lesions in the head and neck. *J Laryngol Otol.* 2014;128(2):147-52.
44. Kumar S, Mishra AK, Galagali JR, Sethi A, Malik A. Contact endoscopy for detection of residual or recurrent disease after radiotherapy for squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *J Laryngol Otol.* 2020;134(4):344-9.
45. Negoro A, Umamoto M, Fukazawa K, Terada T, Sakagami M. Observation of tongue papillae by video microendoscopy and contact endoscopy to investigate their correlation with taste function. *Auris Nasus Larynx.* 2004;31(3):255-9.
46. Cals FL, Schut TCB, Hardillo JA, De Jong RJB, Koljenović S, Puppels, GJ. Investigation of the potential of Raman spectroscopy for oral cancer detection in surgical margins. *Laboratory Investigation.* 2015; 95(10):1186-1196.
47. deVeld DCG, Bakker Schut TC, Skurichina M et al. Autofluorescence and Raman microspectroscopy of tissue sections of oral lesions. *Lasers Med Sci.* 2005;19:203-209.
48. Deshmukh A, Singh SP, Chaturvedi P et al. Raman spectroscopy of normal oral buccal mucosa tissues: study on intact and incised biopsies. *J Biomed Opt* 2011;16:127004.
49. Guze K, Pawluk HC, Short M et al. Pilot study: Raman spectroscopy in differentiating premalignant and malignant oral lesions from normal mucosa and benign lesions in humans. *Head Neck* 2014;37:511-517.
50. Guze K, Short M, Zeng H et al. Comparison of molecular images as defined by Raman spectra between normal mucosa and squamous cell carcinoma in the oral cavity. *J Raman Spectrosc* 2011;42:1232-1239.
51. Malini R, Venkatakrishna K, Kurien J et al. Discrimination of normal, inflammatory, premalignant, and malignant oral tissue: a Raman spectroscopy study. *Biopolymers* 2006;81:179-193.
52. Oliveira AP, Bitar RA, Silveira L et al. Near-infrared Raman spectroscopy for oral carcinoma diagnosis. *Photomed Laser Surg* 2006;24:348-353.
53. Singh SP, Deshmukh A, Chaturvedi P et al. In vivo Raman spectroscopic identification of premalignant lesions in oral buccal mucosa. *J Biomed Opt* 2012;17:105002.
54. Su L Sun YF, Chen Y et al. Raman spectral properties of squamous cell carcinoma of oral tissues and cells. *Laser Phys* 2012;22:311-316.
55. Baker MJ, Hughes CS, Hollywood KA, 2016. *Biophotonics: Vibrational Spectroscopic Diagnostics.* Morgan & Claypool Publishers.
56. Bergholt MS, Zheng W, Ho KY, Teh M, Yeoh KG, So JBY, et al. Fiber-optic Raman spectroscopy probes gastric carcinogenesis in vivo at endoscopy. *Journal of biophotonics*, 2013;6(1), pp. 49-59.
57. A HA, Kujan O, Farah CS. The utility of oral brush cytology in the early detection of oral cancer and oral potentially malignant disorders: A systematic review. *J Oral Pathol Med.* 2018;47(2):104-16.
58. Velleuer E, Dietrich R, Pomjanski N, de Santana Almeida Araujo IK, Silva de Araujo BE, Sroka I, et al. Diagnostic accuracy of brush biopsy-based cytology for the early detection of oral cancer and precursors in Fanconi anemia. *Cancer Cytopathol.* 2020;128(6):403-13.
59. Pandey P, Agarwal S, Ralli M, Dixit A, Singh D. Oral Brush Liquid-Based Cytology: A Study of Concordance between a Cytotechnologist and a Cytopathologist. *Acta Cytol.* 2018;62(2):121-9.
60. Odell EW. Aneuploidy and loss of heterozygosity as risk markers for malignant transformation in oral mucosa. *Oral Dis.* 2021;27(8):1993-2007.
61. Franzmann EJ, Reategui EP, Pereira LH, Pedroso F, Joseph D, Allen GO, et al. Salivary protein and solCD44 levels as a potential screening tool for early detection of head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2012;34(5):687-95.
62. Martin JL, Gottehrer N, Zalesin H, Hoff PT, Shaw M, Clarkson JH, et al. Evaluation of Salivary Transcriptome Markers for the Early Detection of Oral Squamous Cell Cancer in a Prospective Blinded Trial. *Compend Contin Educ Dent.* 2015;36(5):365-73.

3

Aspectos histológicos de los trastornos orales potencialmente malignos

Lisette Collins¹

Selvam Thavaraj^{1,2}

1. Patología de Cabeza y Cuello, Guy's & St. Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido
2. Centro de Ciencias Orales, Clínicas y Traslacionales, King's College London, Londres, Reino Unido

3.1. Introducción

En este capítulo se pretende hacer una introducción general al diagnóstico histopatológico de determinados trastornos orales potencialmente malignos (TOPM) para los médicos, cirujanos y profesionales sanitarios aliados. Se espera que el aspecto clave tratado en este capítulo proporcione a los profesionales sanitarios clínicos una visión del proceso de diagnóstico histológico para contextualizar el papel del patólogo en el tratamiento multidisciplinar de los TOPM. No se pretende que sea un texto exhaustivo y se abordarán las características histológicas más comunes de los TOPM clínicos, a saber, las lesiones liquenoides orales (LLO) y la displasia epitelial oral. Las características histológicas de otros TOPM se tratan en los otros capítulos correspondientes.

El diagnóstico histológico preciso depende del contexto, ya que hay varias características microscópicas que se solapan y no son específicas. Algunos rasgos microscópicos adquieren relevancia en determinados contextos clínicos que, de otro modo, podrían descartarse como incidentales. Antes de la evaluación microscópica, el patólogo necesita 1) información demográfica detallada del paciente, 2) la historia clínica y el aspecto de los TOPM, 3) los resultados serológicos (si procede), 4) los detalles de las biopsias anteriores y, quizás lo más importante, 5) un diagnóstico clínico diferencial que incluya el grado de sospecha clínica de transformación maligna. Esto subraya la importancia de una información clínica clara y completa en el formulario de solicitud de estudio histopatológico que acompaña a la muestra. A la inversa, los profesionales clínicos siempre deben considerar el informe histopatológico en su contexto clínico; el diagnóstico histológico debe complementar, no contradecir, la impresión clínica. Una comunicación clara y abierta entre el profesional clínico y el patólogo es la base de un tratamiento eficaz.

3.2. Lesiones liquenoides orales

Desde un punto de vista histológico, las lesiones liquenoides orales (LLOs) son un grupo diverso de afecciones inflamatorias orales que incluyen, entre otras, el liquen plano oral (LPO), la lesión liquenoide por contacto o asociada a medicamentos, el lupus eritematoso (LE) y la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), que se agrupan por sus características histológicas comunes [1, 2].

Considerada de forma individual en muchas afecciones diferentes, la combinación de hiperqueratosis, degeneración de las células basales, cuerpos apoptóticos (Civatte), infiltrado inflamatorio subepitelial y exostosis linfocítica es la base histológica de este grupo [3] (Figura 3.1). Otros hallazgos pueden ser la alteración de la arquitectura de las crestas interpapilares, la hialinización de la membrana basal y la incontinencia pigmentaria. Lo importante es la alteración de la capa de queratina, no el tipo ni la cantidad. La capa de queratina puede presentarse como ortoqueratina o paraqueratina y su extensión puede variar según el lugar de la cavidad oral. La licuefacción de las células basales produce un cambio escamoide basal (aparente extensión de la capa de células espinosas a la membrana basal). En el infiltrado inflamatorio, suelen predominar los linfocitos, con muy pocas células plasmáticas, a menos que haya ulceración o *Candida*. Suele ser denso y en forma de banda, con grados variables de tropismo epitelial de los linfocitos en las capas de células basales.

Se ha demostrado que el análisis de las diferencias histológicas entre las LLOs no es significativo, pero algunas características a menudo se consideran favorecedoras de una LLO específica. Las lesiones liquenoides orales por contacto o asociadas a medicamentos pueden presentar un infiltrado inflamatorio mixto más difuso con una mayor frecuencia de células plasmáticas. También puede observarse una exocitosis de linfocitos que se extiende tanto a las capas suprabasales como a la lámina propia más profunda, con presencia de inflamación perivascular y folículos linfoides. La hiperplasia de las crestas interpapilares con procesos en forma de llama está asociada al LE, que en ocasiones es lo suficientemente extenso como para formar áreas de hiperplasia pseudoepiteliomatosa. El taponamiento profundo de queratina que se observa en las lesiones cutáneas del LE no está presente en las lesiones de la cavidad oral, aunque puede haber una extensión de queratina hacia abajo que da la apariencia de una queratinización de bajo nivel. La enfermedad de injerto contra huésped oral puede tener características histológicas idénticas a las del liquen plano oral. La única característica que se considera habitualmente más sugestiva de la EICH es que el infiltrado linfocítico no es tan intenso y, en muchos casos, se asemeja más a un aspecto «burn out».

Dos criterios histológicos de exclusión para todas las lesiones liquenoides orales son la presencia de displasia y la existencia de una arquitectura epitelial verrugosa.

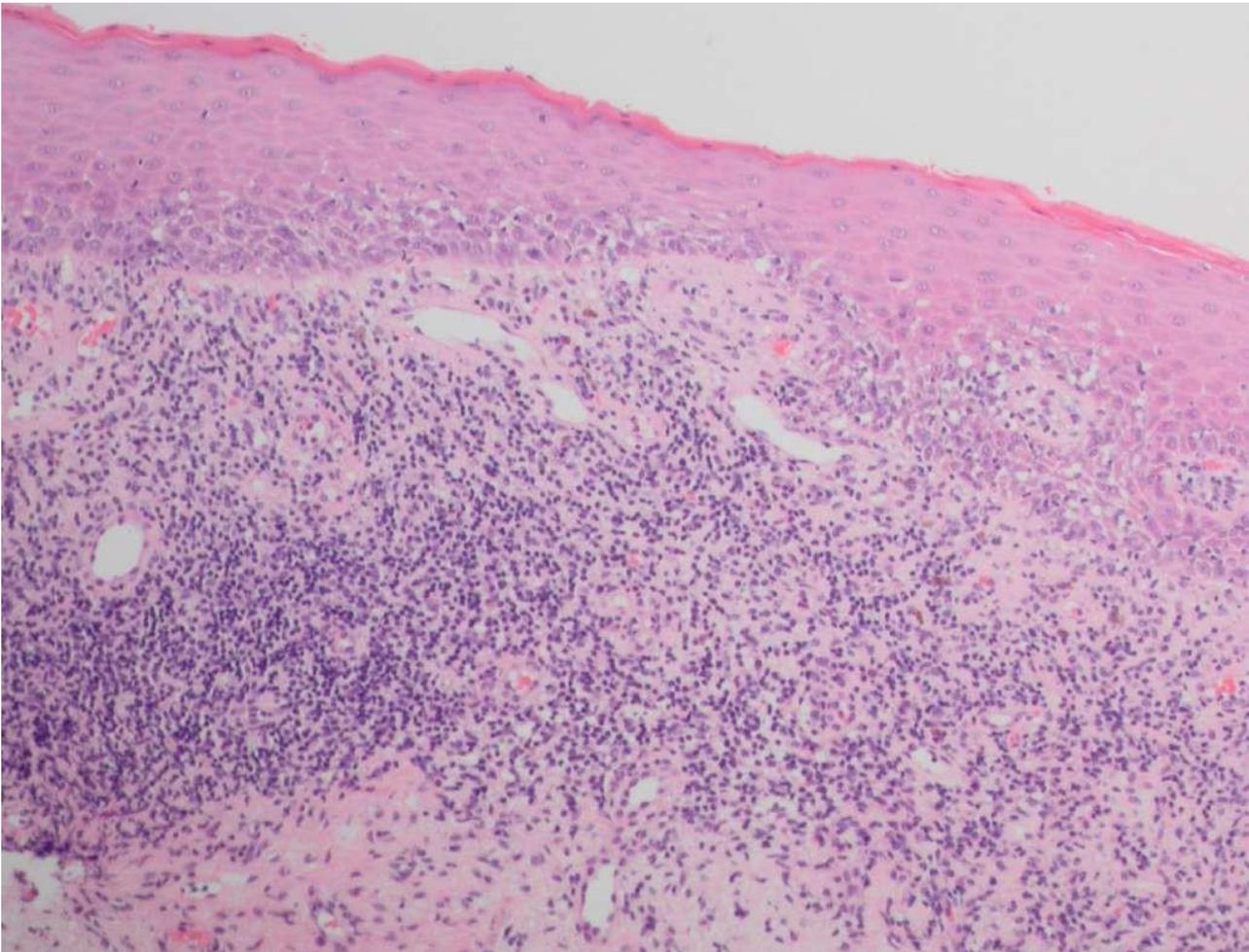


Figura 3.1. Fotomicrografía que muestra las características histológicas típicas compartidas entre las lesiones liquenoides orales, incluida la hiperqueratosis, la atrofia epitelial con degeneración de las células basales y un denso infiltrado inflamatorio linfocítico en forma de banda con excitosis de linfocitos.

Las LLOs, al igual que los TOPM, han sido un tema controvertido durante mucho tiempo. El motivo es que muchas lesiones displásicas presentan una inflamación liquenoide concurrente, y muchas lesiones liquenoides no pueden evaluarse con precisión para detectar la presencia de displasia debido a la alteración de las capas de células basales y al infiltrado linfocítico entremezclado [4]. Por lo tanto, es esencial considerar siempre la presencia de displasia en cualquier lesión liquenoide. La inflamación liquenoide también es un signo frecuente en la displasia epitelial oral (DEO), particularmente en aquellas que presentan una arquitectura verrugosa [5]. Se ha sugerido que esto es probablemente una respuesta a la displasia dentro de estas lesiones más que una verdadera asociación con una lesión liquenoide subyacente. En un estudio de casos conocidos de leucoplasia verrugosa proliferativa, el 59 % había recibido un diagnóstico clínico inicial de LPO y el 43 % de las biopsias habían presentado características liquenoides [6].

Si bien las LLOs comparten muchas características clinicopatológicas, son sus diferencias las que son extremadamente importantes en el diagnóstico, y solo se puede hacer un diagnóstico correcto a través de la comprensión de la presentación clínica junto con otros signos. Nunca se debe interpretar la evaluación histológica sin apreciar el contexto clínico en su totalidad.

3.3. Fibrosis submucosa oral

El rasgo histológico característico de la fibrosis submucosa oral es la presencia de una fibrosis densa con una vascularización reducida de la lámina propia. Las lesiones tempranas pueden ser difíciles de diagnosticar antes de que la fibrosis sea considerable. Las tinciones especiales, como la de Van Gieson, pueden ayudar a visualizar la disposición paralela de las fibras de colágeno [7].

3. Aspectos histológicos de los trastornos orales potencialmente malignos

También se ha descrito hiperqueratosis y atrofia epitelial como cambios epiteliales. El infiltrado inflamatorio puede ser variable e incluso presentar un patrón inflamatorio liquenoide. Es importante que en las biopsias se evalúe la presencia de displasia epitelial, que se observa hasta en un 15 % de los casos [8].

3.4. Displasia epitelial oral (DEO)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la DEO como «un espectro de cambios arquitectónicos y citológicos asociados a un mayor riesgo de progresión a un carcinoma de células escamosas» [9]. Mientras que los TOPM se atribuyen a las presentaciones clínicas, la DEO se define histomorfológicamente. Por lo tanto, además de la identificación de las características histológicas asociadas a determinados trastornos, el patólogo también tendrá en cuenta la presencia de displasia en cualquier muestra de biopsia de un TOPM.

Los cambios arquitectónicos se refieren a una organización tisular desordenada, mientras que los cambios citológicos indican una anomalía celular individual (Tabla 3.1). La OMS reconoce varias características de la DEO, pero cabe señalar que estas características siguen siendo subjetivas, ya que no existen criterios morfométricos definitivos acordados. Además, si se toman de forma aislada, cada una de las características individuales puede estar presente también en trastornos reactivos de la mucosa oral. No obstante, estas características sirven como criterios de diagnóstico y ponen de manifiesto al patólogo que la lesión puede tener un potencial de transformación maligna. Además de las características detalladas en la Tabla 3.1, muchos también añadirían la morfología verrugosa de la superficie, la subdivisión o gemación de las crestas epiteliales, la apoptosis espontánea sin células inflamatorias intraepiteliales, la ortoqueratosis o paraqueratosis con demarcación lateral abrupta y un infiltrado linfocítico subepitelial que imita a las LLOs [10, 11]. Algunos grupos también utilizan el término «displasia diferenciada», es decir, la expansión del compartimento suprabasal por células grandes con abundante citoplasma eosinófilo y edema intercelular [12, 13]. Estas últimas características arquitectónicas a menudo se confunden con los cambios hiperplásicos reactivos.

Cambios arquitectónicos	Cambios citológicos
Estratificación irregular	Variación anormal del tamaño del núcleo (anisocariosis)
Pérdida de la polaridad de las células basales	Variación anormal de la forma del núcleo
Crestas interpapilares bulbosas	Variación anormal del tamaño de las células (anisocitosis)
Mayor cantidad de figuras mitóticas	Variación anormal de la forma de las células (pleomorfismo)
Queratinización prematura en una sola célula	Aumento de la relación núcleo-citoplasma
Remolinos escamosos dentro de las crestas interpapilares	Figuras mitóticas atípicas
Pérdida de la cohesión intracelular	Aumento del número y tamaño de los nucleolos
	Hiperchromasia

Tabla 3.1. Criterios morfológicos modificados de la OMS para la DEO [9]. La morfología de la superficie verrugosa, la subdivisión de las crestas epiteliales, la apoptosis espontánea, el patrón de queratosis demarcado de forma abrupta y la proliferación suprabasal muy alta también son características cada vez más aceptadas.

En la actualidad, no hay pruebas que indiquen que una sola característica tenga mayor importancia para predecir la transformación maligna. Además, parece haber una correlación relativamente baja entre las aberraciones genéticas y los cambios morfológicos [14]. Por lo tanto, al evaluar la displasia, en lugar de aplicar un enfoque algorítmico basado en puntos, los patólogos realizan una descripción global de los cambios epiteliales, teniendo en cuenta la sublocalización intraoral y su presentación clínica [15].

Existe una correlación positiva entre la probabilidad y el tiempo hasta la transformación maligna con grados crecientes de displasia [16]. Sin embargo, los valores predictivos publicados de la transformación maligna tienen amplios intervalos de confianza debido a la escasa reproducibilidad entre observadores, la heterogeneidad metodológica y los períodos de seguimiento variables [17]. Los valores predictivos pueden mejorarse mediante análisis de ploidía y de pérdida de heterocigosidad como complementos de la clasificación histológica, pero actualmente no están disponibles fuera de los centros altamente especializados o de investigación [18].

Dado que la DEO es un espectro de cambios morfológicos, la clasificación histológica de la displasia es fundamental para informar sobre el tratamiento posterior de un TOPM. La mayoría de los centros utilizan un sistema de clasificación de la DEO en tres niveles: displasia leve, moderada y severa (Figura 3.2), siendo el carcinoma *in situ* un sinónimo del último [9]. Este sistema se guía en parte por el grosor epitelial de los tercios afectados por el cambio arquitectónico y citológico. Sin embargo, cabe destacar que la displasia leve, moderada y severa no equivale necesariamente a los cambios limitados a los tercios basal, medio y superficial del epitelio, respectivamente. Por ejemplo, es posible que la displasia se califique como severa a pesar de que los cambios se limiten al tercio basal, lo que pone de manifiesto cómo la calificación es una evaluación global de los cambios morfológicos. No obstante, dado que los puntos de corte entre cada grado están mal definidos, la reproducibilidad subóptima entre observadores se ve agravada. Para superar esta situación, algunos expertos abogan por un sistema de clasificación binario (grado alto contra grado bajo) y sugieren criterios de corte entre los grados [19, 20]. En el futuro, la reproducibilidad puede mejorarse mediante la incorporación de plataformas de inteligencia artificial [21]. Sin embargo, en última instancia, el objetivo de cualquier sistema de clasificación no es la reproducibilidad, sino informar sobre el tratamiento clínico en un contexto multidisciplinar. Para ello, la intención del patólogo al asignar un grado debe ser clara para el profesional clínico, independientemente del sistema utilizado, lo que subraya aún más la necesidad de una buena relación de trabajo multidisciplinar para el tratamiento eficaz de los TOPM [15].

Las lesiones hiperqueratósicas suelen presentar infecciones concurrentes por *Candida spp.* La respuesta reactiva (y, por tanto, reversible) del epitelio escamoso a las hifas fúngicas produce cambios fenotípicos que son indistinguibles de la displasia. En tales circunstancias, sería prudente considerar la clasificación histológica definitiva de la DEO tras la eliminación de la infección por *Candida*, la reevaluación clínica o la rebiopsia.

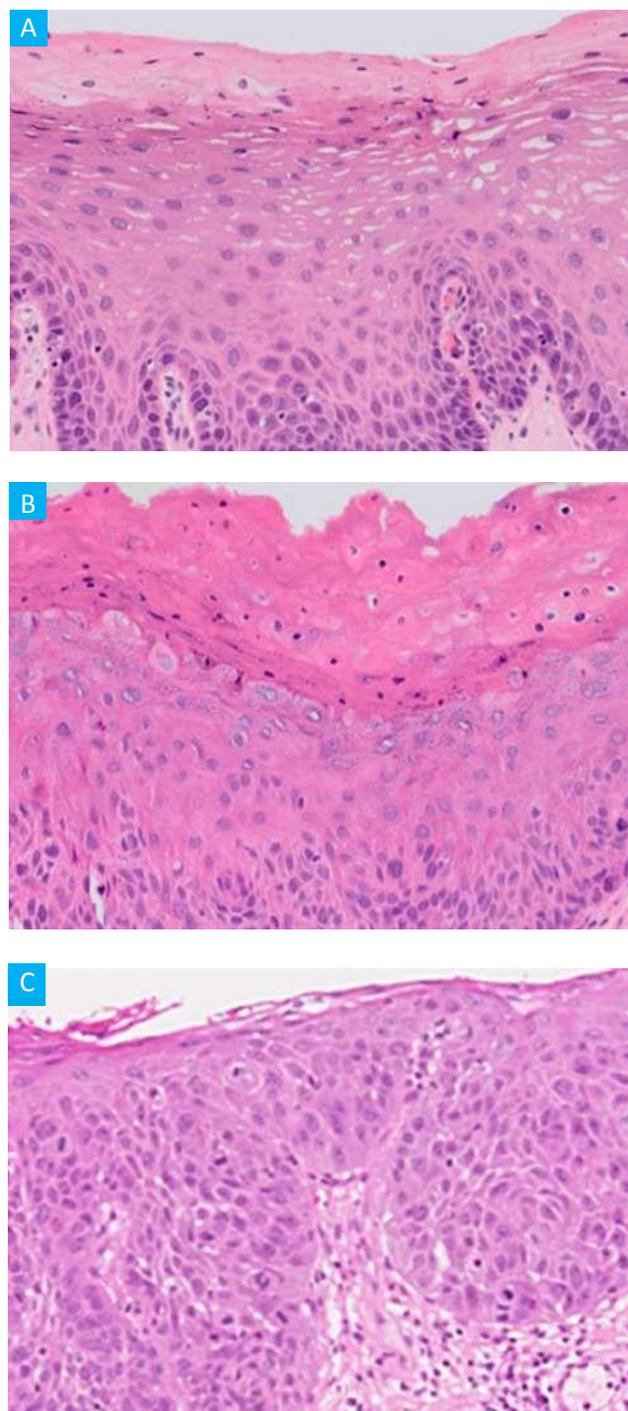


Figura 3.2. Ejemplos de **A** displasia leve que presenta hiperqueratosis y un aumento focal de la relación núcleo-citoplasma limitado a las capas basal y parabasal; **B** displasia moderada que se caracteriza por una estratificación y maduración desordenada que afecta la mitad del espesor epitelial; y **C** displasia severa que presenta atipia arquitectónica y citológica en todo el espesor.

3.5. Displasia epitelial oral asociada al virus del papiloma humano (DEO VPH)

Se sabe que un subconjunto de la DEO está asociado a los tipos de alto riesgo del virus del papiloma humano (VPH), principalmente el VPH-16 [22-26]. El virus induce cambios epiteliales histomorfológicos un poco distintos, a saber, cariorrexis, queratinocitos apoptóticos suprabasales aislados, formas mitóticas abortivas (cuerpos mitosoides) y células variables similares a los coilocitos dentro de los estratos superficiales [22]. Estas características morfológicas por sí solas no son lo suficientemente específicas como para confirmar una etiología vírica, por lo que es necesario realizar pruebas para detectar el VPH de alto riesgo transcripcionalmente activo.

La presencia del VPH de alto riesgo biológicamente significativo puede demostrarse mediante una positividad en bloque fuerte y difusa para p16 (a menudo con una demarcación lateral nítida), seguida de una hibridación *in situ* para el ADN o ARN vírico [22, 25]. Se debe tener en cuenta que la prueba del VPH mediante una PCR de consenso por sí sola, sin cambios citopáticos víricos, no es suficientemente específica para la DEO VPH. En pequeñas series de casos, se han realizado informes anecdóticos de una progresión a carcinoma en la DEO VPH, pero actualmente se desconocen las tasas globales de transformación maligna. Dado que no existe un sistema de clasificación aceptado, la DEO VPH debe clasificarse y tratarse clínicamente según los criterios convencionales [27].

Referencias

1. Lu R, Zhou G. Oral lichenoid lesions: Is it a single disease or a group of diseases? *Oral Oncology*. 2021;117:105188.
2. Alberdi-Navarro J, Marichalar-Mendia X, Lartitegui-Sebastián MJ, Gainza-Cirauqui ML, Echebarria-Goikouria MA, Aguirre-Urizar JM. Histopathological characterization of the oral lichenoid disease subtypes and the relation with the clinical data. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017;22(3):e307-e13.
3. Cheng YS, Gould A, Kurago Z, Fantasia J, Muller S. Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016;122(3):332-54.
4. Müller S. Oral lichenoid lesions: distinguishing the benign from the deadly. *Mod Pathol*. 2017;30(s1):S54-S67.
5. Davidova LA, Fitzpatrick SG, Bhattacharyya I, Cohen DM, Islam MN. Lichenoid Characteristics in Premalignant Verrucous Lesions and Verrucous Carcinoma of the Oral Cavity. *Head Neck Pathol*. 2019;13(4):573-9.
6. McParland H, Warnakulasuriya S. Lichenoid morphology could be an early feature of oral proliferative verrucous leukoplakia. *J Oral Pathol Med*. 2021;50(2):229-35.
7. Nishat R, Kumar H. Collagen fibers in oral submucous fibrosis – A polarizing microscopy study using two special stains. *Indian J Pathol Microbiol*. 2019;62(4):537-43.
8. Cai X, Yao Z, Liu G, Cui L, Li H, Huang J. Oral submucous fibrosis: A clinicopathological study of 674 cases in China. *J Oral Pathol Med*. 2019;48(4):321-5.
9. Reibel J, Gale N, Hille J, Hunt JL, Lingen M, Muller S, et al. Oral potentially malignant disorders and oral epithelial dysplasia. In: EINaggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. WHO Classification of head and neck tumours. 4th ed, Lyon. International Agency for Research on Cancer. 2017;112-5.
10. Woo SB. Oral Epithelial Dysplasia and Premalignancy. *Head Neck Pathol*. 2019;13(3):423-39.
11. Fitzpatrick SG, Honda KS, Sattar A, Hirsch SA. Histologic lichenoid features in oral dysplasia and squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014;117(4):511-20.
12. Wils LJ, Poell JB, Evren I, Koopman MS, Brouns EREA, de Visscher JGAM, et al. Incorporation of differentiated dysplasia improves prediction of oral leukoplakia at increased risk of malignant progression. *Mod Pathol*. 2020;33(6):1033-40.
13. Arsenic R, Kurrer M. Differentiated dysplasia is a frequent precursor or associated lesion in invasive squamous cell carcinoma of the oral cavity and pharynx. *Virchows Archiv*. 2013;462(6):609-617.
14. Fonseca-Silva T, Diniz MG, de Sousa SF, Gomez RS, Gomes CC. Association between histopathological features of dysplasia in oral leukoplakia and loss of heterozygosity. *Histopathology*. 2016;68(3):456-60.
15. Mehanna HM, Rattay T, Smith J, McConkey CC. Treatment and follow-up of oral dysplasia - a systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2009;31(12):1600-9.
16. Iocca O, Sollecito TP, Alawi F, Weinstein GS, Newman JG, De Virgilio A, et al. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. *Head Neck*. 2020;42(3):539-55.
17. Odell EW. Aneuploidy and loss of heterozygosity as risk markers for malignant transformation in oral mucosa. *Oral Dis*. 2021;27(8):1993-2007.
18. Kujan O, Oliver RJ, Khattab A, Roberts SA, Thakker N, Sloan P. Evaluation of a new binary system of grading oral epithelial dysplasia for prediction of malignant transformation. *Oral Oncol*. 2006;42(10):987-93.
19. Nankivell P, Williams H, Matthews P, Sooretama S, Snead D, McConkey C, et al. The binary oral dysplasia grading system: validity testing and suggested improvement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;115(1):87-94.
20. Mahmood H, Shaban M, Indave BI, Santos-Silva AR, Rajpoot N, Khurram SA. Use of artificial intelligence in diagnosis of head and neck precancerous and cancerous lesions: A systematic review. *Oral Oncol*. 2020;110:104885.
21. Lerman MA, Almazrooa S, Lindeman N, Hall D, Villa A, Woo SB. HPV-16 in a distinct subset of oral epithelial dysplasia. *Mod Pathol*. 2017;30(12):1646-54.
22. McCord C, Xu J, Xu W, Qiu X, McComb RJ, Perez-Ordóñez B, et al. Association of high-risk human papillomavirus infection with oral epithelial dysplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;115(4):541-9.
23. Khanal S, Trainor PJ, Zahin M, Ghim SJ, Joh J, Rai SN, et al. Histologic variation in high grade oral epithelial dysplasia when associated with high-risk human papillomavirus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2017;123(5):566-85.
24. Hendawi N, Niklander S, Allsobrook O, Khurram SA, Bolt R, Doorbar J, et al. Human papillomavirus (HPV) can establish productive infection in dysplastic oral mucosa, but HPV status is poorly predicted by histological features and p16 expression. *Histopathology*. 2020;76(4):592-602.
25. De la Cour CD, Sperling CD, Belmonte F, Syrjänen S, Kjaer SK. Human papillomavirus prevalence in oral potentially malignant disorders: Systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2021;27(3):431-8.
26. Odell E, Gale N, Thavaraj S, Nadal A, Zidar N, Gnepp D. Precursor lesions for squamous carcinoma in the upper aerodigestive tract. D. Gnepp and B.J. A., Editors. 2020, Elsevier.

4

Liquen Plano Oral y Lesiones Liquenoides Orales

Márcio Diniz Freitas¹

Lucía García Caballero²

Jacobo Limeres Posse¹

1. Unidad de Odontología en Pacientes con Necesidades Especiales, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Santiago de Compostela, España.
2. Departamento de Ciencias Morfológicas, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Santiago de Compostela, España.

4. Liquen Plano Oral y Lesiones Liquenoides Orales

El liquen plano oral (LPO) y las lesiones liquenoides orales (LLOs) comprenden un grupo de trastornos de la mucosa oral que probablemente representen un patrón de reacción común en respuesta a antígenos extrínsecos, autoantígenos alterados o super antígenos [1]. Si bien la etiología no está clara, se cree ser una reacción inmunológicamente mediada de los linfocitos a los queratinocitos basales en la superficie de la piel o mucosa [2].

La definición del LPO como un trastorno oral potencialmente maligno fue incluida en la clasificación de 2005, y recientemente confirmada en el Workshop del “WHO Collaborating Centre for Oral Cancer” celebrado en el Reino Unido en 2020 [3]. En este mismo Workshop se añadieron las lesiones orales liquenoides y la enfermedad del injerto contra huésped dentro de la clasificación de los trastornos potencialmente malignos.[3].

4.1 Liquen Plano Oral

4.1.1. Definición

El LPO se ha definido como un “Trastorno inflamatorio crónico de la mucosa oral, de etiología desconocida, que presenta lesiones reticulares blancas, acompañadas o no de áreas atróficas, erosivas y ulcerativas y/o de tipo placa, con recaídas y remisiones características. Las lesiones suelen ser bilateralmente simétricas. La gingivitis descamativa puede ser una característica clínica”[3].

4.1.2. Epidemiología

El LPO es una enfermedad mucocutánea relativamente común con una prevalencia estimada de entre el 1% y el 3% de la población, lo que hace que el LPO sea la enfermedad mucocutánea más frecuente de la cavidad oral [4]. En una revisión sistemática y meta-análisis reciente, los autores encontraron una prevalencia global del LPO del 1,01%, con marcadas diferencias geográficas. Los resultados indicaron que la prevalencia más alta aparece en Europa (1,43%) y la más baja en la India (0,49%). También se ha descrito una preferencia por el sexo femenino y un aumento del riesgo de desarrollar un LPO a partir de los 40 años [5], con una edad media de presentación de entre 50-55 años [6].

4.1.2.a. Potencial de transformación maligna

Aunque el LPO sea considerado un trastorno potencialmente maligno, aún no existen criterios diagnósticos claros y se han reportado hallazgos contradictorios acerca de su potencial de transformación maligna. Mientras algunos estudios cuestionan el verdadero potencial de transformación maligna del liquen plano oral atribuyendo un mayor riesgo de malignidad a las lesiones liquenoides orales [7], estudios más recientes parecen confirmar el potencial de transformación maligna del LPO, y no permiten diferenciar el LPO de las lesiones liquenoides orales como entidades diferentes en relación con su capacidad para evolucionar hacia un cáncer oral (ver tabla 1).

Una revisión sistemática [8] de 16 estudios observacionales describieron una tasa media de transformación maligna del 1.09%, con una tasa de transformación maligna anual de entre el 0,36 y el 0,69%. Posteriormente, en otra revisión sistemática [9], se encontró una tasa de transformación maligna del 1,1%.

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática y metaanálisis de los estudios de seguimiento que se centraron en el riesgo de transformación maligna del LPO y de las LLOs, y de los factores que lo afectan, mostrando una incidencia de transformación maligna del 1,14% (CI 0.84-1.49) entre los casos de LPO, y de 1.88 % (CI 0.15-4.95) para las LLOs, siendo que esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.561$) [10].

Posteriormente, tras la publicación de nuevos estudios sobre la transformación maligna del LPO ($n=5$) y de las LOL ($n=2$) los autores repitieron el análisis y encontraron una tasa de malignidad para el LPO del 1.21% (IC 95% =0.89-1.56) y de 2.02% (IC 95%= 0.30-4.78) para las LOL, nuevamente estas diferencias no fueron significativas ($p=0.375$) [11]. En un análisis posterior, incluyendo exclusivamente aquellas publicaciones que cumplían unos estrictos criterios de calidad, los autores observaron una tasa de transformación maligna del LPO del 2,28%. (CI 1.49-3.20)[12].

Por otro lado, para otros autores el potencial de malignización del LPO ha sido exagerado en la literatura científica. A través de una revisión sistemática y metaanálisis, Idrees et al., [13] identificaron inicialmente un total de 33 estudios con un total de 12 838 pacientes con LPO. En un primer momento, los autores encontraron 151 casos de LPO que habían progresado a un carcinoma oral de células escamosas (1,2%).

Transformación Maligna del Liquen Plano Oral (LPO) y de las Lesiones Liquenoides Orales (LLOs)			
Artículos	Tasa de transformación maligna% (intervalo de confianza)		
	LPO	LLOs	Diferencia (p)
Fitzpatrick et al. (2014)	1.8%	3.2%	
Aghbari et al. (2017)	0.9% (-)	2.5% (-)	
González-Moles et al. (2019)	1.14% (0.84-1.49)	1.88 (0.15-4.95)	0.561
González-Moles et al. (2020) (let-ter)	1.21% (0.89-1.56)	2.02% (0.30-4.789)	0.375
González-Moles et al. (2020)*	2.28 (1.49-3.20)		
Giuliani et al. (2019)	1.37% (-)	2.43 (-)	
Idrees et al. (2020)	1.2% 0.44%*		
loca et al. (2020)	1.4 (0.9-1.9)	3.8 (1.6-7.0)	

* Después de aplicar unos criterios de inclusión más estrictos

Tabla 4.1. Revisiones sistemáticas acerca del potencial de transformación maligna del LPO y de las LLOs realizadas en los últimos 10 años.

Sin embargo, tras aplicar unos criterios de inclusión más estrictos, solo consideraron que 56 de estos casos de LPO habían sufrido una transformación maligna (0,44%). Los principales motivos de exclusión fueron: (a) falta de diagnóstico confirmativo de LPO, (b) desarrollo de un COCE en una localización no relacionada con el LPO anterior, (c) período de latencia corto entre el diagnóstico del LPO y del de COCE, y (d) la presencia de displasia epitelial en la histopatología de diagnóstico del LPO [13].

Hasta la fecha se han identificado distintos factores de riesgo para la transformación maligna entre los cuales se incluyen: la localización lingual [8,10], la presencia de lesiones atrófico/erosivas [9,10], el consumo de tabaco y alcohol [9,10], el virus del papiloma humano (HPV) [9], el virus de la hepatitis C [10] y la presencia de aneuploidia [14].

El intervalo medio entre el diagnóstico inicial del LPO y del cáncer oral puede variar desde los 20,8 meses hasta los 10,1 años, aunque el riesgo máximo se encuentra entre los 3 y los 6 años después del primer diagnóstico [15].

Los pacientes con LPO y LLOs pueden desarrollar múltiples lesiones malignas y éstas no siempre se desarrollan sobre las lesiones preexistentes, un hecho en concordancia con el bien conocido concepto de cancerización de campo [16]. Por otra parte, los carcinomas orales de células escamosas que se desarrollaron en los pacientes con liquen plano oral y lesiones orales liquenoides muestran parámetros pronósticos favorables, especialmente en lo que respecta a la tasa de mortalidad [18].

4.1.3. Presentación clínica

Las manifestaciones clínicas del LPO varían de paciente a paciente, sin embargo, las características clínicas distintivas del liquen plano oral están representadas por la presencia de pápulas blancas que se agrandan y se fusionan para formar un patrón reticular, anular o similar a una placa, las llamadas estrías de Wickham.

Clásicamente, se han descrito seis subtipos clínicos de LPO que pueden ser vistos individualmente o en combinación: reticular, en forma de placa, atrófico, erosivo / ulcerativo, papular y ampolloso [18,19]. Otros autores simplifican estos seis subtipos en tres: reticular, atrófico y erosivo - [20, 21] o en 2- Liquen Plano oral queratósico (blanco) y liquen plano oral Eritematoso (rojo) [6].

4.1.3.a. Liquen plano oral queratósico (blanco).

Es la forma más reconocida de LPO, se caracteriza por lesiones blancas reticulares simétricas (estrías de Wickham) y en ocasiones menos frecuente como pápulas o placas blancas (Fig. 4.1).

La forma en placa de OLP aparece como una placa blanca, homogénea, ligeramente elevada, multifocal, y comúnmente afecta la lengua y la mucosa oral (Fig. 4.2c).

La forma queratósica es generalmente asintomática, y suele ser un hallazgo casual durante la exploración de la cavidad oral por parte del profesional [22].

4. Liquen Plano Oral y Lesiones Liquenoides Orales



Figura 4.1. Liquen plano oral reticular.



Figura 4.2. A, B) Lesiones reticulares; y C) y lesiones en placa en el mismo paciente.



Figura 4.3. Lesiones en placa en la cara dorsal de la lengua. Confirmación histopatológica de LPO.



Figura 4.4. Liquen plano oral atrófico/erosivo. Presentación bilateral en las mucosas yugales.



Figura 4.5. Liquen plano oral atrófico/erosivo. Presentación bilateral en las mucosas yugales.



Figura 4.6. Gingivitis descamativa crónica en un paciente con Liquen Plano Oral. a) antes y) después del tratamiento con acetónido de triamcinolona al 0,3% en cubetas individualizadas.

4.1.3.b. Liquen plano oral eritematoso (rojo):

La forma eritematosa puede presentarse como un área de mucosa atrófica o como lesiones rojas genuinas debido a la hiperemia que afecta la mucosa oral [6]. Estas áreas de eritema pueden estar acompañadas de ulceración y suelen asociarse a estrías blancas queratósicas [21]. (Fig. 4.4).

Podemos encontrar una variedad de síntomas, desde una leve sensación de ardor hasta un dolor debilitante en función de la extensión de las lesiones y de las zonas afectadas. Las lesiones pueden interferir con el habla, la masticación y la deglución.

El liquen plano erosivo que se localiza en las encías se presenta como una gingivitis descamativa. (Figura 6), siendo el LPO oral la causa más común de la gingivitis descamativa seguida por el penfigoide y el pénfigo[23].

La encía vestibular es la más comúnmente afectada, pero en casos severos, la encía palatina y lingual pueden verse afectadas [24]. En aproximadamente el 10% de los casos el LPO se presenta únicamente en la encía [25]

Los pacientes suelen presentar lesiones de más de un subtipo simultáneamente y las lesiones suelen sufrir cambios con el tiempo [26]. Las localizaciones más comúnmente afectadas son la mucosa oral, los bordes y el dorso de la lengua y la encía, mientras que el paladar (duro o blando), los labios y el suelo de boca se afectan con menor frecuencia. Casi siempre existe una distribución bilateral, más o menos simétrica. El curso del liquen plano oral se caracteriza por remisiones y exacerbaciones con intervalos de varias semanas o meses tanto de los signos clínicos como de los síntomas [26].

Presentación clínica del Liquen Plano Oral		
Tipo	Presentación clínica y localizaciones más comunes	Comentarios
Liquen plano oral queratósico (blanco)		
Reticular/placa	Estrías blancas (estrías de Wickham), pápulas o placas en mucosas yugales, cara dorsal y bordes de la lengua, encía y mucosa labial. Usualmente asintomáticas.	Manifestaciones clínicas más comunes del LPO
Liquen plano oral eritematoso (rojo)		
Atrófico	Zonas eritematosas. Cuando afecta la encía (Gingivitis descamativa). Pueden ser dolorosas.	Usualmente asociada a lesiones reticulares
Erosivo/ulcerativo	Soluciones de continuidad en la mucosa, dando lugar a úlceras únicas o múltiples. Pueden causar dolor significativo e incapacidad funcional	Usualmente asociadas a lesiones atróficas y reticulares

Tabla 4.2. Manifestaciones clínicas más comunes del Liquen plano oral

Manifestaciones extraorales

Los pacientes con OLP pueden desarrollar lesiones que afectan la piel, apéndices cutáneos u otras mucosas. Aunque solamente una minoría de los pacientes con liquen plano oral (15%) desarrollan liquen plano cutáneo, hasta el 60% de los pacientes con liquen plano cutáneo tienen manifestaciones orales [25]. El LP cutáneo se presenta típicamente como una erupción pápulo-escamosa con copa plana, violácea, con lesiones papulares de tamaño variable, a menudo descritas utilizando las "seis Ps" [violeta (purple), pruriginosa, poligonal, plana, pápulas y placas] caracterizada por las clásicas estrías de Wickham [27].

Usualmente se localiza en las extremidades (Fig. 4.7), pero en ocasiones se presenta con afectación generalizada y puede involucrar el cuero cabelludo (lo que resulta en alopecia cicatricial) y uñas.

Otras localizaciones anatómicas que pueden verse afectadas incluyen las mucosas genitales- el síndrome pene-gingival y síndrome vulvo-vaginal-gingival han sido descritos en hasta el 20% de los pacientes con liquen oral plano [28]. La afectación esofágica puede ocurrir con el LPO pero es inusual [29]. Las mucosas ocular, urinaria, nasal, laríngea, ótica, gástrica y anal rara vez están involucradas [25]. Se debe realizar una anamnesis y exploración minuciosas para investigar posibles manifestaciones extraorales a todos los pacientes con LPO. [30].



Figura 4.7. Afectación cutánea en un paciente con liquen plano oral (Figuras 1). Lesiones papulares en a-c) pies; y d-f) muñeca y manos. Tras el diagnóstico clínico de las lesiones mucocutáneas, debido a los antecedentes clínicos del paciente, se solicitó determinación del VHC lo cual resultó ser positivo.

Asociación con enfermedades sistémicas

Debido al carácter crónico del LPO, este se ha asociado a distintas patologías sistémicas, entre las cuales se destacan la hepatitis C, la hipertensión, la diabetes y las enfermedades tiroideas [31]. Entre todas estas patologías, existe evidencia sólida y convincente de que el virus de la hepatitis C (VHC) está asociado con el OLP y posiblemente involucrado en su patogenia, sin embargo, no existen guías clínicas que recomienden si todos los pacientes con LPO deben ser rastreados para el VHC [32]. Desde un punto de vista práctico, sería prudente al menos preguntar a los pacientes con LPO acerca de los factores de riesgo asociados al VHC y en aquellos pacientes con factores de riesgo significativos solicitar una determinación para anticuerpos contra el VHC mediante un test ELISA [33].

4.1.4. Diagnóstico diferencial

Existen distintas lesiones que se asemejan al liquen plano oral tanto a nivel clínico como histopatológico, y que se deben considerar para su diagnóstico diferencial. El diagnóstico diferencial de las lesiones reticulares y eritematosas incluye las lesiones liquenoides orales y el lupus discoide eritematoso. Las formas atróficas y ulcerativas suelen ir acompañadas de reticulación, facilitando el proceso de diferenciación de otras enfermedades mucocutáneas, como el pénfigo vulgar, el penfigoide y la enfermedad por depósitos lineales de inmunoglobulina A(IgA), sin embargo, cuando la forma erosiva se asocia con ulceraciones graves puede enmascarar las típicas estrías blancas, pero un examen clínico cuidadoso a menudo mostrará esta característica reconocible del liquen plano oral [24,34].

Cuando se presenta en forma en placa se debe realizar el diagnóstico diferencial con las leucopasias orales. En ocasiones, la manifestación clínica inicial de la leucoplasia verrucosa proliferativa (LVP) puede simular el LPO o las LLO, y posteriormente desarrollar múltiples lesiones leucoplásicas con diagnóstico final de LPV [35,36]. Independientemente de su diagnóstico inicial, estos pacientes con lesiones blancas multifocales deben ser monitorizados cuidadosamente para detectar una transformación maligna temprana [37].

4.1.5. Diagnóstico

El diagnóstico del LPO se obtiene en primer lugar por el aspecto clínico de las lesiones (distribución bilateral y patrón reticular clásico). Se debe realizar siempre biopsia y estudio anatomopatológico para confirmar la sospecha clínica y realizar diagnóstico diferencial con otras entidades de apariencia clínica similar.

Aunque las manifestaciones clínicas, particularmente cuando se presenta en el "patrón clásico" bilateral queratósico, en forma reticular o papular, pueden permitir el diagnóstico, dado el curso crónico, las manifestaciones clínicas pleomórficas, la necesidad de tratamiento y seguimiento a largo plazo, y del riesgo de transformación maligna, la realización de una biopsia confirmatoria parece representar una práctica clínica prudente [2]. Por otro lado, los aspectos histopatológicos del LPO no siempre son diagnósticos por sí mismos y puede haber una discrepancia entre el diagnóstico clínico y el diagnóstico histopatológico del OLP [38], y por lo tanto, el diagnóstico definitivo del LPO se basa en la correlación de la presentación clínica y de los hallazgos histopatológicos (Tabla 3).

Criterios clínicos	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de lesiones blancas bilaterales, más o menos simétricas, que afectan a mucosa oral, y/o lengua y/o labio, y/o encía. • Presencia de lesiones papulares blancas o una red de líneas blancas ligeramente elevadas (patrón reticular, anular o lineal) con o sin erosiones y ulceraciones. • A veces se presenta como gingivitis descamativa
Criterios histológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de un infiltrado inflamatorio, predominantemente linfocítico, en banda bien delimitado que se limita a la parte superficial del tejido conjuntivo. Signos de degeneración vacuolar de las capas celulares basales y/o suprabasales con apoptosis de queratinocitos. En el tipo atrófico, hay adelgazamiento epitelial y, a veces, ulceración causada por fracaso en la regeneración epitelial como resultado de la destrucción de células basales. Se puede encontrar un infiltrado inflamatorio mixto

Tabla 4.3. Criterios diagnósticos del liquen plano oral. (Adaptado de Warnakulasuriya et al. 2020).

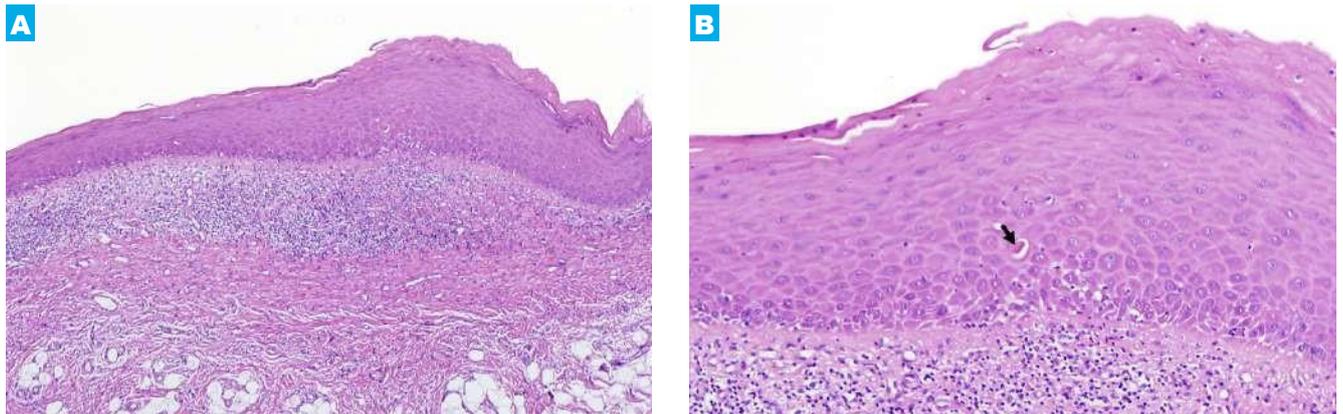


Figura 4.8. Hallazgos histopatológicos del liquen plano oral A) Acanthosis, engrosamiento de la membrana basal y banda linfocitaria en la interfase (H&E, x4); B) A mayor aumento, el epitelio muestra escamación de la capa basal, ligera espongiosis, exocitosis leucocitaria y formación ocasional de cuerpos coloides (Civatte) (punta de flecha) (H&E, x10).

Algunos autores utilizan el término "displasia liquenoide" para describir un epitelio superficial displásico acompañado por un infiltrado linfocitario en banda en la lámina propia subyacente. Estos hallazgos serían indicativos de un proceso premaligno y no se deben malinterpretarse como un liquen plano con características displásicas [39, 40].

En algunas situaciones, el diagnóstico del LPO puede ser un desafío debido a que las características histopatológicas pueden estar influenciadas por una variedad de factores, incluido el subtipo clínico y la gravedad de la enfermedad en el momento de la biopsia [22, 34]. La inmunofluorescencia directa (DIF), aunque no específica para el LPO, puede ser necesaria para diferenciar el LPO de otras lesiones liquenoides, incluido el lupus eritematoso, el penfigoide y el pénfigo [41], y es de particular importancia en el caso del LPO que se presenta únicamente como una gingivitis descamativa [42]. La técnica de la DIF requiere el transporte de la muestra de tejido en solución de Michel en lugar del formol al 10% utilizado para transportar el tejido para la tinción de rutina con hematoxilina-eosina (H&E). Para ello, se debe obtener 2 muestras o dividir la muestra en dos [34].

El patrón de fluorescencia descrito para el LPO incluye la deposición de fibrinógeno en forma lineal o "patrón peludo" a lo largo de la zona de la membrana basal con o sin fluorescencia positiva para la inmunoglobulina M (IgM) en los cuerpos de Civatte (células apoptóticas). Otros patrones incluyen la deposición de IgM y complemento 3 (C3) en la membrana basal e inmunoglobulina A (IgA), inmunoglobulina G (IgG), y complemento 3 (C3) en los cuerpos de Civatte [41].

Se puede considerar derivación a un dermatólogo o ginecólogo en función de los signos y síntomas extraorales. En ocasiones puede estar también indicada la derivación de los pacientes para descartar la presencia de comorbilidades asociadas como la infección por el VHC, la diabetes mellitus, y las enfermedades tiroideas [6].

4.1.6. Tratamiento

El objetivo principal del tratamiento del LPO es el control de la sintomatología. Usualmente, los pacientes con lesiones reticulares y otras lesiones asintomáticas no necesitan tratamiento [2]. En primer lugar, se deben identificar y eliminar los factores desencadenantes o agravantes (dientes afilados o fracturados, prótesis mal adaptadas, etc.). Se debe aconsejar al paciente para que abandone el consumo de tabaco y alcohol ya que estos pueden aumentar el riesgo de transformación maligna [40]. Además, se debe instruir al paciente para que mantenga una buena higiene oral, ya que la reducción de la placa bacteriana puede tener efectos benéficos, principalmente sobre las lesiones asentadas sobre la encía [42]. En ocasiones puede estar indicado el uso de enjuagues con clorhexidina para el control químico de la placa bacteriana [43]. El lauril sulfato de sodio (LSS) es un agente espumante agregado a las pastas dentales que puede exacerbar los síntomas y se pueden usar preferiblemente pastas dentales sin SLS.

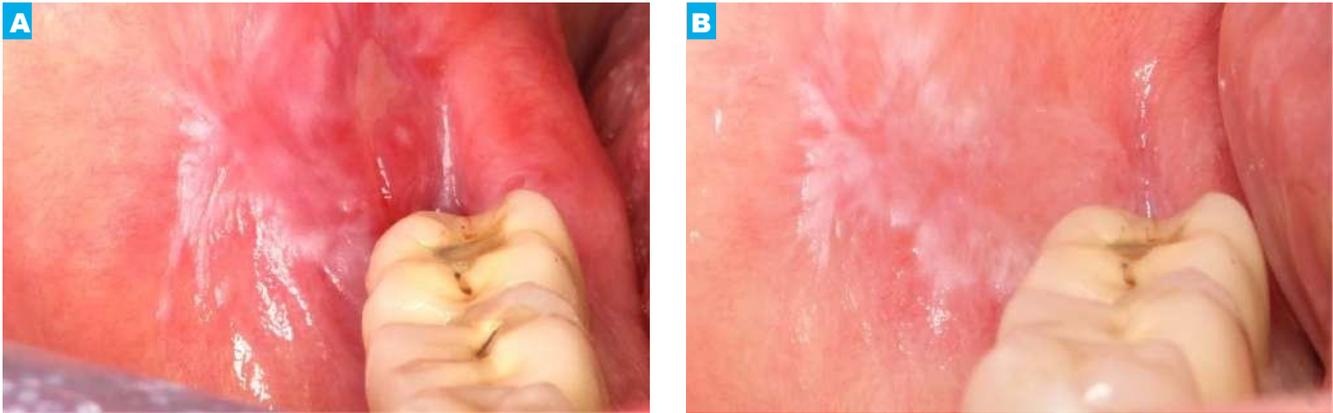


Figure 4.9. Liquen plano oral atrófico/erosivo, A) antes; y B) después del tratamiento con acetónido de triamcinolona al 0,3% en Orabase.

En ocasiones, puede estar justificada la evaluación del perfil psicológico del paciente, principalmente el caso de pacientes con LPO sintomáticos, en los cuales no existe una relación topográfica entre la ubicación de la lesión y la ubicación del dolor, ya que se ha descrito una mayor prevalencia de ansiedad, depresión y alteraciones del sueño en los pacientes con LPO [44].

Se han propuestos distintos tratamientos para el control sintomático de las lesiones. Los agentes tópicos suelen ser la primera línea de tratamiento ya que presentan menos efectos adversos secundarios [2,45]. Sin embargo, puede ser necesaria la utilización de agentes sistémicos en el caso de lesiones muy extensas o si son recalcitrantes al tratamiento.

Los corticosteroides tópicos- administrados como geles, adhesivos o preparaciones similares- son la primera línea para el tratamiento del LPO, y se ha demostrado su efectividad para reducir el dolor del LPO sintomático [46]. Las formulaciones de triamcinolona se pueden aplicar en las primeras visitas [45]), sin embargo, si no hay una respuesta (remisión de los síntomas superior al 50%) se debe emplear formulaciones más potentes como el propionato de clobetasol al 0.05% aplicadas sobre la lesión 3 veces al día [6]. En el caso de la utilización de corticoides superpotentes de forma regular, es necesario la determinación de los niveles serológicos de cortisol cada 3 meses para monitorizar la absorción sistémica [6].

Para las lesiones de gingivitis descamativa se suelen utilizar preparaciones con corticoides en forma de gel aplicadas en cubetas individuales confeccionadas en resina blanda transparente o silicona para aumentar el tiempo de contacto [47]. Para las lesiones ulcerativas localizadas refractarias y sintomáticas, se pueden usar inyecciones intralesionales de acetónido de triamcinolona (10 a 40 mg / ml) [34], sin embargo, la evidencia sobre la eficacia de las inyecciones intralesionales de corticoides en el LPO es escasa, así como la falta de protocolos estandarizados en relación a distintos factores como la necesidad de usar anestesia local, intervalos de aplicación, etc.. [48].

El uso de corticosteroides tópicos puede aumentar el riesgo de desarrollar candidiasis y requerir terapia concomitante con antifúngicos, aunque se ha visto que el riesgo de candidiasis tras el tratamiento con corticoides tópicos de menor potencia (Acetónido de triamcinolona al 0.3%-0.5%) es relativamente bajo, alrededor del 11% [45].

Se ha descrito la utilización de otros agentes inmunosupresores o inmunomoduladores tópicos como el tacrolimus, un inhibidor de la calcineurina, que en algunos estudios ha demostrado ser más eficaz para resolver el dolor que los corticosteroides, aunque existe cierta incertidumbre acerca de los efectos adversos y la respuesta clínica al tacrolimus [46].

Corticoides tópicos/sistémicos utilizados con frecuencia para el tratamiento del Liquen Plano Oral.		
Medicación	Instrucciones	Comentarios
Corticoides tópicos		
<ul style="list-style-type: none"> • Propionato de clobetasol al 0,05% • Acetonido de fluocinolona al 0,01-0,05% • Acetonido de triamcinolona al 0,1-0,5% 	<ul style="list-style-type: none"> • 2-3 veces /día. • Revisiones cada 15 días para valorar la respuesta. 	<ul style="list-style-type: none"> • Se prefiere la utilización de cremas o pomadas para el manejo de lesiones intraorales localizadas. • Colutorios para lesiones extensas y múltiples o inaccesibles a la aplicación de gel. • Lesiones gingivales pueden ser tratadas mediante cubetas individuales
Corticoides intralesionales		
<ul style="list-style-type: none"> • Acetonido de triamcinolona 10-40 mg/mL 	<ul style="list-style-type: none"> • Inyectar directamente en el tejido conectivo subepitelial justo debajo de la lesión a través de la mucosa normal adyacente. • Considerar el uso de anestesia local (Lidocaina al 2%, 0,5ml) en la solución. • Repetir cada 1-4 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> • Lesiones ulcerativas localizadas, refractarias y sintomáticas.
Corticoides Sistémicos		
<ul style="list-style-type: none"> • Prednisona 0,5-1,0 mg/kg/día 	<ul style="list-style-type: none"> • Prednisona 0,5-1,0 mg/kg/día hasta obtener respuesta terapéutica* 	<ul style="list-style-type: none"> • LPO con presentación inicial muy severa y / o ulceración y eritema generalizados; • Tratamiento del LPO resistente / recalcitrante, o tratamiento del liquen plano resistente / recalcitrante que involucra múltiples localizaciones, incluida la cavidad oral

*Si utilizada durante más de 2 semanas, se necesita una reducción escalonada.

Tabla 4.3. Tratamiento del Liquen Plano Oral Sintomático (Adaptado de Kuten Shorrer et al., 2020 [34]).

Los corticosteroides sistémicos suelen indicarse para al tratamiento del LP con afectación extensa de la piel y mucosas (genital, oral, esofágica) y en las formas sintomáticas severas de LPO que no han respondido a la terapia con agentes tópicos [49].

La prednisona sistémica (1 mg / kg / día) suele ser eficaz y se debe utilizar durante el menor tiempo posible con el fin de mitigar los posibles efectos adversos. Si utilizada durante más de 2 semanas, se necesita una reducción escalonada [34].

La terapia sistémica alternativa incluye hidroxiclороquina, azatioprina, micofenolato de mofetilo y metotrexato. La hidroxiclороquina es un agente útil en el tratamiento del LPO erosivo severo. Eisen et al., [50] describieron que 9 de 10 pacientes tuvieron una excelente respuesta en un ensayo con hidroxiclороquina.

El efecto secundario más notable, que requiere atención urgente, es la toxicidad retiniana. La azatioprina se puede utilizar para tratar el liquen plano oral severo, lo que da como resultado una resolución de hasta el 75% de los casos [51]. El micofenolato de mofetilo es otro agente inmunosupresor que es efectivo en casos recalcitrantes de LPO [52]. También se ha demostrado que el metotrexato es beneficioso en formas recalcitrantes y erosivas de LPO, aunque su uso no esté muy extendido [53].

En cualquier caso, una vez que la enfermedad está bien controlada, se deben hacer intentos para reducir gradualmente cualquier agente sistémico a la dosis efectiva más baja posible mientras se maximizan los efectos del tratamiento tópico [54].

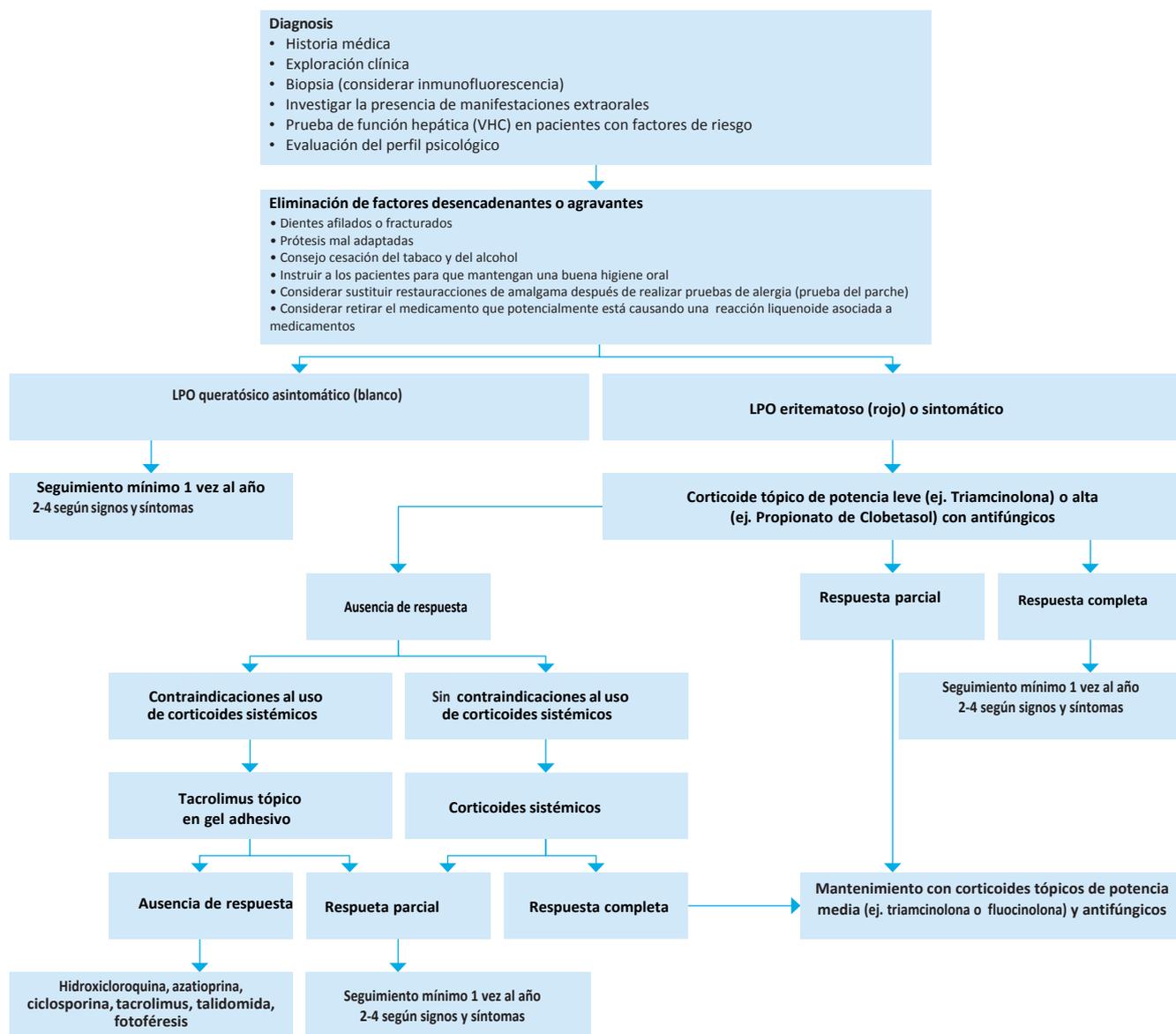


Figure 4.8. Toma de decisiones en el manejo del paciente con liquen plano y lesiones liquenoides orales (Adaptado de Gonçalves et al., 2019; [48]).

4.1.7. Seguimiento

Se debe realizar un seguimiento regular para valorar las recaídas y debido al riesgo de transformación maligna, una vez que aproximadamente el 1% de los casos podría sufrir transformación maligna en 5-10 años [6]. La frecuencia de las visitas de seguimiento aumenta proporcionalmente a la actividad y a los síntomas de la enfermedad [34]. Como mínimo, se recomienda un seguimiento anual y, de preferencia, de dos a cuatro revisiones anuales en función de los signos y síntomas del LPO [40,55]. Si se observan cambios en una lesión en las visitas de seguimiento, se debe realizar una biopsia o biopsias adicionales y acortar los intervalos de seguimiento [56].

4.2. Lesiones Liquenoides Orales

4.2.1. Definición

Las lesiones liquenoides orales son lesiones rojas/blancas intraorales con aspecto estriado reticular similares al liquen plano oral pero que se asocian a distintos estímulos conocidos. Se pueden dividir en lesiones liquenoides orales por contacto, lesiones liquenoides orales asociadas a medicamentos y lesiones liquenoides orales asociadas a la enfermedad de injerto contra huésped [40].



Figure 4.10. Lesión liquenoide oral en contacto íntimo con una restauración dental de amalgama



Figura 4.11. A, B) Lesión liquenoide por contacto tras la colocación de un aparato ortodóncico acrílico removible en un paciente varón de 11 años

4.2.1.a. Lesiones liquenoides orales por contacto

El término lesiones liquenoides orales por contacto (LLOC) se utiliza para describir lesiones orales que se asemejan al liquen plano, tanto clínica como histopatológicamente, pero se cree que están causadas por una reacción de hipersensibilidad localizada- hipersensibilidad mediada por inmunidad retardada- a un material de restauración dental, principalmente el amalgama, u otros agentes de contacto (ej. Canela) [2,40]. Otros materiales restauradores dentales, incluyendo el oro, níquel, y la resina acrílica también pueden estar relacionado con la aparición de lesiones liquenoides [57,58].

Se presentan como lesiones blancas o lesiones mixtas rojo/blancas, en ocasiones ulceradas. Se cree que las lesiones de contacto liquenoides orales son menos simétricas y más comúnmente unilaterales que el liquen plano oral y pueden carecer del típico aspecto reticular de liquen plano oral, presentándose más comúnmente en forma de placa o atrófica [2].

Clínica e histológicamente, las LLOC pueden ser indistinguibles del LPO. La característica diagnóstica diferencial es la localización topográfica directamente relacionada al agente causante de sospecha. Las localizaciones frecuentemente involucradas los bordes laterales de la lengua y las mucosas yugales (2). Las lesiones de liquen plano oral también pueden presentarse en localizaciones cercanas a los materiales restauradores dentales, pero en este caso suelen ser más extensas y afectan también a otras localizaciones. La duración del contacto entre el agente causante y la mucosa oral parece ser un factor importante en el desarrollo del las LLOC[40].

El diagnóstico suele basarse en los hallazgos clínicos y la desaparición de la lesión tras la eliminación/sustitución del material restaurador o posible agente causante establece el diagnóstico. Se realizará biopsia cuando las manifestaciones clínicas sean atípicas y para descartar un posible proceso maligno (59). La histopatología puede ayudar al diagnóstico si revela la presencia de un infiltrado subepitelial de células mixtas y una distribución difusa más profunda en la lámina propia. Sin embargo, las lesiones liquenoides orales de contacto suelen ser indistinguibles de otras lesiones liquenoides orales y del liquen plano oral según la histopatología [2].

Una práctica común es la realización de un patch test para la identificación de posibles reacciones de hipersensibilidad, sin embargo, su utilidad para el diagnóstico de lesiones liquenoides orales por contacto ha demostrado resultados conflictivos [2]. La realización de un Patch test puede ser de ayuda para determinar el material restaurador alternativo [40]. Por otro lado, la positividad a la prueba del parche es inconsistente y un predictor generalmente débil de mejora de la lesión después de eliminación de las restauraciones de amalgama. [32]. La remoción de las restauraciones de amalgama cercanas o en contacto puede llevar a la curación completa en un 39-89% de las lesiones, en comparación con el 0-29% de las lesiones adyacentes a restauraciones de amalgama que no se eliminan [32]. En todo caso, se debe discutir con los pacientes los posibles beneficios y riesgos de la eliminación de las restauraciones de amalgama, describiendo la naturaleza cíclica de la enfermedad, caracterizada por períodos de exacerbación y remisión espontáneas, y la imprevisibilidad del procedimiento de eliminación de la amalgama para la resolución de las lesiones [32].

4.2.1.b. Lesiones liquenoides orales asociada a medicamentos

Las lesiones liquenoides orales por medicamentos (LLOM) están causadas o se asocian a la exposición a ciertos medicamentos. Las LLOM de la cavidad oral en contraste con las cutáneas son poco frecuentes. La lista de medicamentos sistémicos asociados a la aparición de lesiones liquenoides orales es amplia e incluye, entre otros, los antiinflamatorios no esteroideos, antihipertensivos, hipoglucemiantes orales, antibióticos, antifúngicos, anticuerpos monoclonales... [2, 56]. Suele existir una asociación temporal entre la aparición de las lesiones orales y/o cutáneas con la toma de ciertos medicamentos ([40], sin embargo, la reacción al medicamento puede ocurrir en cualquier momento, incluso años tras su introducción [60]. El aspecto clínico no está claro, especialmente en comparación con otras lesiones liquenoides, aunque la localización unilateral puede ayudar al diagnóstico.

A nivel histopatológico, la LLOM pueden presentar una infiltrado inflamatorio subepitelial que contiene eosinófilos y / o células plasmáticas, que es más difuso y se extiende más profundamente que el liquen plano oral, o tiene un aspecto perivascular [61]. Sin embargo, otras lesiones liquenoides orales pueden presentar características histopatológicas similares características, como el lupus eritematoso discoide. [60].

No existen características clínicas e histológicas bien definidas que permitan diferenciar las LLOM del liquen plano oral y de otras lesiones liquenoides de la cavidad oral.

El diagnóstico se confirma cuando se produce una regresión de la lesión después de suspender o cambiar el posible fármaco causante, y tras la reaparición cuando el paciente empieza nuevamente el tratamiento con el mismo medicamento [40].

Sin embargo, la medicación solo debe suspenderse después de consultar con el médico del paciente y esta práctica no siempre es factible en los pacientes polimedicados [62]. Recientemente, Fortuna et al. 2017 [63], demostraron a través de una revisión sistemática que no existe evidencia científica sólida que respalde la relación causal entre cualquier fármaco y las lesiones liquenoides orales.

4.2.1.c. Enfermedad de injerto contra huésped (EICH)

La EICH es una complicación que aparece en receptores de trasplantes de médula ósea o hematopoyéticos [64]. La EICH es una condición sistémica con una gran variedad de signos y síntomas y afecta múltiples localizaciones u órganos, entre las cuales se incluyen la piel, la cavidad oral, los ojos, el tracto gastrointestinal y el hígado, pero también otros sistemas como el pulmón, las articulaciones y el tracto genitourinario.

La afectación oral de GVHD en su forma aguda es extremadamente rara, sin embargo, la cavidad oral es una de las localizaciones más frecuentemente afectadas en GVHD crónica. Clínicamente, la GVHD crónica cuando afecta la mucosa oral se caracteriza por una inflamación liquenoide que con frecuencia involucra la lengua y la mucosa oral, pero puede afectar cualquier lugar de la cavidad oral y puede variar desde una enfermedad limitada con solo cambios leves hasta más extensos y sintomáticos. Los cambios clínicos incluyen pápulas, placas blancas y estrías hiperqueratósicas que se asemejan a las estrías de Wickham encontradas en el liquen plano oral, así como eritema y ulceraciones pseudomembranosas [65]. Otras características clínicas incluyen la xerostomía y el dolor [6]. Las características clínicas por sí solas a menudo son suficientes para establecer el diagnóstico, siempre que estén presentes en el contexto de un paciente que ha sido sometido a un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.

La presentación clínica, epidemiología, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de injerto contra el huésped serán abordados de forma más amplia en el capítulo 9.

4. Liquen Plano Oral y Lesiones Liquenoides Orales

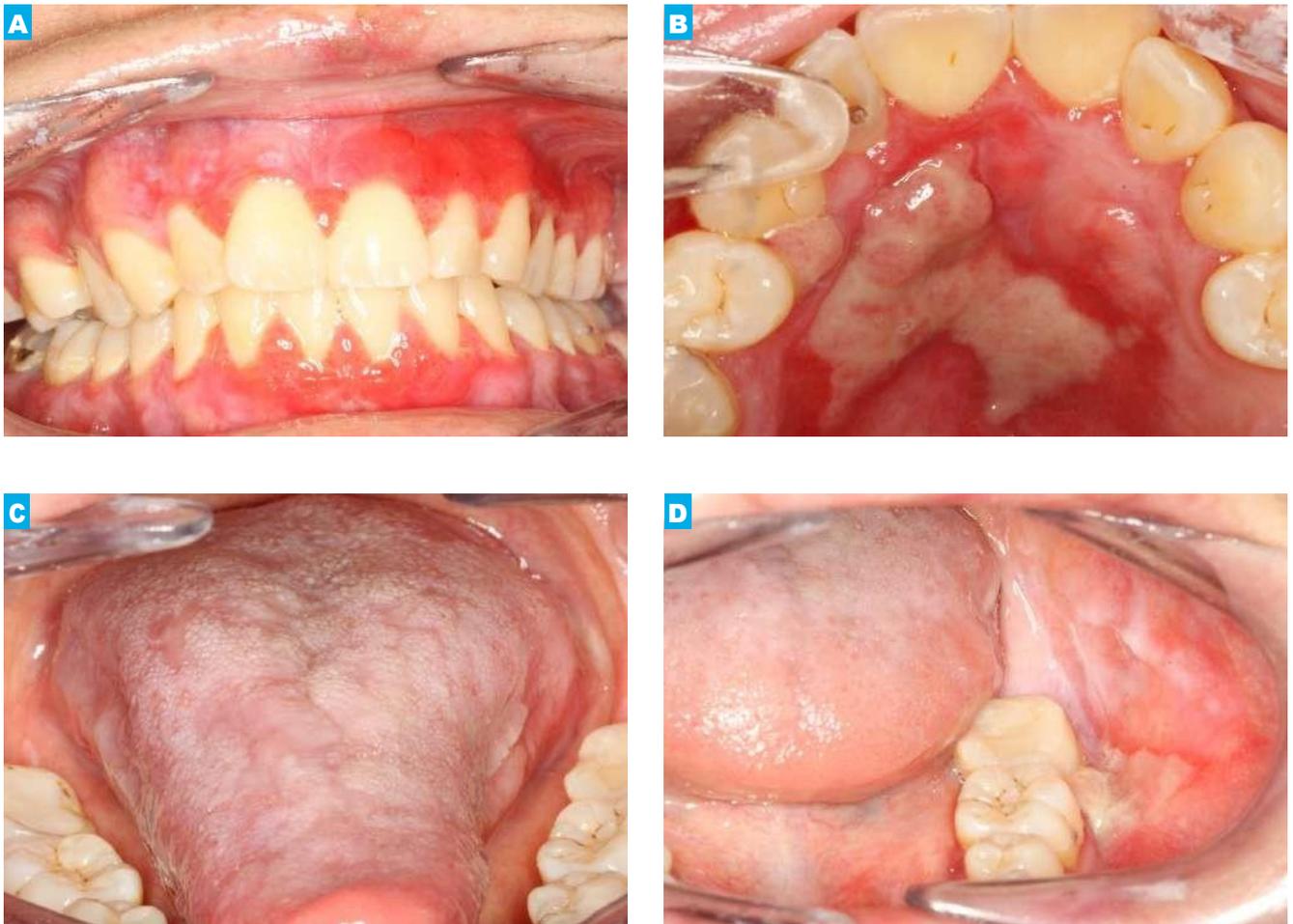


Figura 4.12. EICH crónica en una paciente con antecedentes de trasplante de células medulares hematopoyéticas por un Linfoma de Hodgkin. A) eritema y lesiones reticulares en encía superior e inferior; B) eritema y ulceración en paladar duro; C) lesiones blancas en placa en el dorso lingual; y D) eritema, ulceración y lesiones blancas en la mucosa yugal izquierda.

Referencias

1. Khudhur AS, Di Zenzo G, Carrozzo M. Oral lichenoid tissue reactions: diagnosis and classification. *Expert Rev Mol Diagn.* 2014;14:169-184.
2. Carrozzo M, Porter S, Mercadante V, Fedele S. Oral lichen planus: A disease or a spectrum of tissue reactions? Types, causes, diagnostic algorithms, prognosis, management strategies. *Periodontol 2000.* 2019;80(1):105-125.
3. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, Bagan JV, González-Moles MÁ, Kerr AR, et al. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis.* 2021;27(8):1862-1880.
4. McCartan BE, Healy CM. The reported prevalence of oral lichen planus: a review and critique. *J Oral Pathol Med* 2008;37(8):447-53.
5. González-Moles MA, Warnakulasuriya S, González-Ruiz I, González-Ruiz L, Ayén Á, Lenouvel D, Ruiz-Ávila I, Ramos-García P. Worldwide prevalence of oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis* 2021;27(4):813-828.
6. Warnakulasuriya S. White, red, and mixed lesions of oral mucosa: A clinicopathologic approach to diagnosis. *Periodontol 2000* 2019;80(1):89-104.
7. van der Meij EH, Mast H, van der Waal I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective five-year follow-up study of 192 patients. *Oral Oncol.* 2007;43(8):742-748.
8. Fitzpatrick SG, Hirsch SA, Gordon SC. The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a systematic review. *J Am Dent Assoc.* 2014;145(1):45-56.
9. Aghbari SMH, Abushouk AI, Attia A, Elmaraezy A, Menshawy A, Ahmed MS, Elsaadany BA, Ahmed EM. Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A meta-analysis of 20095 patient data. *Oral Oncol.* 2017;68:92-102
10. González-Moles MÁ, Ruiz-Ávila I, González-Ruiz L, Ayén Á, Gil-Montoya JA, Ramos-García P. Malignant transformation risk of oral lichen planus: A systematic review and comprehensive meta-analysis. *Oral Oncol.* 2019;96:121-130
11. González-Moles MÁ, Warnakulasuriya S, González-Ruiz I, González-Ruiz L, Ayén Á, Lenouvel D, et al. Clinical interpretation of findings from a systematic review and a comprehensive meta-analysis on clinicopathological and prognostic characteristics of oral squamous cell carcinomas (OSCC) arising in patients with oral lichen planus (OLP): Author's reply. *Oral Oncol.* 2021;113:105036.
12. González-Moles MÁ, Ramos-García P, Warnakulasuriya S. An appraisal of highest quality studies reporting malignant transformation of oral lichen planus based on a systematic review. *Oral Dis.* 27(8):1908-1918.
13. Idrees M, Kujan O, Shearston K, Farah CS. Oral lichen planus has a very low malignant transformation rate: A systematic review and meta-analysis using strict diagnostic and inclusion criteria. *J Oral Pathol Med.* 50(3):287-298.

14. Speight PM, Khurram SA, Kujan O. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;125(6):612-627.
15. Gonzalez-Moles MA, Scully C, Gil-Montoya JA. Oral lichen planus: controversies surrounding malignant transformation. *Oral Dis* 2008;14:229-243.
16. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, Mignogna C, de Rosa G, Porter SR. Field cancerization in oral lichen planus. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(3):383-389.
17. González-Moles MÁ, Warnakulasuriya S, González-Ruiz I, González-Ruiz L, Ayén Á, Lenouvel D, Ruiz-Ávila I, Ramos-García P. Clinicopathological and prognostic characteristics of oral squamous cell carcinomas arising in patients with oral lichen planus: A systematic review and a comprehensive meta-analysis. *Oral Oncol.* 2020;106:104688.
18. Andreassen JO. Oral lichen planus. 1. A clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1968;25(1):31-42.
19. Alrashdan MS, Cirillo N, McCullough M. Oral lichen planus: a literature review and update. *Arch Dermatol Res.* 2016;308(8):539-561.
20. Silverman S Jr, Gorsky M, Lozada-Nur F. A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus: persistence, remission, and malignant association. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985;60(1):30-34.
21. Au J, Patel D, Campbell JH. Oral lichen planus. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2013 Feb;25(1):93-100, vii.
22. De Rossi SS, Ciarrocca K. Oral lichen planus and lichenoid mucositis. *Dent Clin North Am* 2014;58: 299-313.
23. Leao JC, Ingafou M, Khan A, Scully C, Porter S. Desquamative gingivitis: retrospective analysis of disease associations of a large cohort. *Oral Dis.* 2008;14(6):556-560.
24. Müller S. Oral lichenoid lesions: distinguishing the benign from the deadly. *Mod Pathol.* 2017 Jan;30(s1):S54-S67.
25. Scully C, Carrozzo M Oral mucosal disease: lichen planus. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008;46:15-21.
26. Robledo-Sierra J, van der Waal I. How general dentists could manage a patient with oral lichen planus. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2018;23(2):e198-e202
27. Tziotziou C, Lee JYW, Brier T, Saito R, Hsu CK, Bhargava K, Stefanato CM, Fenton DA, McGrath JA. Lichen planus and lichenoid dermatoses: Clinical overview and molecular basis. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(5):789-804.
28. Parashar P. Oral lichen planus. *Otolaryngol Clin North Am* 2011;44:89-107.
29. Fox LP, Lightdale CJ, Grossman ME. Lichen planus of the esophagus: what dermatologists need to know. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(1):175-183.
30. Eisen D. The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;88:431-436.
31. Cassol-Spanemberg J, Rodríguez-de Rivera-Campillo ME, Otero-Rey EM, Estrugo-Devesa A, Jané-Salas E, López-López J. Oral lichen planus and its relationship with systemic diseases. A review of evidence. *J Clin Exp Dent.* 2018;10(9):e938-e944.
32. Baccaglioni L, Thongprasom K, Carrozzo M, Bigby M. Urban legends series: lichen planus. *Oral Dis.* 2013;19(2):128-43
33. Bigby M. The relationship between lichen planus and hepatitis C clarified. *Arch Dermatol* 2009;145: 1048-1050.
34. Kuten-Shorrer M, Menon RS, Lerman MA. Mucocutaneous Diseases. *Dent Clin North Am.* 2020 Jan;64(1):139-162.
35. Lopes MA, Feio P, Santos-Silva AR, Vargas PA. Proliferative verrucous leukoplakia may initially mimic lichenoid reactions. *World J Clin Cases.* 2015 Oct 16;3(10):861-3
36. McParland H, Warnakulasuriya S. Lichenoid morphology could be an early feature of oral proliferative verrucous leukoplakia. *J Oral Pathol Med.* 2020 (In press)
37. Gilligan G, Garola F, Piemonte E, Leonardi N, Panico R, Warnakulasuriya S. Lichenoid proliferative leukoplakia, lichenoid lesions with evolution to proliferative leukoplakia or a continuum of the same precancerous condition? A revised hypothesis. *J Oral Pathol Med.* 2021;50(2):129-135.
38. Van der Meij EH, Van der Waal I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. *J Oral Pathol Med.* 2003;32:507-512.
39. Eisenberg E. Clinical controversies in oral and maxillofacial surgery: part one. Oral lichen planus: a benign lesion. *J Oral Maxillofac Surg* 2000;58:1278-1285.
40. Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart PB, Wray D, Brennan M, Migliorati CA, et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103 (suppl):1-12.
41. Yamanaka Y, Yamashita M, Innocentini LMA, Macedo LD, Chahud F, Ribeiro-Silva A, Roselino AM, Rocha MJA, Motta AC. Direct Immunofluorescence as a Helpful Tool for the Differential Diagnosis of Oral Lichen Planus and Oral Lichenoid Lesions. *Am J Dermatopathol.* 2018;40(7):491-497.
42. Salgado DS, Jeremias F, Capela MV, et al. Plaque control improves the painful symptoms of oral lichen planus gingival lesions. A short-term study. *J Oral Pathol Med.* 2013;42: 728-732.
43. Holmstrup P, Schjøtz AW, Westergaard J. Effect of dental plaque control on gingival lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1990;69:585-590.
44. Adamo D, Calabria E, Coppola N, Lo Muzio L, Giuliani M, Bizzoca ME, et al. Psychological profile and unexpected pain in oral lichen planus: a case-control multicenter SIPMO study. *Oral Dis.* 2021 (In press)
45. González-García A, Diniz-Freitas M, Gándara-Vila P, Blanco-Carrión A, García-García A, Gándara-Rey J. Triamcinolone acetonide mouth rinses for treatment of erosive oral lichen planus: efficacy and risk of fungal over-infection. *Oral Dis.* 2006;12(6):559-565.
46. Lodi G, Pellicano R, Carrozzo M. Hepatitis C virus infection and lichen planus: a systematic review with meta-analysis. *Oral Diseases.* 2010;16:601-612.
47. Gonzalez-Moles MA, Ruiz-Avila I, Rodriguez-Archilla A, Morales-Garcia P, Mesa-Aguado F, Bascones-Martinez A, Bravo M. Treatment of severe erosive gingival lesions by topical application of clobetasol propionate in custom trays. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;95(6):688-692.
48. Gonçalves S., Dionne R.A., Moses G., Carrozzo M. Pharmacotherapeutic Approaches in Oral Medicine. In: Farah C., Balasubramaniam R., McCullough M, (eds). *Contemporary Oral Medicine. A comprehensive approach to clinical practice.* Springer, Switzerland, 2019.
49. Carbone M, Goss E, Carrozzo M, et al. Systemic and topical corticosteroid treatment of oral lichen planus: a comparative study with long-term follow-up. *J Oral Pathol Med.* 2003;32:323-329.
50. Eisen D. Hydroxychloroquine sulfate (Plaquenil) improves oral lichen planus: An open trial. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:609-12.
51. Ho JK, Hantash BM. Systematic review of current systemic treatment options for erosive lichen planus. *Expert Rev Dermatol* 2012;7:269-282.
52. Wee JS, Shirlaw PJ, Challacombe SJ, Setterfield JF. Efficacy of mycophenolate mofetil in severe mucocutaneous lichen planus: a retrospective review of 10 patients. *Br J Dermatol* 2012;167:36-43.
53. Torti DC, Jorizzo JL, McCarty MA. Oral lichen planus: a case series with emphasis on therapy. *Arch Dermatol* 2007;143:511-515.
54. Bruch JM, Treister NS. Immune-Mediated and Allergic Conditions. In: Bruch JM, Treister NS, (eds). *Clinical Oral Medicine and Pathology.* Humana Press, 2009.
55. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L. Dysplasia/neoplasia surveillance in oral lichen planus patients: a description of clinical criteria adopted at a single centre and their impact on prognosis. *Oral Oncol.* 2006;819-824.
56. Ismail SB, Kumar SK, Zain RB. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *J Oral Sci* 2007;49:32-37.

57. Epstein JB, Wan LS, Gorsky M, Zhang L. Oral lichen planus: progress in understanding its malignant potential and the implications for clinical management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;96(1):32–7.
58. Elhadad MA, Gaweesh Y. Hawley retainer and lichenoid reaction: a rare case report. *BMC Oral Health.* 2019;19(1):250.
59. Larsson A, Warfvinge G. Oral lichenoid contact reactions may occasionally transform into malignancy. *Eur J Cancer Prevention* 2005;14:525-529.
60. McCartan BE, McCreary CE. Oral lichenoid drug eruptions. *Oral Dis* 1997;3:58-63.
61. Den Haute VV, Antoine JL, Lachapelle JM. Histopathological discriminant criteria between lichenoid drug eruption and idiopathic lichen planus: retrospective study on selected samples. *Dermatology.* 1989;179:10-13.
62. Schmidt-Westhausen AM. Oral lichen planus and lichenoid lesions: what's new? *Quintessence Int.* 2020;51(2):156-161.
63. Fortuna G, Aria M, Schiavo JH. Drug-induced oral lichenoid reactions: a real clinical entity? A systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(12):1523-1537.
64. Warnakulasuriya S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018 ;125(6):582-590.
65. Kuten-Shorrer M, Woo SB, Treister NS. Oral graft-versus-host disease. *Dent Clin North Am.* 2014;58(2):351-368.

5

Queilitis actínica

Lucía Lago Méndez¹

Lucía García Caballero²

Márcio Diniz Freitas³

1. Unidad de Salud Bucodental, Servicio Gallego de Salud Oral (SERGAS), Lugo, Spain.
2. Departamento de Ciencias Morfológicas, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Santiago de Compostela, España
3. Unidad de Odontología en Pacientes con Necesidades Especiales, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Santiago de Compostela, España.

5. Queilitis Actínica

5.1. Definición

La queilitis actínica (QA), también conocida como queratosis actínica del labio, o queilitis solar [1] es un trastorno oral potencialmente maligno resultante de la exposición crónica a los rayos ultravioleta [2].

5.2. Epidemiología

La QA es un trastorno potencialmente maligno del labio causado por la exposición crónica a la radiación solar, y por lo tanto, la prevalencia es mayor en áreas geográficas con alta irradiación ultravioleta (UV), en trabajadores al aire libre y en personas de piel clara. Las tasas de prevalencia más altas se encuentran en Brasil, donde se ha descrito una prevalencia de entre el 28,4% y el 39,6% entre los trabajadores agrícolas [3, 4]. Los datos en Europa son escasos y heterogéneos, Tortorici et al. 2016, describieron una prevalencia del 0,8% en la población de Sicilia [5]. En Grecia, Ntomouchtsis et al., 2010 describieron una prevalencia del 17% [6]. Por otro lado, un estudio reciente mostró que la prevalencia de la QA en la población mayor de 45 años en el noroeste de España es del 31,3% [7].

Aunque puede ocurrir a cualquier edad, es más frecuente en individuos > 50 años con periodos largos de exposición a la luz solar [8,9]. Otros factores que se han asociado a un aumento de la prevalencia incluyen la baja escolaridad, un bajo nivel socio económico, estilos de vidas no saludables como el hábito tabáquico, una dieta pobre y la predisposición genética [10, 11].

Aunque muchos estudios han examinado la asociación entre la QA y el carcinoma de células escamosas (CCE), la tasa de transformación maligna de la QA siguen sin estar clara hasta la fecha. Distintos estudios han establecido una tasa cercana a los 17% [12]. Recientemente, la evidencia disponible para la transformación maligna de la QA se analizó en una revisión sistemática. Solamente un artículo cumplió con los criterios de inclusión. En base a este artículo, se determinó que la tasa de transformación maligna de la QA fue del 3,07% [13].

Por otro lado, hasta el 95% de los CCE de labio son precedidos por la queilitis actínica [14]. Así el diagnóstico y tratamiento precoz son de suma importancia para prevenir el desarrollo de un CCE [15].

5.3. Clinical presentation

La QA afecta principalmente el labio inferior, debido a su mayor exposición a la radiación solar y presenta una amplia gama de características clínicas. En su forma inicial se caracteriza por eritema, descamación, induración, erosión y/o fisuras o úlceras en el bermellón del labio. La exposición repetida a la radiación UV durante largo tiempo produce cambios crónicos como aparición de hiperqueratosis, pérdida de elasticidad, y borramiento del límite cutáneo-mucoso labial. (Figura 1). [16]. Estas manifestaciones pueden ser localizadas o difusas [12]. Los primeros signos clínicos de la QA pueden ser sutiles, y en ocasiones los pacientes atribuyen los cambios al envejecimiento. Como resultado, los pacientes a menudo demoran la consulta médica hasta alcanzar estadios más avanzados o cuando el CCE ya está presente [11].



Figura 5.1. Recidiva de un carcinoma de células escamosas sobre una lesión de queilitis actínica del labio inferior. Se puede observar la sequedad, exfoliación, pérdida del límite del bermellón labial y úlcera con bordes evertidos e indurada a la palpación.

5.4. Diagnóstico diferencial

Los diagnósticos diferenciales que se deben considerar al evaluar una lesión en el labio sospechosa de QA incluyen el herpes simple, el liquen plano (LPO), las lesiones orales liquenoides y otras enfermedades vesículo ampollasas como el eritema multiforme y el pénfigo vulgar, la leucoplasia, el carcinoma de células escamosas, el carcinoma de células basales, el melanoma maligno así como una variedad de formas de queilitis como la queilitis exfoliativa y la queilitis de contacto (CC) [17, 18]. Por lo general, la historia clínica y otras manifestaciones orales nos ayudan a diferenciar la QA de las entidades mencionadas (Tabla 5.1).

Enfermedad	Clínica
Herpes Labial	Eritema, seguido de vesículas en o cerca de la unión mucocutánea del labio. Se cura en 7-10 días
Liquen plano oral	Estrías blancas (estrías de Wickham), eritema, erosión, úlceras. Suele presentar lesiones intraorales simétricas en mucosa yugal y lengua.
Lupus eritematoso discoide	Máculas y pápulas de color rojo intenso que suelen progresar dejando cicatrices, atrofia e hiperpigmentación; variación en la apariencia clínica de las lesiones con la exposición al sol. Signos y síntomas sistémicos
Pénfigo vulgar	Se caracteriza por ampollas, erosión y úlceras que afectan los labios y la mucosa oral. Más del 85% de los casos de PV oral están precedidos por una lesión cutánea.
Queilitis angular	Eritema y descamación de comisuras labiales. Asociación con ciertos trastornos (pérdida de dimensión vertical, infección candidiásica, déficit vitamina B12, VIH).
Queilitis exfoliativa/facticia	Costras hemorrágicas gruesas, induración, ulceración, antecedentes psiquiátricos
Queilitis de contacto/eccematosa	Historia de reacciones alérgicas o exposición a antígenos conocidos (ej. la pasta de dientes, productos cosméticos o por una irritación al clima extremadamente cálido, frío y seco). Se caracteriza por descamación y eritema a lo largo del borde bermellón de los labios con desprendimiento del epitelio superficial.
Queilitis granulomatosa	Agrandamiento episódico y no doloroso de uno o ambos labios, firme y nodular a la palpación. Suele asociarse con enfermedades sistémicas (Enfermedad de Crohn, Sarcoidosis o Síndrome de Melkersson-Rosenthal).
Queilitis glandular	Afección inflamatoria crónica que se manifiesta como hipersecreción de las glándulas salivales menores, con ectasia ductal, hinchazón labial, crecimiento nodular, mucosa labial evertida y ulceración
Carcinoma de células escamosas	Pápulas rojas o blancas o úlceras induradas que no cicatrizan. Suelen asentarse sobre lesiones preexistentes de queilitis actínica. Suelen acompañarse de metástasis ganglionares a nivel submandibular y/o cervical.

Table 5.1. Diagnóstico diferencial de la queilitis actínica (modificado de Jadotte and Schwartz, 2012 [19]).

5.5. Diagnóstico

El diagnóstico de la queilitis actínica se basa principalmente en los hallazgos demográficos, clínicos e histopatológicos [12]. El borramiento del borde del bermellón es una característica clínica pero en ocasiones puede ser difícil de identificar por la pérdida de soporte de las estructuras labiales en los pacientes mayores [20]. Se puede aumentar la precisión del diagnóstico clínico con técnicas de imagen no invasivas, como la dermatoscopia, o la microscopía confocal [7, 21].

La palpación es importante en la detección clínica porque la queilitis actínica a menudo se siente como papel de lija fino cuando se desliza un dedo enguantado a través de la lesión. La palpación también es importante para el diagnóstico diferencial entre la queilitis actínica y el carcinoma oral de células escamosas de labio [8]. También se debe explorar el cuello para identificar la presencia de linfadenopatías (unilateral Vs bilaterales, móvil Vs fijas) [20].

Aunque el diagnóstico suele ser clínico se debe realizar una biopsia confirmatoria, especialmente en aquellas lesiones que han desarrollado alteraciones sustanciales como la induración de la base o ulceración y cuando exista la preocupación de tratarse de un CCE [22-24].

Se debe obtener una muestra de un área que represente la severidad de la lesión, así como aquellas con atrofia, ulceración o induración [19].

Histologicamente, la QA desarrolla cambios tanto a nivel epitelial como a nivel del tejido conjuntivo subyacente. El epitelio de la QA puede mostrar desde hiperqueratosis o hiperparaqueratosis hasta atrofia, acantosis, y pérdida de polaridad de los queratinocitos basales. Es frecuente la aparición de diferentes grados de displasia y/o carcinoma in situ. En el tejido conectivo se observa 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. Además, en la mayoría de las lesiones de QA se puede observar un infiltrado inflamatorio crónico de distinta intensidad y la aparición de vasos sanguíneos telangiectásicos [8]. Cabe destacar que la mayoría de las lesiones diagnosticadas clínicamente como QA presentan algún grado de displasia epitelial o, en algunos casos, la presencia de carcinoma in situ tras la evaluación histopatológica [24]. Además, se ha demostrado una pobre relación entre la apariencia clínica con el grado de displasia epitelial en la QA [8, 25]. Las alteraciones histológicas de la QA no son homogéneas a lo largo del bermellón labial incluso en aquellos casos con presentación clínica homogénea, por lo que puede ser necesario la realización de múltiples biopsias del bermellón [26].

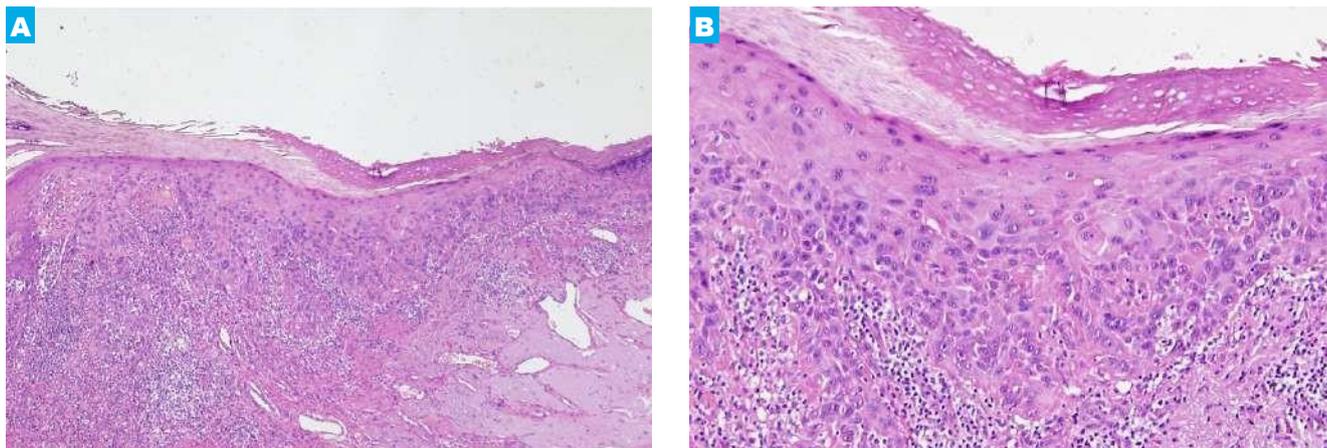


Figura 5.2. A) Hiperplasia epitelial con displasia, infiltrado inflamatorio crónico moderado y elastosis solar prominente y telangiectasia vascular en la submucosa (abajo a la derecha) (H&E, x4); B) A mayor aumento se observan áreas alternantes de paraqueratosis y ortoqueratosis, así como displasia epitelial, infiltrado linfocitario y elastosis. (HE, x10).

5.6. Tratamiento

Prevención

La fotoprotección adecuada debe ser la primera y más importante medida de prevención de la QA, sin embargo, solamente una minoría de los pacientes con QA protegen sus labios contra la radiación ultravioleta y por lo tanto se deben promover recomendaciones específicas de protección solar de los labios, especialmente en poblaciones de alto riesgo [24, 27]. Las medidas de fotoprotección incluyen: 1) Limitar la exposición solar entre las 10 y las 14 horas (11 y 15 en verano); 2) Usar sombreros de ala ancha; 3) Utilizar crema protectora labial, resistente al agua, anti- UVA y UVB de amplio espectro (FPS 30+) , aplicado generosamente cada 2 horas. Estos son consejos son válidos para todos los pacientes con diagnóstico de QA y para todos individuos de piel clara que pasan largos periodos expuestos a la radiación solar ej. pescadores, agricultores, atletas, etc... [16].

Tratamiento

El objetivo de la terapia es reducir el riesgo de transformación maligna mientras se mantiene la funcionalidad y estética de los labios. Para ello, se han utilizado una variedad de terapias dirigidas a eliminar el epitelio displásico, incluidas las modalidades quirúrgicas y no-quirúrgicas, sin embargo, la determinación de la mejor terapia disponible sigue siendo motivo de debate [28]. (Tabla 5.2).

La selección de la terapia debe realizarse de forma individual basándonos en los hallazgos clínicos (tamaño, ubicación) y patológicos (grado de displasia epitelial) teniendo en cuenta los efectos secundarios, los deseos cosméticos del paciente y la evidencia científica [12,29].

Las terapias no quirúrgicas más comunes incluyen las aplicaciones tópicas de fluorouracilo (5-FU), imiquimod al 5%, Diclofenaco al 3% en ácido hialurónico (DHA) al 2,5%, y mebutato de ingenol al 0,015% de [15].

Una modalidad de tratamiento más reciente es la terapia fotodinámica (TFD), que consiste en el uso de una fuente de luz (400-700nm) y un fotosensibilizador (5-20% 5-ALA o MAL) que se activa para producir radicales libres de oxígeno que desestabilizan las membranas y orgánulos celulares, induciendo la muerte celular [19, 28].

Las terapias no quirúrgicas son menos invasivas y tienen menos efectos secundarios que las terapias quirúrgicas [31], sin embargo, las terapias no quirúrgicas son inferiores a las quirúrgicas en términos de control clínico e histológico de las lesiones, y la aparición de recidivas [29, 31], aunque la terapia tópica con medicamentos puede mejorar los resultados obtenidos por otros enfoques terapéuticos [29].

Las opciones quirúrgicas incluyen la bermellectomía por escisión, la ablación con láser, la crioterapia y la electrocauterización [10]. La bermellectomía es el método quirúrgico más comúnmente empleado, consiste en la extirpación total del labio afectado y puede variar en función del grosor del tejido a extirpar.

La bermellectomía con bisturí en frío es la única técnica que permite el análisis histopatológico de todo el tejido extirpado[30]. Esto puede ser importante ya que se ha demostrado una falta de concordancia entre el diagnóstico histológico entre la biopsia incisional y el espécimen obtenido tras la realización de una bermellectomía completa [26].

Por otro lado, es una técnica agresiva y puede dar lugar a varias complicaciones entre las que se incluyen el dolor, edema, retraso en la cicatrización, infecciones, parestesias y cicatrices [28].

La evidencia actual sugiere que los tratamientos quirúrgicos mediante la bermellectomía con bisturí frío y la ablación con láser de dióxido de carbono son los tratamientos de elección y deben usarse en pacientes de alto riesgo [32].

Modalidad de tratamiento	Indicaciones	Efectos adversos	Ventajas	Desventajas
Surgical therapies				
Bermellectomía / Escisión quirúrgica con bisturí frío	Tratamiento de primera elección para lesiones circunscritas y para lesiones difusas con displasia moderada/severa.	Dolor, edema, retraso en la cicatrización e infección, parestesias, cicatrices, restricción de la funcionalidad oral.	<ul style="list-style-type: none"> • Altas tasas de curación (cercana al 100%), y recidivas bajas. • Permite el análisis histológico completo de la lesión. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pueden desfigurar cosméticamente en comparación con otras opciones de tratamiento
Vaporización con Láser CO ₂	Lesiones difusas o multicéntricas Lesiones con displasia leve	Dolor, cicatrices hipertróficas	<ul style="list-style-type: none"> • Buenas tasas de curación • Menores efectos cosméticos en comparación con la bermellectomía con bisturí frío. 	<ul style="list-style-type: none"> • No permite análisis histológico.
Non-surgical therapies				
5-fluorouracilo (5-FU) <ul style="list-style-type: none"> • Solución al 5% 3 veces día/ 9-15 días • Crema al 0.5% - 2 veces/día 2-4 semanas 	Tratamiento de elección para pacientes con lesiones difusas sin displasia o con displasia leve o aquellos que prefieren una intervención médica frente a una intervención quirúrgica.	Dolor, formación de costras, inflamación, falta de cumplimiento por parte del paciente	<ul style="list-style-type: none"> • Fácil de aplicar. • Curación completa a las 2-3 semanas tras el tratamiento 	<ul style="list-style-type: none"> • No permite el análisis histológico de la lesión. • Depende del cumplimiento del paciente. • Tasas de curación descritas son inconsistentes.
Imiquimod al 5%	Alternativa al 5-FU	Irritación, eritema, erosión, induración, ulceración superficial	<ul style="list-style-type: none"> • Fácil de aplicar • Menos efectos secundarios en comparación con el 5-FU 	<ul style="list-style-type: none"> • No permite el análisis histológico de la lesión. • Depende del cumplimiento del paciente. • Tasas de curación descritas son inconsistentes.
Terapia fotodinámica	No se han establecido	Dolor, eritema, hinchazón	<ul style="list-style-type: none"> • Menos secuelas estéticas. • Curación más rápida que otras terapias no-quirúrgicas 	<ul style="list-style-type: none"> • No permite el análisis histológico de la lesión. • Tasas de curación más bajas que la bermellectomía pero aumentan cuando se utilizan conjuntamente con otras terapias (ej. Er:YAG laser) • Elevado coste
Fotoprotección	Suplementarias a otras modalidades de tratamiento		<ul style="list-style-type: none"> • Reduce la progresión de las lesiones 	<ul style="list-style-type: none"> • Depende del cumplimiento del paciente

Tabla 5.2. Principales modalidades de tratamiento de la Queilitis Actínica

En resumen, las técnicas de bermellectomía pueden ser reservadas para las QA difusas con displasia severa mientras que las técnicas de vaporización por láser pueden utilizarse en lesiones difusas o multicéntricas con displasia leve siempre que se logre una alta certeza diagnóstica preoperatoria. Las lesiones localizadas sospechosas de malignidad deben eliminarse por escisión o vaporización si se detecta displasia moderada /severa, o bajo criterios oncológicos si se diagnostica un CCE en una o más biopsias incisionales anteriores [29].

5.7. Seguimiento

Cualquier tratamiento debe ser complementado con protección solar preventiva así como el cumplimiento de las revisiones periódica para control clínico de la enfermedad [10]. Los pacientes con queilitis actínica deben realizar un seguimiento después del tratamiento con visitas al menos cada seis meses durante los primeros dos años, y posteriormente con controles anuales [31]. Si se observan cambios durante las visitas de seguimiento, se debe realizar una biopsia o biopsias adicionales y se deben acortar los intervalos de seguimiento.

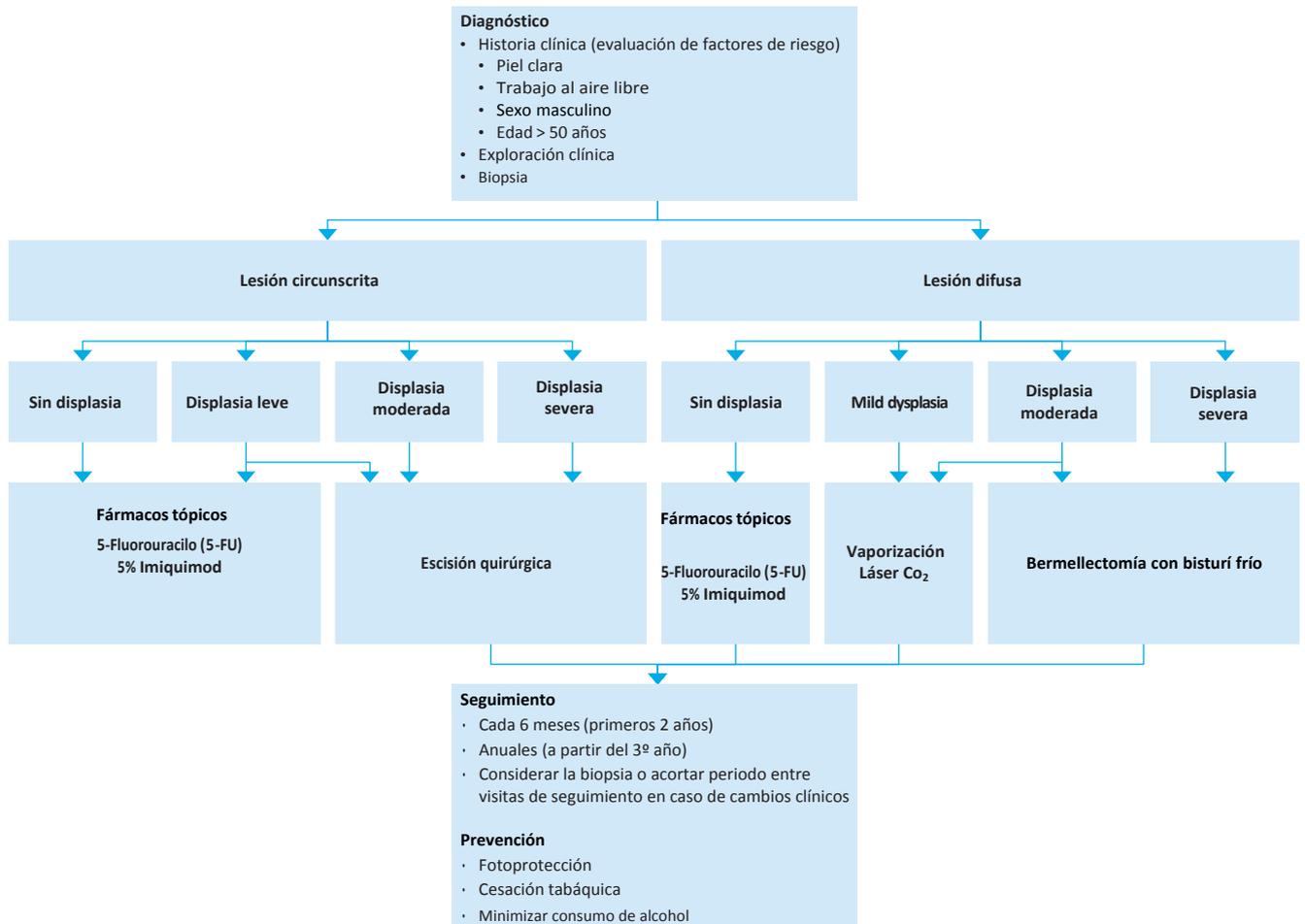


Figura 5.3. Toma de decisiones en el manejo del paciente con Queilitis actínica.

Referencias

- Cataldo E, Doku HC. Solar cheilitis. J Dermatol Surg Oncol. 1981 Dec;7(12):989-895.
- Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, Bagan JV, González-Moles MÁ, Kerr AR, Lodi G, Mello FW, Monteiro L, Ogden GR, Sloan P, Johnson NW. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. Oral Dis. 2021;27(8):1862-1880.
- Junqueira JL, Bönecker M, Furuse C, Morais Pde C, Flório FM, Cury PR, Araújo VC. Actinic cheilitis among agricultural workers in Campinas, Brazil. Community Dent Health. 2011;28(1):60-63.
- Ferreira AM, de Souza Lucena EE, de Oliveira TC, da Silveira É, de Oliveira PT, de Lima KC. Prevalence and factors associated with oral potentially malignant disorders in Brazil's rural workers. Oral Dis. 2016;22(6):536-542.
- Tortorici S, Corrao S, Natoli G, Difalco P. Prevalence and distribution of oral mucosal non-malignant lesions in the western Sicilian population. Minerva Stomatol. 2016; 65(4):191-206.
- Ntomouchtsis A, Karakinaris G, Poulolopoulos A, Kechagias N, Kittikidou K, Tsompanidou C, Vahstevanos K, Antoniadis K. Benign lip lesions. A 10-year retrospective study. Oral Maxillofac Surg. 2010;14(2):115-118.

7. Rodríguez-Blanco I, Flórez Á, Paredes-Suárez C, Rodríguez-Lojo R, González-Vilas D, Ramírez-Santos A, Paradelo S, Suárez Conde I, Pereiro-Ferreirós M. Actinic Cheilitis Prevalence and Risk Factors: A Cross-sectional, Multicentre Study in a Population Aged 45 Years and Over in North-west Spain. *Acta DermVenereol*. 2018;98(10):970-974.
8. Kaugars GE, Pillion T, Svirsky JA, Page DG, Burns JC, Abbey LM. Actinic cheilitis: a review of 152 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999;88(2):181-186.
9. de Souza Lucena EE, Costa DC, da Silveira EJ, Lima KC. Prevalence and factors associated to actinic cheilitis in beach workers. *Oral Dis*. 2012;18(6):575-579.
10. Vieira R, Minicucci EM, Marques ME, Marques SA. Actinic cheilitis and squamous cell carcinoma of the lip: clinical, histopathological and immunogenetic aspects. *An Bras Dermatol*. 2012;87:105-114.
11. Jadotte YT, Schwartz RA. Solar cheilosis: an ominous precursor: part I. Diagnostic insights. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(2):173-184.
12. Markopoulos A, Albanidou-Farmaki E, Kayavis I. Actinic cheilitis: clinical and pathologic characteristics in 65 cases. *Oral Dis*. 2004;10(4):212-216.
13. Dancyger A, Heard V, Huang B, Suley C, Tang D, Ariyawardana A. Malignant transformation of actinic cheilitis: A systematic review of observational studies. *J InvestigClinDent*. 2018;9(4):e12343.
14. Gomes JO, de Vasconcelos Carvalho M, Fonseca FP, Gondak RO, Lopes MA, Vargas PA. CD1a+ and CD83+ Langerhans cells are reduced in lower lip squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*. 2016;45(6):433-439.
15. Lai M, Pampena R, Cornacchia L, Pellacani G, Peris K, Longo C. Treatments of actinic cheilitis: A systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Sep;83(3):876-887.
16. Savage NW, McKay C, Faulkner C. Actinic cheilitis in dental practice. *Aust Dent J*. 2010;55 Suppl 1:78-84.
17. Van der Waal. Queilitis Actínica. In: Bascones A, Seoane JM, Aguado A, Suárez-Quintanilla JM. *Cáncer y precáncer oral: Bases clínico-quirúrgicas y moleculares*. Ediciones Avances Médico-Dentales S.L., Madrid, 2003.
18. Muse ME, Crane JS. Actinic Cheilitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
19. Jadotte YT, Schwartz RA. Solar cheilosis: an ominous precursor part II. Therapeutic perspectives. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(2):187-189.
20. Greenberg SA, Schlosser BJ, Mirowski GW. Diseases of the lips. *Clin Dermatol*. 2017 Sep-Oct;35(5):e1-e14.
21. Ulrich M, González S, Lange-Asschenfeldt B, Roewert-Huber J, Sterry W, Stockfleth E, Astner S. Non-invasive diagnosis and monitoring of actinic cheilitis with reflectance confocal microscopy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(3):276-284.
22. Kahn MA, Hall JM. *The ADA practical guide to soft tissue oral disease*. 2nd edition. Wiley, 2018.
23. Warnakulasuriya S (2000). Lack of molecular markers to predict malignant potential of oral precancer. *J Pathol* 190:407-409.
24. Mello FW, Miguel AFP, Dutra KL, Porporatti AL, Warnakulasuriya S, Guerra ENS, Rivero ERC. Prevalence of oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med*. 2018;47(7):633-640.
25. Onofre MA, Sposto MR, Navarro CM, Motta ME, Turatti E, Almeida RT. Potentially malignant epithelial oral lesions: discrepancies between clinical and histological diagnosis. *Oral Dis* 1997; 3: 148-152.
26. Menta Simonsen Nico M, Rivitti EA, Lourenço SV. Actinic cheilitis: histologic study of the entire vermilion and comparison with previous biopsy. *J Cutan Pathol*. 2007;34(4):309-314.
27. Rodríguez-Blanco I, Florez Á, Paredes-Suárez C, Rodríguez-Lojo R, González-Vilas D, Ramírez-Santos A, Paradelo S, Suárez Conde I, Pereiro-Ferreirós M. Use of lip photoprotection in patients suffering from actinic cheilitis. *Eur J Dermatol*. 2019;29(4):383-386.
28. Salgueiro AP, de Jesus LH, de Souza IF, Rados PV, Visioli F. Treatment of actinic cheilitis: a systematic review. *Clin Oral Investig*. 2019;23(5):2041-2053.
29. Varela-Centelles P, Seoane-Romero J, García-Pola MJ, Leira-Feijoo Y, Seoane-Romero JM. Therapeutic approaches for actinic cheilitis: therapeutic efficacy and malignant transformation after treatment. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2020;49(10):1343-1350.
30. Calcaianu N, Popescu SA, Diveica D, Lascar I. Surgical attitude in premalignant lesions and malignant tumors of the lower lip. *J Med Life*. 2015;8(1):109-111.
31. Carvalho MV, de Moraes SLD, Lemos CAA, Santiago Júnior JF, Vasconcelos BCDE, Pellizzer EP. Surgical versus non-surgical treatment of actinic cheilitis: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2019;25(4):972-981.
32. Trager MH, Farmer K, Ulrich C, Basset-Seguín N, Herms F, Geskin LJ, Bouaziz JD, Lebbé C, de Masson A, Bagot M, Dobos G. Actinic cheilitis: a systematic review of treatment options. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(4):815-823.

6

Disqueratosis congénita

Emma Fribourg¹

Franck Boralevi²

Sandeep Joshi³

Jean-Christophe Fricain¹

4. Departamento de Cirugía Oral, Hospital Universitario de Burdeos (Francia)
5. Dermatología Pediátrica, Hospital Universitario de Burdeos (Francia)
6. Medicina Oral, Guy's & St. Thomas' NHS Foundation Trust (Reino Unido)

6.1. Definición

La disqueratosis congénita (DC) es una rara genodermatosis hereditaria multisistémica que produce una reducción de la función de la telomerasa que afecta la estabilidad cromosómica [1]. También conocida como síndrome de Zinsser-Cole-Engman, se describió por primera vez en 1906 [2]. Los telómeros forman los extremos de los cromosomas y la telomerasa es una enzima responsable de la síntesis de los telómeros [3]. La reducción o el deterioro de la función de la telomerasa produce la reducción del material genético y la posterior activación de las «vías de respuesta al daño del ADN», lo que provoca la muerte celular [4].

La insuficiencia de la médula ósea se produce porque ésta depende de la función de los telómeros debido a su elevado recambio celular. Además, la DC también se manifiesta frecuentemente con signos mucocutáneos, fibrosis pulmonar o hepática [1].

6.2. Etiología

La disqueratosis congénita es uno de los pocos síndromes hereditarios de insuficiencia medular con patrones de herencia que incluyen el ligado al cromosoma X, el autosómico dominante y el autosómico recesivo. La mutación de DKC1 por un defecto genético específico asociada a la DC ligada al cromosoma X, la forma más grave de DC, produce la ausencia de disquerina funcional, lo que perjudica gravemente la función de la telomerasa [5]. Se han identificado varias mutaciones genéticas que producen diferentes manifestaciones clínicas, entre ellas, RTEL1 y TINF2, cuyas características destacadas son la hipoplasia cerebelosa y la enfermedad retiniana, respectivamente [6, 7]. Las mutaciones recesivas en NOP10, CTC1, NHP2, PARN y WRAP53 son más raras y producen diferentes presentaciones clínicas [8].

6.3. Epidemiología

La disqueratosis congénita es rara, suele presentarse clínicamente entre los 5 y los 12 años y tiene un predominio masculino [9]. Se ha informado de una incidencia estimada de 1 en 1 000 000 de personas [10].

6.4. Presentación clínica

Por lo general, la DC se presenta temprano en la vida, a diferencia de las formas adquiridas de anemia aplásica, y es la consecuencia de las mutaciones genéticas [11]. Zinsser, en 1906 [2], describió por primera vez la tríada característica de la DC, que incluye lo siguiente:

- Atrofia reticular e hiperpigmentación cutánea (Figura 6.1)
- Distrofia ungueal (Figura 6.2)
- Leucoplasia oral

Además, las características de la insuficiencia de la médula ósea incluyen fatiga, disnea, taquicardia, palidez y facilidad para la aparición de hematomas e infecciones, que pueden hacerse evidentes a medida que aparece la pancitopenia. Aproximadamente el 80 % de los pacientes con DC presentan insuficiencia de la médula ósea a los 30 años [1]. Sin embargo, los cambios cutáneos y ungueales suelen manifestarse más temprano, antes de los 10 años. Pueden producirse variaciones en la cronología de los signos y síntomas que se desvían de los cambios cutáneos tempranos clásicos [1].

El proceso de la enfermedad también puede afectar otros órganos, como el aparato respiratorio, lo que provocaría una enfermedad pulmonar intersticial que lleva al deterioro de la función respiratoria, y el aparato hepático, lo que produciría esteatosis, cirrosis e hipertensión portal [12, 13]. Además, otras manifestaciones clínicas son la microcefalia, la baja estatura, el hipogonadismo, la enteropatía, la hepatopatía, la estenosis esofágica y uretral, la osteoporosis y la necrosis avascular de caderas y hombros [14].

Los pacientes con DC, como resultado de la inestabilidad cromosómica, corren un mayor riesgo de presentar un cáncer que afecte varios aparatos corporales. Se ha informado de que los niños con DC corren un riesgo 100 veces mayor de presentar leucemia mieloide aguda (LMA) [15]. También existe un mayor riesgo de presentar carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello, de cuello uterino y de la región anogenital [15]. También se han registrado cánceres de piel, de tubo aerodigestivo y de páncreas, y la mayoría de los cánceres se producen en la tercera década de edad [16].

Manifestaciones orales

Se ha informado de varios cambios intrabucales que se presentan en los pacientes con DC, incluida la leucoplasia oral, que es la característica más frecuente encontrada en hasta el 80 % de los pacientes [1, 17].

6. Disqueratosis congénita

En un estudio transversal de 17 pacientes con CD, 11 de ellos presentaban leucoplasia oral; las ubicaciones más frecuentes fueron la lengua, la mucosa yugal, el paladar y las encías [18]. Atkinson *et al.* [18] también describieron cambios en los tejidos blandos, como eritema, especialmente en la mucosa yugal y en la lengua, pigmentación marrón y depapilación lingual. También se informó de una alteración de la sensibilidad descrita como ardor en la lengua [19].

Se documentó que la tasa de transformación maligna de la leucoplasia oral es del 0,13-34 %, según diversos factores de riesgo como la edad, el sexo, la homogeneidad y el tamaño de la lesión [20]. En la DC, la tasa de progresión al cáncer de dichas lesiones es de aproximadamente el 30 % entre los 10 y los 30 años [21]. Además, en la DC, debido al acortamiento temprano de los telómeros, se ha informado de que los cánceres se presentan antes en pacientes de hasta 5 años [22]. Por lo tanto, la vigilancia estrecha es fundamental y a menudo requiere realizar una biopsia. Se han documentado casos de carcinoma epitelial que se manifiestan por vía intrabucal [19, 23].

En 1971, Cannell *et al.* [24] describieron los estadios secuenciales de la aparición de la leucoplasia oral según la edad:

- De 5 a 14 años: manchas blancas de epitelio necrótico o posible infección por *Candida*. Las manchas siempre van precedidas de vesículas y úlceras.
- De 14 a 20 años: ulceración recurrente y eritroplasia.
- De 20 a 30 años: leucoplasia erosiva y carcinoma.

La inflamación gingival y la enfermedad periodontal son frecuentes en los pacientes con DC debido a la combinación de una destrucción temprana de los tejidos periodontales a raíz de las anomalías en las estructuras derivadas del ectodermo y una mala respuesta a ésta como resultado de la neutropenia [25]. En un estudio de 79 pacientes con anemia aplásica, las características intraorales frecuentes incluían petequias en la mucosa yugal y labial, hiperplasia gingival, hemorragia gingival espontánea y ulceración herpetiforme [26]. Aunque la enfermedad periodontal de gravedad variable se ha informado en los pacientes con DC [27], no siempre es una característica identificada [18, 28]. La gingivitis presente en los pacientes jóvenes siempre requiere una mayor investigación, tras excluir las causas locales, para determinar si el responsable es un proceso causal subyacente, como la anemia aplásica [29]. Se informó de que el liquen plano y la reacción liquenoide se asocian a la DC, pero sigue siendo un hallazgo relativamente raro [30] (Figura 6.3).

La caries dental se identifica con frecuencia en los pacientes con DC. En un estudio de 73 pacientes, se describió de la presencia de «caries extensas» en 13 de ellos [31]; estos hallazgos se respaldaron en otros lugares [32, 33]. Además, otras anomalías dentales observadas en los pacientes con DC incluyen hipodoncia, raíces cortas y romas, adelgazamiento del esmalte [25,33], taurodontismo, disminución de la relación corona-raíz, hipocalcificación y recesión gingival [18, 32].

6.5. Diagnóstico diferencial

La anemia aplásica puede clasificarse en dos grandes categorías: adquirida y hereditaria. Las causas adquiridas incluyen la idiopática, que es la más común, la inducida por medicamentos, la vírica, el embarazo y las enfermedades del tejido conectivo. Las causas hereditarias incluyen la anemia de Fanconi, el síndrome de Shwachman-Diamond y el síndrome GATA2 [11], aunque la anemia de Fanconi sigue siendo el diagnóstico diferencial más frecuente.

Los diagnósticos diferenciales de las lesiones blancas orales incluyen procesos infecciosos, como candidiasis, y causas no infecciosas, como liquen plano oral, lesiones liquenoides orales, nevus blanco esponjoso, queratosis por fricción y enfermedad de injerto contra huésped [34].

6.6. Diagnóstico

Los criterios de diagnóstico de la DC, según Dokal 2011 [1], establecen que deben presentarse al menos 2 de las 4 características principales (insuficiencia de la médula ósea, pigmentación anormal de la piel, distrofia ungueal y leucoplasia) y al menos otras 2 características somáticas identificadas. Estas se muestran en la Tabla 6.1 [1].

El diagnóstico de la DC puede confirmarse mediante análisis de sangre que incluyan un hemograma completo (HC) y un recuento de reticulocitos para detectar la pancitopenia. En una biopsia de médula ósea, se puede detectar una médula hipocelular. Otras investigaciones incluirían pruebas especializadas como la secuenciación genética, la medición de la longitud de los telómeros mediante citometría de flujo, la hibridación por fluorescencia *in situ* (HFIS) y la tomografía computarizada (TC) para determinar la afectación pulmonar o hepática [11]. En el caso de que haya antecedentes familiares, se puede realizar un diagnóstico genético prenatal mediante una muestra de vellosidades coriónicas o un diagnóstico genético preimplantacional.

6. Disqueratosis congénita

Ogden *et al.* examinaron los perfiles de citoqueratina de la queratosis lingual mediante inmunocitoquímica. Encontraron un patrón inusual de queratina inmadura o alterada [35]. Según los estudios de microscopia electrónica, en la DC, las células tienen un núcleo embrionario inmaduro con una mayor probabilidad de sufrir transformaciones malignas [36].

6.7. Tratamiento

Se requiere un enfoque multidisciplinar (MDT) para el cuidado de los pacientes diagnosticados con DC, y los profesionales sanitarios implicados se registrarán por los aparatos corporales afectados. Sin embargo, los hematólogos tendrán un papel fundamental, ya que la insuficiencia de la médula ósea es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad tempranas [37]. Se comprobó que el tratamiento androgénico provoca una mejora hematológica hasta en el 70 % de los pacientes con DC [38]. Sin embargo, el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas es la única opción de tratamiento definitivo, aunque tiene sus propios riesgos, como la EICH [37].

La leucoplasia oral, sobre todo en los pacientes con DC, tiene el potencial de transformarse en cáncer oral y, por lo tanto, se requiere una vigilancia estrecha. Ante la detección de atipia o de un carcinoma de células escamosas, los cirujanos orales y maxilofaciales pueden decidir intervenir quirúrgicamente [23]. Las resecciones de los tejidos orales blandos y duros a menudo requerirán una reconstrucción con prótesis, por lo que se necesita una planificación detallada con un prostodoncista para lograr un resultado funcional y estético satisfactorio [23].

El tratamiento no quirúrgico de la leucoplasia oral con una solución tópica de tretinoína al 0,1 % produjo una mejora parcial en 2 hermanos de 10 y 15 años [39]. Se ha informado de la eficacia de los quimioterapéuticos como la bleomicina y la ciclofosfamida, pero no se ha demostrado que haya resultados similares en la mejora de la leucoplasia oral [40]. En otro informe se señala que el etretinato, un derivado de la vitamina A, fue eficaz para la leucoplasia oral en la DC [41].

Para mejorar la calidad de vida de los pacientes con DC, es esencial adoptar un enfoque holístico en la prevención y el tratamiento de las enfermedades dentales mediante intervenciones y asesoramientos preventivos optimizados.

Características clínicas o anormalidades
Características principales o frecuentes
Características clínicas o anormalidades
Pigmentación anormal de la piel
Distrofia ungueal
Insuficiencia de la médula ósea
Leucoplasia oral
Otras características somáticas reconocidas
Epífora
Dificultades de aprendizaje o retraso en el desarrollo
Neumopatía
Baja estatura
Caries o pérdidas dentales extensas
Estenosis esofágica
Pérdida prematura del cabello; pestañas grises o escasas
Hiperhidrosis
Neoplasia maligna
Retraso en el crecimiento intrauterino
Hepatopatía, úlcera péptica o enteropatía
Ataxia o hipoplasia cerebelosa
Hipogonadismo o testículos no descendidos
Microcefalia
Estenosis uretral o fimosis
Osteoporosis, necrosis aséptica o escoliosis
Sordera

Tabla 6.1. Características clínicas utilizadas en los criterios de diagnóstico de la DC descritos por Dokal (2001) [1].

6. Disqueratosis congénita



Figura 6.1. Hiperpigmentación cutánea del cuello.



Figura 6.2. Uñas distróficas en un paciente con disqueratosis congénita (DC).



Figura 6.3. Ulceración y queratosis leve que afecta el dorso de la lengua.

Referencias

1. Dokal I. Dyskeratosis Congenita. *Hematology. Am Soc Hematol Educ Program*; 2011(1):480-486.
2. Zinsner F. Atrophia cutis reticularis cum pigmentatione, dystrophia ungiomet leukoplakia oris. *Ikonogr Dermatol (Hyoto)* 1906(5):219-23.
3. Szostak J, Blackburn E. Cloning yeast telomeres on linear plasmid vectors. *Cell*. 1982;29(1):245-255.
4. Townsley D, Dumitriu B, Young N. Bone marrow failure and the telomeropathies. *Blood*. 2014;124(18):2775-2783.
5. Angrisani A, Vicidomini R, Turano M, Furia M. Human dyskerin: beyond telomeres. *Biological Chemistry*. 2014;395(6):593-610.
6. Walne A, Vulliamy T, Kirwan M, Plagnol V, Dokal I. Constitutional Mutations in RTEL1 Cause Severe Dyskeratosis Congenita. *The American Journal of Human Genetics*. 2013;92(3):448-453.
7. Savage S, Giri N, Baerlocher G, Orr N, Lansdorp P, Alter B. TINF2, a Component of the Shelterin Telomere Protection Complex, Is Mutated in Dyskeratosis Congenita. *The American Journal of Human Genetics*. 2008;82(2):501-509.
8. Walne A, Vulliamy T, Marrone A, Beswick R, Kirwan M, Masunari Y et al. Genetic heterogeneity in autosomal recessive dyskeratosis congenita with one subtype due to mutations in the telomerase-associated protein NOP10. *Human Molecular Genetics*. 2007;16(13):1619-1629.
9. Sinha S, Trivedi V, Krishna A, Rao N. Dyskeratosis Congenita- Management and Review of Complications: A Case Report. *Oman Medical Journal*. 2013;28(4):281-284.
10. Mitre C, Corda D, Dunca F, Iancu C. Anesthesia in a patient with dyskeratosis congenita presenting for urgent subtotal gastrectomy. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2015;27(7):612-615.
11. Marsh J, Kulasekararaj A. Aplastic anaemia in adults [Internet]. 1st ed. England: British Medical Journal; 2021 [cited 10 July 2021].
12. Parry E, Alder J, Qi X, Chen J, Armanios M. Syndrome complex of bone marrow failure and pulmonary fibrosis predicts germline defects in telomerase. *Blood*. 2011;117(21):5607-5611.
13. Calado R, Regal J, Kleiner D, Schrupp D, Peterson N, Pons V et al. A Spectrum of Severe Familial Liver Disorders Associate with Telomerase Mutations. *PLoS One*. 2009;4(11):e7926.
14. Nelson N, Bertuch A. Dyskeratosis congenita as a disorder of telomere maintenance. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2012;730(1-2):43-51.
15. Alter B, Giri N, Savage S, Peters J, Loud J, Leathwood L et al. Malignancies and survival patterns in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndromes cohort study. *British Journal of Haematology*. 2010;117(2):179-188.
16. Hoareau-Aveilla C, Henry Y, Leblanc T. La dyskératose congénitale. *médecine/sciences*. 2008;24(4):390-398.
17. Calado R, Young N. Telomere Diseases. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(24):2353-2365.
18. Atkinson J, Harvey K, Domingo D, Trujillo M, Guadagnini J, Gollins S et al. Oral and dental phenotype of dyskeratosis congenita. *Oral Diseases*. 2008;14(5):419-427.
19. Bongiorno M, Rivard S, Hammer D, Kentosh J. Malignant transformation of oral leukoplakia in a patient with dyskeratosis congenita. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2017;124(4):e239-e242.
20. Warnakulasuriya S, Ariyawardana A. Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2015;45(3):155-166.
21. Karunakaran A, Ravindran R, Arshad M, Ram M, Laxmi M. Dyskeratosis Congenita: A Report of Two Cases. *Case Reports in Dentistry*. 2013;2013:1-3.
22. JH K, CS K. Squamous cell carcinoma of the tongue in 5-year-old girl with dyskeratosis congenita. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2021:1013-1023.
23. Le J, Kase M, Morlandt A. A case of dyskeratosis congenita with squamous cell carcinoma of the maxilla: A case report and review of the literature. *Oral and Maxillofacial Surgery Cases*. 2020;6(1):100140.
24. Cannell H. Dyskeratosis congenita. *British Journal of Oral Surgery*. 1971;9(1):8-20.
25. Yavuzylmaz E, Yamalik N, Yetgirr S, Kansu O. Oral-dental findings in dyskeratosis congenita. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 1992;21(6):280-284.
26. Brennan M, Sankar V, Baccaglioni L, Pillemer S, Kingman A, Nunez O et al. Oral manifestations in patients with aplastic anemia. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2001;92(5):503-508.
27. Davidovich E, Aker M, Shapira J, Peretz B. Dyskeratosis congenita: dental management of a medically complex child. *Paediatric dental*. 2005;27(3):244-248.
28. Koruyucu M, Barlak P, Seymen F. Oral and Dental Findings of Dyskeratosis Congenita. *Case Reports in Dentistry*. 2014;2014:1-5.
29. Luker J, Scully C, Oakhill A. Gingival swelling as a manifestation of aplastic anemia. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1991;71(1):55-56.
30. Loh H, Koh M, Giamj Y. Dyskeratosis congenita in two male cousins. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1987;25(6):492-499.
31. Knight S, Vulliamy T, Copplestone A, Gluckman E, Mason P, Dokal I. Dyskeratosis Congenita (DC) Registry: identification of new features of DC. *British Journal of Haematology*. 1998;103(4):990-996.
32. Wald C, Diner H. Dyskeratosis congenita with associated periodontal disease. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1974;37(5):736-744.
33. Boeck K, Degreef H, Verwilghen R, Corbeel L, Casteels-Van Daele M. Thrombocytopenia: first symptom in a patient with dyskeratosis congenita. *Paediatrics*. 1981;67(6):898-903.
34. Scully C, Porter S. Orofacial Disease: Update For The Dental Clinical Team: 3. White Lesions. *Dental Update*. 1999;26(3):123-129.
35. Ogden G, Chisholm D, Leigh I, Lane E. Cytokeratin profiles in dyskeratosis congenita: an immunocytochemical investigation of lingual hyperkeratosis. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 1992;21(8):353-357.
36. McKay G, Ogden G, Chisholm D. Lingual hyperkeratosis in dyskeratosis congenita: ultrastructural findings. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 1991;20(4):196-199.
37. Feldstein J, Fernandez Garcia S. The diagnosis and treatment of dyskeratosis congenita: a review. *Journal of Blood Medicine*. 2014:157.
38. Khincha P, Wentzensen I, Giri N, Alter B, Savage S. Response to androgen therapy in patients with dyskeratosis congenita. *British Journal of Haematology*. 2014;165(3):349-357.
39. Coelho J, Lestre S, Kay T, Lopes M, Fiadeiro T, Apetato M. Dyskeratosis Congenita-Two Siblings with a New Missense Mutation in the DKC1 Gene. *Pediatric Dermatology*. 2011;28(4):464-466.
40. Matsui T, Itho K. Cole-Engman syndrome. *Acta Derm Kyoto*. 1974;1(1):69-99. Tanaka A, Kumagai S, Nakagawa K, Yamamoto E. Cole-Engman syndrome associated with leukoplakia of the tongue: A case report. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1999;57(9):1138-1141.

7

Leucoplasia oral

Niccolò Lombardi¹

Elena Varoni¹

Barbara Carey²

Giovanni Lodi¹

1. Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche e Odontoiatriche, Università degli Studi di Milano, Italia
2. Departamento de Medicina Oral, Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido

7.1. Definición

Se han sugerido varias definiciones para la leucoplasia oral (LO), que han evolucionado continuamente en los últimos 40 años (Tabla 7.1). La definición más reciente y ampliamente aceptada fue propuesta por el Centro Colaborador de la OMS para el Cáncer Oral en 2007 y reconfirmada en 2020. La leucoplasia se define como «una placa predominantemente blanca de riesgo dudoso tras haber excluido (otras) enfermedades o trastornos conocidos que no conlleven un mayor riesgo de cáncer» [1]. Van der Waal sugirió en 2015 otra definición para la leucoplasia oral: «Una mancha o placa predominantemente blanca que no puede caracterizarse clínica o patológicamente como ningún otro trastorno; la leucoplasia oral conlleva un mayor riesgo de cáncer, ya sea en la zona de la leucoplasia, cerca de ella o en cualquier otra localización de la cavidad oral» [2].

Asamblea	Definición
Dinamarca 1978	La leucoplasia se define como una mancha o placa blanca que no puede caracterizarse clínica o patológicamente como ninguna otra enfermedad, y de nuevo cabe destacar que este uso del término no está relacionado con la ausencia o presencia de displasia.
Malmö, Suecia 1983	La leucoplasia es una mancha o placa blanquecina que no se puede caracterizar clínica o patológicamente como ninguna otra enfermedad y no se asocia a ningún agente físico o químico causante, salvo el consumo de tabaco.
Uppsala, Suecia 1994	La leucoplasia oral es una lesión predominantemente blanca de la mucosa oral que no puede caracterizarse como ninguna otra lesión definible; algunas leucoplasias orales se transformarán en cáncer.
Londres, Reino Unido* 2005	El término «leucoplasia» debe utilizarse para reconocer las placas blancas de riesgo dudoso tras haber excluido (otras) enfermedades o trastornos conocidos que no conlleven un mayor riesgo de cáncer.
Glasgow, Reino Unido* 2020	La leucoplasia es una placa predominantemente blanca de riesgo dudoso tras haber excluido (otras) enfermedades o trastornos conocidos que no conlleven un mayor riesgo de cáncer.

Tabla 7.1. Definiciones de leucoplasia propuestas en las reuniones que organizó el Centro Colaborador de la OMS para el Cáncer Oral del Reino Unido*.

El término «leucoplasia» se utiliza tras haber excluido cualquier otra afección de la mucosa oral que pueda presentarse como una lesión blanca (por ejemplo, queratosis por fricción, liquen plano, nevus blanco esponjoso, leucoplasia vellosa, etc.) [3]. Por definición, la leucoplasia es una entidad clínica de diagnóstico por exclusión y no tiene un componente histopatológico específico [4].

7.2. Epidemiología y factores de riesgo para la aparición de la leucoplasia oral

La leucoplasia oral se diagnostica habitualmente en pacientes de mediana a avanzada edad. En general, se identifica con mayor frecuencia en los hombres. La LO es seis veces más frecuente entre los fumadores que entre los no fumadores [5-8]. La LO rara vez se produce en las dos primeras décadas de vida y suele diagnosticarse después de la cuarta década [5, 9].

La LO puede aparecer en cualquier localización de la cavidad oral y puede ser unifocal o multifocal [1]. Sin embargo, en las poblaciones occidentales industrializadas, los lugares afectados con mayor frecuencia son el borde lateral de la lengua y el suelo de la boca [5]. En las poblaciones asiáticas, debido al consumo frecuente de nuez de betel, suele verse afectada la mucosa yugal y labial [5]. La prevalencia de la LO varía significativamente con las variaciones geográficas debido a los diferentes factores de riesgo, como la masticación de nueces de betel en el sudeste asiático [6].

La LO es una de las lesiones más frecuentes incluidas en el grupo de los trastornos orales potencialmente malignos (TOPM) [10]. En una revisión sistemática, se estima que la prevalencia global agrupada de la LO es del 1,5 % (intervalo de confianza [IC] del 95 % = 1,4-1,6 %) al 2,6 % (IC del 95 % = 1,7-2,7 %), sin predilección por el género [11, 12]. En una revisión sistemática reciente sobre la prevalencia de diferentes tipos de TOPM, se informó de una mayor prevalencia del 4,11 % (IC del 95 % = 1,98-6,97) [13]. Además, se estimó que la prevalencia de LO entre los estudios asiáticos era del 7,77 % (IC del 95 % = 2,86-14,80), entre los países de América del Sur y el Caribe era del 3,32 % (IC del 95 % = 2,06-4,88) y en Europa era del 1,20 % (IC del 95 % = 0,57-2,06) [13]. La variación en la prevalencia de la LO entre ambas revisiones puede relacionarse con las diferentes metodologías utilizadas en los criterios de inclusión: las poblaciones basadas en centros de diagnóstico no son las ideales para investigar la prevalencia de una enfermedad, y la mayoría de los estudios incluidos en la revisión más reciente incluían esta cohorte [13].

7. Leucoplasia oral

Por este motivo, los datos deben interpretarse con precaución, ya que pueden diferir de la prevalencia real en la población general [13].

Sin embargo, la LO se asocia a diversos factores de riesgo, similares a los observados en el cáncer oral, como el tabaco (tanto fumado como sin humo), el consumo excesivo de alcohol, la masticación de nuez de betel (especialmente en los países del sur de Asia) y, en el caso de las lesiones que afectan el labio, la exposición a la luz ultravioleta (UV) [5, 10, 12, 14-16]. El consumo de alcohol es un factor de riesgo independiente [5]. Se ha establecido que estos factores pueden tener un papel etiológico en la aparición de la LO en más del 75 % de las personas afectadas [14]. Las leucoplasias sin causa conocida se denominan «leucoplasias idiopáticas» [1]. Además, la inmunosupresión (p. ej., VIH/SIDA o postrasplante de órganos), los antecedentes personales o familiares de cáncer (60 %-70 %) y determinados síndromes (p. ej., disqueratosis congénita o anemia de Fanconi) pueden considerarse factores de riesgo para la LO [5, 17, 18]. Se considera que la leucoplasia que se presenta en un paciente sin factores predisponentes tiene una base genética subyacente para su aparición [5, 6, 8, 14]. En varios estudios, se evaluó el papel del virus del papiloma humano (VPH) en la aparición de la LO y se identificó una posible correlación [5, 10, 19]. Sin embargo, el papel etiológico del VPH en la aparición de la LO y del CEO continúa siendo controvertido [15, 20].

7.3. Presentación clínica

Clínicamente, la leucoplasia presenta una amplia gama de características variables en cuanto a su aspecto (blanca, roja, mixta [blanca y roja], granular en placa o atrófica), textura (lisa, ondulada, granular verrugosa, blanda, firme o dura), tamaño y forma [1, 7].

La extensión clínica de la leucoplasia oral puede variar en tamaño, desde una lesión relativamente pequeña y bien circunscrita hasta una extensa que implique una gran zona de la mucosa oral [5].

La leucoplasia puede subclasificarse clínicamente en dos tipos: homogénea y no homogénea. Figuras 7.1 y 7.2.



Figura 7.1. Leucoplasia homogénea del lborde lateral derecho de la lengua.



Figura 7.2. Leucoplasia no homogénea que afecta las superficies ventral y lateral derecha de la lengua.

Esta distinción es puramente clínica y se basa en características diferentes como la superficie, el color y la textura [1, 21, 22]: leucoplasia homogénea y leucoplasia no homogénea (Tabla 7.2).

Leucoplasia oral	
Leucoplasia homogénea	Leucoplasia no homogénea
<ul style="list-style-type: none">• Mancha o parche blanco, uniforme, plano y fino, con márgenes bien definidos y una superficie lisa asociada a grietas o fisuras poco profundas.• No desaparece al raspado.	<ul style="list-style-type: none">• <i>Moteada</i>: mezcla de color blanco y rojo.• <i>Nodular</i>: pequeñas excrecencias polipoides redondeadas; nódulos rojos o blancos.• <i>Verrugosa o exofítica</i>: superficie arrugada u ondulada.• No desaparece al raspado.

Tabla 7.2. Clasificación de la leucoplasia oral en función de las características clínicas distintivas.

La leucoplasia homogénea se caracteriza por una placa o parche blanco, uniforme, plano y fino, con márgenes bien definidos y superficie lisa que puede estar asociada a grietas o fisuras poco profundas. [1, 5, 7, 10, 12, 17, 23]. Se ilustra con más detalle en la Figura 7.3.



Figura 7.3. Leucoplasia homogénea de la mucosa yugal derecha.

La leucoplasia no homogénea se caracteriza por una textura irregular, que puede incluir una ulceración superficial focal y márgenes mal definidos [10, 12, 21, 23]. La leucoplasia no homogénea puede asociarse a diferentes aspectos clínicos utilizados para su descripción [1, 5, 7, 10, 22]. Se ilustra con más detalle en las Figuras 7.4 y 7.5.

- **Moteada:** mezcla de color blanco y rojo, pero manteniendo una coloración predominantemente blanca (también definida como eritroleucoplasia).
- **Nodular:** pequeñas proyecciones polipoides redondeadas; excrecencias rojas o blancas.
- **Verrugosa o exofítica:** aspecto de superficie arrugada u ondulada.



Figura 7.4. Leucoplasia no homogénea con componentes verrugosos y nodulares que afecta la mucosa yugal izquierda.



Figura 7.5. Leucoplasia no homogénea que abarca, en gran parte, el borde lateral derecho de la lengua con áreas queratósicas más prominentes, no exofíticas.

El término «**eritroleucoplasia**» identifica las lesiones caracterizadas por una mezcla de color blanco y rojo y no debe confundirse con el término «eritroplasia», que solo debe utilizarse para describir las lesiones uniformemente rojas [7]. En la clasificación propuesta en 2007, las eritroleucoplasias se consideraban una entidad aparte, pero el consenso del grupo de trabajo de 2020 clasificó estas lesiones bajo el grupo de leucoplasias no homogéneas [1, 22].

Las leucoplasias son generalmente asintomáticas y suelen identificarse durante un examen general de rutina [5]. Las leucoplasias homogéneas suelen ser asintomáticas [1]. Los síntomas son poco frecuentes y, si se presentan, suelen estar asociados a las formas no homogéneas que pueden causar una ulceración superficial focal [1, 5]. En estos casos, los síntomas que se describen con mayor frecuencia son malestar, hormigueo y sensibilidad al tacto, a las bebidas calientes o a los alimentos picantes [5].

La **leucoplasia verrugosa proliferativa (LVP)** oral, un subconjunto de la leucoplasia no homogénea, puede definirse como una forma distintiva de leucoplasia multifocal caracterizada por un curso clínico progresivo y cambiante en su aspecto clínico y en sus características histopatológicas [1, 12]. La LVP puede afectar una única zona, pero es más frecuente que sea multifocal y que afecte la encía, la mucosa yugal y la lengua, tanto en zonas contiguas como no contiguas de la cavidad oral [12, 22, 24]. La LVP es más frecuente en mujeres con una edad media de 70 años y no suele asociarse con el tabaquismo [12, 25].

7. Leucoplasia oral

En el informe original de Hansen *et al.* de 1985, se acuñó el término «LVP» asociado a la siguiente definición: «Leucoplasia que tiende a extenderse y a ser multifocal. La LVP es de crecimiento lento, persistente e irreversible y, con el tiempo, las zonas se vuelven exofíticas y verrugosas» [15, 26].

En la bibliografía, también se propusieron los términos «leucoplasia proliferativa multifocal» y «leucoplasia proliferativa» [27, 28]. En la definición más reciente, aprobada por el Centro Colaborador de la OMS para el Cáncer Oral de 2020, se describe la LVP como un «trastorno progresivo, persistente e irreversible caracterizado por la presencia de múltiples leucoplasias que frecuentemente se vuelven verrugosas» [1].

Clínicamente, la LVP suele presentarse como una o más leucoplasias y eventualmente aparece en varios sitios, con la propagación gradual de un foco individual o como resultado de la fusión de varios focos adyacentes con el paso del tiempo [27]. En la Figura 7.6, se ilustra una LVP en encía superior. En el Capítulo 12, se explica con más detalle la leucoplasia verrugosa proliferativa.



Figura 7.6. Leucoplasia verrugosa proliferativa que afecta la encía desde el incisivo central superior izquierdo y se extiende hasta el primer molar superior izquierdo.

Riesgo de aparición del cáncer

El carcinoma oral de células escamosas es la neoplasia más común que afecta la cavidad oral [29, 30]. El COCE suele afectar a hombres mayores de 60 años, aunque recientemente la prevalencia ha aumentado en los menores de 40 años [30, 31]. El COCE puede presentarse como una úlcera que no cicatriza, un bulto creciente con superficie irregular y lesiones rojas o blancas del epitelio oral [29, 30].

Las leucoplasias se clasifican como trastornos orales potencialmente malignos que predisponen a las personas afectadas a un mayor riesgo de carcinoma oral de células escamosas [30]. La LO presenta porcentajes variables de progresión al COCE, que oscilan entre el 0 % y el 36,4 % [16]. La tasa anual de transformación oscila entre el 0,3 % y el 6,9 % al año, según se desprende de una reciente revisión de estudios observacionales [32].

En la Tabla 4, se enumeran los factores de riesgo, que tuvieron significación estadística, para la aparición del cáncer en las personas con LO [3, 30, 33, 34]. En la Figura 7.7, se ilustra una leucoplasia del suelo de la boca, considerado un lugar de alto riesgo debido a la acumulación de carcinógenos.



Figura 7.7. Leucoplasia homogénea del suelo de la boca.

Leucoplasia oral: factor de riesgo de transformación maligna

Aspecto clínico no homogéneo

Sexo femenino

Leucoplasia de larga duración

Leucoplasia idiopática (ausencia de tabaquismo y consumo excesivo de alcohol)

Ubicación: Bordes laterales de la lengua o suelo de la boca

Tamaño >200 mm²

Presencia de displasia epitelial

Presencia de *Candida albicans* (candidiasis hiperplásica crónica o leucoplasia por *Candida*) [35]

Tabla 7.3. Factores de riesgo de transformación maligna de la leucoplasia oral.

Las leucoplasias con diferentes características clínicas, histológicas o moleculares pueden tener diferentes riesgos de transformarse en un CEO. Es difícil comparar los datos entre los estudios debido a las diferentes ubicaciones y a los distintos métodos para informar la transformación maligna [7].

Las leucoplasias no homogéneas conllevan un mayor riesgo de CEO que las leucoplasias homogéneas [7, 36]. En una revisión sistemática, se informó de una tasa de transformación maligna del 1,36 % al año [7, 11], mientras que en otra se calculó una tasa de transformación global del 3 % para las lesiones homogéneas y del 14,5 % para las no homogéneas [32]. En otras, se informó de que las leucoplasias no homogéneas conllevan un riesgo de progresión al cáncer del 20 %-25 % frente al 0,6 %-5 % de las lesiones homogéneas [8, 17, 37].

Se estimó que existe un riesgo aproximadamente 7 veces mayor de neoplasia maligna con la leucoplasia no homogénea que con la leucoplasia homogénea y un riesgo 5 veces mayor cuando el tamaño de la lesión es superior a 200 mm² [4, 38, 39].

En una revisión sistemática, se informó de que la mucosa yugal era el lugar afectado con mayor frecuencia (18,4 % de las lesiones), pero presentaba la tasa más baja de progresión al cáncer (3,35 %) [7, 32]. En esta revisión, la lengua representó el 16,14 % de todas las lesiones, pero fue la localización más frecuente para la transformación maligna (24,22 %) [7, 32].

Los no fumadores con LO en el suelo de la boca presentaban un riesgo de progresión al cáncer 38 veces mayor que los fumadores [40]. Es importante destacar que la LO idiopática, que afecta a las personas que nunca fumaron, puede presentar un curso clínico más agresivo [1]. Las tasas de transformación maligna de la leucoplasia idiopática en las personas no fumadoras son supuestamente más altas [32]. En las poblaciones occidentales, las mujeres de edad avanzada con leucoplasia idiopática de larga duración y sin factores de riesgo tienen paradójicamente un mayor riesgo de progresión al cáncer, probablemente debido a un factor de riesgo endógeno más que a los factores ambientales [1].

El enrojecimiento de una lesión leucoplásica (lesión no homogénea) indica una posible colonización por especies de *Candida* y también un mayor riesgo de displasia o neoplasia maligna [5, 41].

La incidencia del cáncer oral en presencia de displasia oral se informó en el 6,6 %-36,4 % de los casos [42-44]. Menos del 5 % de las transformaciones malignas se asocian a la displasia epitelial leve, mientras que, con la displasia moderada y severa, se describen tasas del 3 %-15 % y del 7 %-50 %, respectivamente [42, 45]. La displasia epitelial oral se evalúa ampliamente con una clasificación de tres niveles (displasia leve, moderada y severa según la presencia y la gravedad de la atipia celular y las características arquitectónicas [46]. Se ha desarrollado una nueva clasificación binaria de displasia de grado bajo y alto para el análisis histopatológico de la LO, aunque esta escala está pendiente de validación [47].

La presencia de displasia epitelial puede considerarse un factor de riesgo para la aparición de una neoplasia maligna. El riesgo de cáncer puede aumentar con la gravedad de los cambios displásicos, y se supone que las lesiones displásicas más severas tienen el mayor riesgo de transformación [48]. Las displasias epiteliales orales en los no fumadores presentan un aumento de más del doble de la progresión al cáncer [40].

El grado de displasia se acepta como un fuerte predictor de la futura transformación maligna en la LO y sigue siendo la mejor ayuda para evaluar el riesgo de cáncer oral [5, 35, 43, 49]. La leucoplasia no homogénea presenta, con mayor frecuencia, una displasia grave o un COCE superficialmente invasivo en el momento de la biopsia inicial [31, 50, 51]. El riesgo de cáncer está estrechamente relacionado con el tipo de lesión y el grado de displasia [7, 17].

La LVP se asocia con una alta tasa de transformación maligna en comparación con otros TOPM [17, 30, 52, 53]. En una reciente revisión sistemática, se estimó el riesgo en un 49,5 % (IC 26,7 %-72,4 %) [53]. También se documentaron varios carcinomas primarios de zonas gingivales en una serie de casos de pacientes con LVP [25, 30, 54].

7.4. Diagnóstico de la leucoplasia

Es obligatorio realizar un examen intraoral sistemático, con palpación de los ganglios linfáticos cervicales [5]. Como se ha descrito anteriormente, el término «leucoplasia» es un diagnóstico clínico que se obtiene tras excluir otras lesiones blancas o blancas y rojas clínicamente reconocibles [15, 61].

7. Leucoplasia oral

Para realizar el diagnóstico clínico de la leucoplasia oral, se deben tener en cuenta los siguientes criterios [1]:

- Mancha o placa blanca que no se puede frotar.
- No desaparece al retraer el tejido.
- La leucoplasia homogénea suele tener bordes bien delimitados.
- La leucoplasia no homogénea suele presentar componentes rojos o nodulares y bordes más difusos.
- No hay signos de una irritación traumática crónica relacionada.
- No se remiten al eliminar las causas traumáticas aparentes.
- Se excluyen otras lesiones blancas o blancas y rojas.

Carrard y van der Waal recientemente propusieron una lista de parámetros (algunos de los cuales se recogen en la tabla) que pueden ser relevantes a la hora de establecer un diagnóstico clínico de leucoplasia oral (Tabla 7.4) [9].

Característica	Función y relevancia durante el diagnóstico clínico de la leucoplasia oral
Edad	La LO rara vez se presenta en las dos primeras décadas de vida.
Antecedentes médicos	Son importantes para el diagnóstico de varias enfermedades similares a la leucoplasia, como las manifestaciones orales de las genodermatosis, la sífilis y la infección por VIH.
Hábitos tabáquicos de cualquier tipo	Es más frecuente en los consumidores de tabaco.
Síntomas	La mayoría de los casos de LO son asintomáticos, pero puede haber dolor o picor.
Inicio de la enfermedad	La LO aparece lentamente, a lo largo de varios meses o años.
Evolución de la enfermedad	Tiene un cuadro clínico estable.
Morfología	
Tamaño	El tamaño no es relevante en cuanto al diagnóstico clínico de la LO.
Color	El color puede variar desde un blanco homogéneo hasta un aspecto mixto de color blanco y rojo.
Textura	La textura puede ser desde lisa y arrugada hasta verrugosa. La ulceración puede ser un indicio de neoplasia maligna.
Induración	La palpación es una herramienta de examen muy importante, ya que la induración es un signo de posible neoplasia maligna.

Tabla 7.4. Lista de algunas características (modificada a partir de la de Carrard y van der Waal) que pueden ser útiles en el diagnóstico clínico y la evaluación de la leucoplasia.

La leucoplasia es un término clínico en el que se necesita una correlación clinicopatológica para establecer un diagnóstico definitivo y un pronóstico [6]. La LO se considera un diagnóstico clínico provisional que puede realizarse tras excluir otros trastornos [1]. Si bien las características histopatológicas de la LO no son patognomónicas ni específicas, el diagnóstico y el pronóstico de la LO y la LVP se basan en una combinación de características clínicas e histológicas [1, 26]. Se propusieron varios coadyuvantes, que evalúan la autofluorescencia tisular, como ayuda visual para el diagnóstico de los trastornos potencialmente malignos y las lesiones malignas de la mucosa oral [59]. Las imágenes de fluorescencia óptica pueden complementar el examen oral completo en un entorno clínico, pero estos dispositivos (ver capítulo 2) deben considerarse complementos clínicos en lugar de herramientas de diagnóstico [60].

El procedimiento de referencia para confirmar el diagnóstico clínico de la leucoplasia oral es realizar una biopsia por incisión representativa de la lesión de la mancha blanca y enviar el tejido para su análisis histopatológico [1, 17]. La biopsia diagnóstica es obligatoria para confirmar o refutar el diagnóstico de LO. La biopsia y el posterior examen histopatológico permiten excluir otras patologías que pueden presentarse como una mancha blanca y evaluar la colonización por *Candida* dentro del epitelio [5]. La biopsia es necesaria para excluir el diagnóstico de carcinoma oral de células escamosas (COCE) y para evaluar la presencia y el grado de displasia epitelial [5, 6]. Los resultados histopatológicos asociados a la leucoplasia oral pueden variar desde una simple hiperplasia epitelial con hiperparaqueratosis o hiper(orto)queratosis hasta la presencia o ausencia de displasia epitelial y el grado de esta [3, 55, 56].

Aunque se ha propuesto una clasificación binaria de la displasia oral (bajo grado y alto grado), el sistema de tres grados (leve, moderada o severa) sigue utilizándose ampliamente en la práctica clínica de todo el mundo [15, 46, 47, 57].

Para lograr la uniformidad en la clasificación y del informe histopatológico, el Centro Colaborador de la OMS para el Cáncer Oral recomienda el siguiente informe patológico como diagnóstico histopatológico confirmado de LO: «queratosis sin o con displasia leve, moderada o severa, compatible con la leucoplasia oral» [1]. Esto minimiza las clasificaciones erróneas y ayuda a tomar decisiones de tratamiento posteriores [15].

El examen microscópico también ofrece la oportunidad de excluir la presencia de una neoplasia maligna, ya que un área pequeña de COCE puede ser clínicamente difícil de identificar, especialmente en las manchas blancas y rojas [1, 15].

En las lesiones no homogéneas de LO y en las lesiones extensas de LVP, es importante seleccionar la localización o localizaciones correctas para la biopsia por incisión a fin de evitar el subdiagnóstico. El examen histopatológico puede tener resultados variables dentro del campo de la misma lesión [15].

Los errores durante los procedimientos de biopsia, a menudo relacionados con la toma de muestras de áreas no representativas, también pueden contribuir a un diagnóstico incorrecto [15]. Este error común puede subestimar la displasia epitelial o pasar por alto un diagnóstico de carcinoma oral [15].

Por lo tanto, en las manchas blancas y rojas no homogéneas, pueden indicarse varias biopsias por incisión para lograr un mapeo completo de la lesión [1, 5, 15]. Las biopsias de mapeo múltiples y periódicas pueden estar indicadas en las LVP para detectar diferentes grados de displasia o COCE [12, 18]. Sin embargo, se debe tener en cuenta que las biopsias múltiples y frecuentes pueden alterar la evolución natural de la enfermedad, y las intervenciones pueden aumentar significativamente las posibilidades de presentar una neoplasia maligna. En los casos de LO y LVP no homogéneas, aproximadamente entre el 10 % y el 17 % de los casos pueden pasar desapercibidos si se realiza una sola biopsia [12, 50, 58].

7.5. Diagnóstico diferencial de las manchas blancas

Durante el examen clínico de una lesión blanca, es importante evaluar cualquier posible causa traumática local y, si se identifica, la mancha blanca debe designarse como queratosis por fricción [1]. La queratosis friccional no se considera un TOPM y, con la eliminación de la supuesta fuente de fricción, debería resolverse [1].

En la siguiente tabla, se encuentra una lista detallada de las lesiones blancas más relevantes y de los trastornos que deben excluirse antes de hacer un diagnóstico clínico de leucoplasia oral (Tabla 7.5) [1, 9, 15].

Diagnóstico diferencial de la leucoplasia oral	Descripción
Nevus blanco esponjoso	Se observa en los primeros años de vida; a menudo puede haber antecedentes familiares; presentación bilateral; suele extenderse en la boca; la mucosa genital puede estar afectada.
Línea alba	El diagnóstico es clínico; casi siempre bilateral a lo largo del plano de oclusión.
Leucoedema	Diagnóstico clínico de un aspecto similar a un velo bilateral en la mucosa oral; desaparece con la extensión de los tejidos. Predilección entre algunos grupos raciales: personas de mediana edad de piel oscura.
Manchas o gránulos de Fordyce	Manchas o pápulas de 1-2 mm de diámetro claramente delimitadas de la mucosa circundante normal, elevadas, circulares y de color blanco o blanco amarillento.
<i>Morsicatio buccarum</i>	Afección caracterizada por una irritación o lesión crónica de la mucosa yugal, las comisuras o las mejillas, causada por la masticación o el mordisqueo habitual y repetitivo. Se observan escamas irregulares de color blanco amarillento con una línea edentada; suele ser bilateral.
Queratosis por fricción	Historia clínica positiva para la fricción u otro traumatismo mecánico. La mayoría de las veces es reversible tras la eliminación de la causa etiológica.
Lesiones queratósicas	Incluyen la queratosis por tabaquismo inverso, la queratosis de borde alveolar (ARK), la queratosis friccional, la queratosis asociada a la sanguinaria, la queratosis de la bolsa de tabaco y la queratosis de significado desconocido (KUS). La queratosis por tabaquismo inverso y la queratosis de la bolsa de tabaco tienen un potencial maligno.
Lesión química	Antecedentes de exposición prolongada a un producto químico (por ejemplo, un comprimido de aspirina) o cáustico (por ejemplo, hipoclorito de sodio). La lesión es dolorosa, pero suele resolverse rápido.
Estomatitis nicotínica (paladar del fumador)	Paladar blanco grisáceo con manchas rojas relacionadas con la inflamación de las glándulas salivales menores. Suele ser un diagnóstico clínico asociado a los antecedentes de tabaquismo.
Estomatitis urémica	Placas blancas, bien delimitadas y adheridas de exudado fibrinoso con algunas células epiteliales descamadas. El diagnóstico se asocia a los antecedentes positivos de nefropatía.

7. Leucoplasia oral

Diagnóstico diferencial de la leucoplasia oral	Descripción
Queilitis actínica	El labio inferior es la zona más afectada con lesiones blancas. La presentación clínica típica puede variar y pueden producirse cambios similares a la leucoplasia.
Liquen plano oral (LPO)	En las formas típicas, las pápulas blancas se unen con líneas para formar un aspecto reticular en la superficie de la mucosa variablemente inflamada. Suele presentarse de forma bilateral. El LPO también puede presentarse como gingivitis descamativa. Pueden darse varios subtipos clínicos de liquen plano: <ul style="list-style-type: none"> • Reticular: líneas blancas similares al encaje. • Lineal, anular o papulado: diversas presentaciones en forma de líneas, anillos o puntos blancos. • Tipo placa: mancha blanca con estrías en los márgenes. • Atrófico y ulceroso: rojo y francamente ulcerado. • Bulloso: vesicular. El LPO de tipo placa puede ser muy difícil de distinguir de la leucoplasia oral. El LPO se incluye en el grupo de trastornos orales potencialmente malignos [1].
Lesión liquenoide de contacto directo	Se debe al contacto directo y prolongado de la mucosa oral con una amalgama u otro tipo de restauración. La lesión puede desaparecer en un plazo arbitrario de 2 a 3 meses tras quitar la restauración.
Candidiasis pseudomembranosa	Infección habitualmente generalizada de la mucosa oral y, a veces, orofaríngea. La membrana blanca puede rasparse, lo que a veces revela una huella eritematosa o sangrante. Se asocia a causas subyacentes locales (por ejemplo, esteroides inhalados en aerosol) o sistémicas (por ejemplo, inmunodeficiencia).
Candidiasis hiperplásica crónica (leucoplasia por <i>Candida</i>)	Mancha blanca o blanca y roja adherida a raíz de una infección fúngica crónica, generalmente por <i>Candida albicans</i> . Se localiza principalmente en la zona de las retrocomisuras y suele ser bilateral. El tratamiento antifúngico se administra para evaluar la regresión de las lesiones y establecer el diagnóstico.

Diagnóstico diferencial de la leucoplasia oral	Descripción
Leucoplasia vellosa	Queratosis con estrías verticales, causada por el virus de Epstein Bar oportunista, que suele ser bilateral y aparece con mayor frecuencia en los bordes laterales de la lengua. Antecedentes de inmunosupresión por la enfermedad del VIH o por medicamentos (por ejemplo, tras un trasplante de órganos o esteroides de larga duración).
Sífilis secundaria	En el diagnóstico, se deben evaluar los antecedentes médicos y se debe demostrar la positividad serológica para el <i>Treponema pallidum</i> . La presentación clínica puede variar: <ul style="list-style-type: none"> • varias «manchas mucosas» • cambios liquenoides blanquecinos y similares a la leucoplasia en la mucosa oral • múltiples lesiones rojas en el dorso de la lengua y el paladar
Papiloma y lesiones relacionadas con el VPH (por ejemplo, condiloma acuminado, hiperplasia epitelial multifocal y verruga vulgar)	El diagnóstico se basa en el aspecto clínico de las lesiones y en los antecedentes médicos. Una biopsia, asociada a la tipificación del VPH, suele ser útil.

Tabla 7.5. Lista detallada de las principales lesiones blancas, afecciones o enfermedades que deben excluirse antes de hacer un diagnóstico clínico de leucoplasia oral (modificada por [1,9]).

El diagnóstico y la clasificación erróneos de las leucoplasias han dificultado la comunicación de los datos sobre la prevalencia y la transformación maligna de la LO [1, 62]. La clasificación errónea de una «queratosis friccional» como «leucoplasia» puede generar confusión y podría hacer que se subestime la tasa de transformación maligna de la LO.

El término «queratosis» se utiliza a menudo de forma errónea para describir clínicamente una lesión blanca. Existen varias lesiones orales con la palabra «queratosis» en su nombre [1]:

- *Queratosis de la bolsa de tabaco*: es una mancha blanca que se encuentra en la mucosa oral y que está relacionada con el consumo de tabaco sin humo, que se retiene durante mucho tiempo en el mismo sitio [63]. La interrupción del hábito suele dar lugar a la resolución de la lesión. Sin embargo, aquellos pacientes que persisten en el hábito del tabaco sin humo deben incluirse en el grupo de las leucoplasias orales. Al inicio se suele indicar una biopsia por incisión [1].
- *Queratosis sublingual*: el grupo de Kramer utilizó este término para describir una mancha blanca ubicada en el suelo de la boca o en la superficie ventral de la lengua [64]. Frente a cualquier mancha blanca en el suelo de la boca debe sospecharse de una leucoplasia y justifica un seguimiento cuidadoso [1].
- *Queratosis asociada a la sanguinaria*: esta forma de mancha blanca está relacionada con el uso de un dentífrico o enjuague bucal que contiene sanguinaria, un aditivo herbario (ahora prohibido) [65]. No se considera una leucoplasia porque tiene una causa bien establecida y se resuelve con la interrupción del causante [1].
- *Queratosis palatina en fumadores inversos*: esta afección se asocia al tabaquismo inverso, una práctica particular en la que el extremo ardiente de un cigarrillo o un puro se mantiene dentro de la boca. Se clasifica como una entidad independiente y no se considera una leucoplasia [1]. Esta afección tiene un alto riesgo de transformación maligna. En 1980, Gupta *et al.* la describieron por primera vez como placas blancas engrosadas que afectan el paladar, con nodularidad de la mucosa, excrecencias alrededor de los orificios de las glándulas salivales menores, tinción marrón amarillenta, eritema y ulceración. Las lesiones pueden presentarse como rojas, blancas o mixtas, rojas y blancas, sobre un fondo de tinción de tabaco [66]. En un estudio más reciente sobre fumadores inversos, se identificó un 32 % de sujetos con manchas blancas y rojas en el paladar [67].
- *Queratosis de significado desconocido (KUS)*: este término no se refiere a un contexto clínico específico, sino a un cuadro histológico de hiperqueratosis con displasia epitelial o atipia celular mínima o nula [68, 69]. No se recomienda el uso de este término [1].

7.6. Tratamiento

El objetivo principal en el tratamiento de la leucoplasia oral debe ser controlar y prevenir la aparición del cáncer oral. En un intento común de reducir las posibilidades de aparición del cáncer, se propusieron diferentes tratamientos y protocolos de atención [3, 70]. Los principales enfoques en el tratamiento de la LO pueden dividirse en tres grupos:

- Tratamiento médico (tópico o sistémico)
- Observación clínica (esperar y revisar); sin intervención, pero con una estricta vigilancia clínica e histológica
- Cirugía realizada con diferentes técnicas (bisturí, cirugía láser, escisión y vaporización, criocirugía)

No hay consenso sobre cuál es el enfoque más adecuado para el tratamiento de la LO [71, 72].

Tratamiento médico

No se observó que ninguno de los tratamientos médicos y complementarios estudiados (vitamina A, betacaroteno y bleomicina) sea eficaz para prevenir la aparición del cáncer en las personas con LO [3]. Además, en varios estudios de quimioprevención, se registró una considerable toxicidad de los medicamentos administrados [73]. El tratamiento médico de la leucoplasia puede ser eficaz para reducir o resolver la leucoplasia oral a corto plazo, pero se lo asoció a un alto riesgo de recidiva [73, 74].

Aún no se ha observado que el uso de métodos quimiopreventivos en los ensayos clínicamente controlados sea eficaz en la prevención de la transformación maligna y de la posterior recidiva [75].

Observación clínica (esperar y revisar)

Otro enfoque puede consistir en mantener una leucoplasia bajo estricta vigilancia clínica e histológica, con frecuentes visitas clínicas (examen) y biopsias con el objetivo de detectar la transformación maligna lo antes posible, para proporcionar así el mejor pronóstico posible [70].

Este enfoque se basa en el concepto de «cancerización de campo», propuesto por Slaughter en 1957, según el cual, si un carcinógeno ha provocado un cambio premaligno o maligno clínicamente detectable en un área de la cavidad oral, otras localizaciones de esta cavidad corren el mismo riesgo debido a un efecto de campo [76]. La LO puede considerarse un indicador de riesgo para toda la mucosa oral y no para una zona específica [21].

7. Leucoplasia oral

En un ensayo controlado aleatorizado (ECA) reciente, se evaluó la eficacia de la escisión quirúrgica en comparación con la atención estándar en la prevención del COCE en 260 sujetos con LO no displásica. Dos pacientes, uno en cada grupo, presentaron un COCE y los autores concluyeron que el seguimiento clínico frecuente podría considerarse un estándar de atención fiable entre los pacientes con LO no displásica [77].

Cirugía

Existe un ECA en el que se comparó el efecto de la escisión quirúrgica frente a la ausencia de tratamiento o el placebo [3, 77]. A pesar de ello, los tratamientos quirúrgicos son, para la mayoría de los profesionales clínicos, la conducta terapéutica de preferencia ante la leucoplasia oral [3]. La escisión quirúrgica se realiza con frecuencia y, según algunas pruebas, reduce el riesgo de transformación maligna si se la compara con la vigilancia activa [78]. Solo con los datos de estudios observacionales, se han comparado las tasas de incidencia de cáncer en personas que se sometieron o no al tratamiento quirúrgico de las leucoplasias orales, con diferencias en los criterios de diagnóstico e inclusión, los intervalos de seguimiento, las características de los participantes y las técnicas quirúrgicas empleadas. En estos estudios, se obtuvieron resultados muy variables y sus conclusiones fueron contradictorias [79].

En el mayor estudio longitudinal para investigar la displasia severa, se encontró que la extirpación quirúrgica de la displasia severa reducía significativamente la progresión al cáncer [80]. Hay poca controversia en cuanto a la necesidad de intervenir en las lesiones displásicas de grado alto, pero la opinión sobre

el tratamiento de la displasia de grado bajo o medio [81] sigue siendo diferente.

Algunas zonas displásicas son extensas o afectan varias localizaciones, o incluso toda la mucosa oral, por lo que no sería práctico realizar una escisión [25, 82]. La escisión sin reconstrucción causa daños y es probablemente la razón por la que muchos profesionales clínicos eligen la observación frecuente y la biopsia o la ablación con láser como alternativa a la escisión [82].

La ablación con láser vaporiza la zona displásica y deja menos cicatrices que la escisión, pero no proporciona tejido para la evaluación histológica [82].

La intervención quirúrgica por escisión con bisturí en frío o láser de CO₂ suele realizarse ante una leucoplasia no homogénea o eritroplasia asociada a una displasia de moderada a severa [3, 83, 84].

Resumen

La cirugía sigue siendo la opción de tratamiento preferida de la mayoría, pero la eficacia de la cirugía comparada con la observación clínica frecuente no se ha evaluado en ningún ECA para la prevención del cáncer [3]. Hasta la fecha, en un solo ECA se compararon los tratamientos quirúrgicos con la ausencia de tratamiento. A falta de ECA sólidos, la práctica clínica sigue variando [3, 18, 21, 36, 82].

Referencias

1. Warnakulasuriya, S.; Kujan, O.; Aguirre-Urizar, J.M.; Bagan, J.V.; González-Moles, M.Á.; Kerr, A.R.; Lodi, G.; Mello, F.W.; Monteiro, L.; Ogden, G.R.; et al. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis.* 2020, *odi.13704*.
2. van der Waal, I. Oral leukoplakia, the ongoing discussion on definition and terminology. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal* 2015, *20*, e685-e692.
3. Lodi, G.; Franchini, R.; Warnakulasuriya, S.; Varoni, E.M.; Sardella, A.; Kerr, A.R.; Carrassi, A.; Macdonald, L.C.I.; Worthington, H. V. Interventions for treating oral leukoplakia to prevent oral cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016.
4. Amagasa, T.; Yamashiro, M.; Uzawa, N. Oral premalignant lesions: From a clinical perspective. *Int. J. Clin. Oncol.* 2011, *16*, 5-14.
5. Warnakulasuriya, S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2018, *125*, 582-590.
6. Staines, K.; Rogers, H. Oral leukoplakia and proliferative verrucous leukoplakia: A review for dental practitioners. *Br. Dent. J.* 2017.
7. Speight, P.M.; Khurram, S.A.; Kujan, O. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2018, *25(6)*:612-627.
8. Napier, S.S.; Speight, P.M. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: An overview of the literature. *J. Oral Pathol. Med.* 2008, *37*, 1-10.
9. Carrard, V.; van der Waal, I. A Clinical Diagnosis of Oral Leukoplakia. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2018, *23(1)*:e59-e64.
10. Sundberg, J.; Korytowska, M.; Holmberg, E.; Bratel, J.; Wallström, M.; Kjellström, E.; Blomgren, J.; Kovács, A.; Öhman, J.; Sand, L.; et al. Recurrence rates after surgical removal of oral leukoplakia-A prospective longitudinal multicentre study. *PLoS One* 2019, *14*.
11. Petti, S. Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: A systematic review. *Oral Oncol.* 2003, *39*, 770-780.
12. Villa, A.; Sonis, S. Oral leukoplakia remains a challenging condition. *Oral Dis.* 2018, *24*, 179-183.
13. Mello, F.W.; Miguel, A.F.P.; Dutra, K.L.; Porporatti, A.L.; Warnakulasuriya, S.; Guerra, E.N.S.; Rivero, E.R.C. Prevalence of oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. *J. Oral Pathol. Med.* 2018, *47*, 633-640.
14. Jayasooriya, P.R.; Dayaratne, K.; Dissanayake, U.B.; Warnakulasuriya, S. Malignant transformation of oral leukoplakia: a follow-up study. *Clin. Oral Investig.* 2020, *24(12)*:4563-4569.
15. Warnakulasuriya, S. Oral potentially malignant disorders: A comprehensive review on clinical aspects and management. *Oral Oncol.* 2020, *102*.
16. Arduino, P.; Bagan, J.; El-Naggar, A.; Carrozzo, M. Urban legends series: Oral leukoplakia. *Oral Dis.* 2013, *19*, 642-659.

17. Villa, A.; Celentano, A.; Glurich, I.; Borgnakke, W.S.; Jensen, S.B.; Peterson, D.E.; Delli, K.; Ojeda, D.; Vissink, A.; Farah, C.S. World Workshop on Oral Medicine VII: Prognostic biomarkers in oral leukoplakia: A systematic review of longitudinal studies. *Oral Dis.* 2019, 25, 64-78.
18. Villa, A.; Woo, S. Bin Leukoplakia-A Diagnostic and Management Algorithm. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2017, 75, 723-734.
19. Syrjänen, S.; Lodi, G.; von Bültzingslöwen, I.; Aliko, A.; Arduino, P.; Campisi, G.; Challacombe, S.; Ficarra, G.; Flaitz, C.; Zhou, H.; et al. Human papillomaviruses in oral carcinoma and oral potentially malignant disorders: A systematic review. *Oral Dis.* 2011, 17, 58-72.
20. Varoni, E.M.; Lombardi, N.; Franchini, R.; D'Amore, F.; Noviello, V.; Cassani, B.; Moneghini, L.; Sardella, A.; Lodi, G. Oral Human Papillomavirus (HPV) and sexual behaviors in a young cohort of oral cancer survivors. *Oral Dis.* 2020, 27(4):919-923.
21. Awadallah, M.; Idle, M.; Patel, K.; Kademani, D. Management update of potentially premalignant oral epithelial lesions. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2018, 125, 628-636.
22. Warnakulasuriya, S.; Johnson, N.W.; Van Der Waal, I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J. Oral Pathol. Med.* 2007, 36, 575-580.
23. van der Waal, I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; present concepts of management. *Oral Oncol.* 2010, 16, 423-425.
24. Pentenero, M.; Meleti, M.; Vescovi, P.; Gandolfo, S. Oral proliferative verrucous leukoplakia: Are there particular features for such an ambiguous entity? A systematic review. *Br. J. Dermatol.* 2014, 170, 1039-1047.
25. Lombardi, N.; D'Amore, F.; Elli, C.; Pispero, A.; Moneghini, L.; Franchini, R. Gingival lesion in proliferative verrucous leukoplakia. *Dent. Cadmos* 2020, 88, 647-648.
26. Hansen, L.S.; Olson, J.A.; Silverman, S. Proliferative verrucous leukoplakia. A long-term study of thirty patients. *Oral Surgery, Oral Med. Oral Pathol.* 1985, 60(3):285-98.
27. Villa, A.; Menon, R.S.; Kerr, A.R.; De Abreu Alves, F.; Guollo, A.; Ojeda, D.; Woo, S.B. Proliferative leukoplakia: Proposed new clinical diagnostic criteria. *Oral Dis.* 2018, 24, 749-760.
28. Aguirre-Urizar, J.M. Proliferative multifocal leukoplakia better name than proliferative verrucous leukoplakia. *World J. Surg. Oncol.* 2011, 9.
29. Lombardi, N.; Varoni, E.M.; Moneghini, L.; Lodi, G. Submucosal oral squamous cell carcinoma of the tongue. *Oral Oncol.* 2020, 105121.
30. Lodi, G.; Tarozzi, M.; Baruzzi, E.; Costa, D.; Franchini, R.; D'Amore, F.; Carassi, A.; Lombardi, N. Odontoiatria e cancro della bocca: dai fattori di rischio alla riabilitazione - Modulo 1: Epidemiologia e fattori di rischio. *Dent. Cadmos* 2021, 89, 01.
31. Lombardi, N.; Sorrentino, D.; D'Amore, F.; Moneghini, L.; Franchini, R.; Sardella, A. Oral erythroleukoplakia on the lateral border of the tongue in a young patient. *Dent. Cadmos* 2020, 88, 277-278.
32. Warnakulasuriya, S.; Ariyawardana, A. Malignant transformation of oral leukoplakia: A systematic review of observational studies. *J. Oral Pathol. Med.* 2016, 45, 155-166.
33. Ho, M.W.; Risk, J.M.; Woolgar, J.A.; Field, E.A.; Field, J.K.; Steele, J.C.; Rajlawat, B.P.; Triantafyllou, A.; Rogers, S.N.; Lowe, D.; et al. The clinical determinants of malignant transformation in oral epithelial dysplasia. *Oral Oncol.* 2012, 18, 969-976.
34. Field, E.A.; McCarthy, C.E.; Ho, M.W.; Rajlawat, B.P.; Holt, D.; Rogers, S.N.; Triantafyllou, A.; Field, J.K.; Shaw, R.J. The management of oral epithelial dysplasia: The Liverpool algorithm. *Oral Oncol.* 2015, 51, 883-887.
35. van der Waal, I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol.* 2009.
36. Diz P, Gorsky M, Johnson NW, Kragelund C, Manfredi M, Odell E, et al. Oral leukoplakia and erythroplakia: a protocol for diagnosis and management. *EAOM – Diagnostic Ther. Protoc.* 2011, 1, 1-8.
37. Van der Waal, I.; Axéll, T. Oral leukoplakia: A proposal for uniform reporting. *Oral Oncol.* 2002, 38, 521-526.
38. Reddi, S.P.; Shafer, A.T. Oral Premalignant Lesions: Management Considerations. *Oral Maxillofac. Surg. Clin. North Am.* 2006, 18, 425-433.
39. Pereira, J.D.S.; Carvalho, M.D.V.; Henriques, Á.C.G.; De Queiroz Camara, T.H.; Miguel, M.C.D.C.; Freitas, R.D.A. Epidemiology and correlation of the clinicopathological features in oral epithelial dysplasia: Analysis of 173 cases. *Ann. Diagn. Pathol.* 2011, 15, 98-102.
40. Rock, L.D.; Rosin, M.P.; Zhang, L.; Chan, B.; Shariati, B.; Laronde, D.M. Characterization of epithelial oral dysplasia in non-smokers: First steps towards precision medicine. *Oral Oncol.* 2018, 78, 119-125.
41. Dilhari, A.; Weerasekera, M.M.; Siriwardhana, A.; Maheshika, O.; Gunasekara, C.; Karunathilaka, S.; Nagahawatte, A.; Fernando, N. Candida infection in oral leukoplakia: an unperceived public health problem. *Acta Odontol. Scand.* 2016, 74, 565-569.
42. Speight, P.M. Update on oral epithelial dysplasia and progression to cancer. *Head Neck Pathol.* 2007, 1, 61-66.
43. Warnakulasuriya, S.; Kovacevic, T.; Madden, P.; Coupland, V.H.; Sperandio, M.; Odell, E.; Møller, H. Factors predicting malignant transformation in oral potentially malignant disorders among patients accrued over a 10-year period in South East England. *J. Oral Pathol. Med.* 2011, 40, 677-683.
44. Arduino, P.G.; Surace, A.; Carbone, M.; Elia, A.; Massolini, G.; Gandolfo, S.; Brocchetto, R. Outcome of oral dysplasia: A retrospective hospitalbased study of 207 patients with a long follow-up. *J. Oral Pathol. Med.* 2009, 38, 540-544.
45. Watabe, Y.; Nomura, T.; Onda, T.; Yakushiji, T.; Yamamoto, N.; Ohata, H.; Takano, N.; Shibahara, T. Malignant transformation of oral leukoplakia with a focus on low-grade dysplasia. *J. Oral Maxillofac. Surgery, Med. Pathol.* 2016, 28, 26-29.
46. Kujan, O.; Oliver, R.J.; Khattab, A.; Roberts, S.A.; Thakker, N.; Sloan, P. Evaluation of a new binary system of grading oral epithelial dysplasia for prediction of malignant transformation. *Oral Oncol.* 2006, 42(10):987-93.
47. El-Naggar A.K., Chan J.K.C., Grandis J.R., Takata T., S.P.J. WHO classification of Head and Neck tumors; 4th ed.; IARC Press: Lyon, 2017; ISBN 9789283224372.
48. Thomson, P. *Oral Precancer*; Thomson, P., Ed.; John Wiley & Sons, Ltd.: West Sussex, UK, 2012; ISBN 9781118702840.
49. Warnakulasuriya, S.; Reibel, J.; Bouquot, J.; Dabelsteen, E. Oral epithelial dysplasia classification systems: Predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. *J. Oral Pathol. Med.* 2008, 37, 127-133.
50. Pentenero, M.; Carrozzo, M.; Pagano, M.; Galliano, D.; Brocchetto, R.; Scully, C.; Gandolfo, S. Oral mucosal dysplastic lesions and early squamous cell carcinomas: Underdiagnosis from incisional biopsy. *Oral Dis.* 2003, 9, 68-72.
51. Lee, J.J.; Hung, H.C.; Cheng, S.J.; Chen, Y.J.; Chiang, C.P.; Liu, B.Y.; Jeng, J.H.; Chang, H.H.; Kuo, Y.S.; Lan, W.H.; et al. Carcinoma and dysplasia in oral leukoplakias in Taiwan: Prevalence and risk factors. *Oral Surgery, Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontology* 2006, 101, 472-480.
52. Cabay, R.J.; Morton, T.H.; Epstein, J.B. Proliferative verrucous leukoplakia and its progression to oral carcinoma: A review of the literature. *J. Oral Pathol. Med.* 2007, 36, 255-261.
53. Iocca, O.; Sollecito, T.P.; Alawi, F.; Weinstein, G.S.; Newman, J.G.; De Virgilio, A.; Di Maio, P.; Spriano, G.; Pardiñas López,

- S.; Shanti, R.M. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. *Head Neck* 2020, 42, 539-555.
54. Bagan, J.; Murillo-Cortes, J.; Poveda-Roda, R.; Leopoldo-Rodado, M.; Bagan, L. Second primary tumors in proliferative verrucous leukoplakia: a series of 33 cases. *Clin. Oral Investig.* 2020, 24, 1963-1969.
 55. Reibel, J.; Gale, N.; Hille, J.; Hunt, J.; Lingen, M.; Muller, S.; Sloan, P.; Tilakaratne, W.; Westra, W.; Williams, M.; et al. Oral potentially malignant disorders and oral epithelial dysplasia. In *WHO classification of head and neck tumours*; IARC, Ed.; Lyon France, 2017; pp. 112-115 ISBN 9789283224389.
 56. Ranganathan, K.; Kavitha, L. Oral epithelial dysplasia: Classifications and clinical relevance in risk assessment of oral potentially malignant disorders. *J. Oral Maxillofac. Pathol.* 2019, 23, 19-27.
 57. Barnes, L.; Eveson, J.W.; Reichart, P.; Sidransky, D. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Head and Neck Tumours. International Agency for Research on Cancer (IARC). *WHO Classif. Tumours (3rd Ed. 2005, 177-80.*
 58. Lee, J.J.; Hung, H.C.; Cheng, S.J.; Chiang, C.P.; Liu, B.Y.; Yu, C.H.; Jeng, J.H.; Chang, H.H.; Kok, S.H. Factors associated with underdiagnosis from incisional biopsy of oral leukoplakic lesions. *Oral Surgery, Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontology* 2007, 104, 217-225.
 59. Meleti, M.; Giovannacci, I.; Vescovi, P.; Pedrazzi, G.; Govoni, P.; Magnoni, C. Histopathological determinants of autofluorescence patterns in oral carcinoma. *Oral Dis.* 2020, (in press).
 60. Tiwari, L.; Kujan, O.; Farah, C.S. Optical fluorescence imaging in oral cancer and potentially malignant disorders: A systematic review. *Oral Dis.* 2020.
 61. Warnakulasuriya, S. White, red, and mixed lesions of oral mucosa: A clinicopathologic approach to diagnosis. *Periodontol.* 2000 2019, 80, 89-104.
 62. Auluck, A.; Pai, K.M. (Mis)interpretations of leukoplakia. *J. Can. Dent. Assoc. (Tor).* 2005, 71(4):237-8.
 63. Müller, S. Frictional Keratosis, Contact Keratosis and Smokeless Tobacco Keratosis: Features of Reactive White Lesions of the Oral Mucosa. *Head Neck Pathol.* 2019, 13, 16-24.
 64. Kramer, I.R.; El, L.; Lee, K.W. The clinical features and risk of malignant transformation in sublingual keratosis. *Br. Dent. J.* 1978, 144, 171-180.
 65. Eversole, L.R.; Eversole, G.M.; Kopcik, J. Sanguinaria-associated oral leukoplakia: Comparison with other benign and dysplastic leukoplakic lesions. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2000, 89, 455-464.
 66. Gupta, P.C.; Mehta, F.S.; Daftary, D.K. Incidence rates of oral cancer and natural history of oral precancerous lesions in a 10-year follow-up study of Indian villagers. *Community Dent. Oral Epidemiol.* 1980, 8, 287-333.
 67. Sreenivasa Bharath, T.; Govind Raj Kumar, N.; Nagaraja, A.; Saraswathi, T.R.; Suresh Babu, G.; Ramanjaneya Raju, P. Palatal changes of reverse smokers in a rural coastal Andhra population with review of literature. *J. Oral Maxillofac. Pathol.* 2015, 19, 182-187.
 68. Woo, S. Bin; Grammer, R.L.; Lerman, M.A. Keratosis of unknown significance and leukoplakia: A preliminary study. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2014, 118, 713-724.
 69. Villa, A.; Hanna, G.J.; Kacew, A.; Frustino, J.; Hammerman, P.S.; Woo, S. Bin Oral keratosis of unknown significance shares genomic overlap with oral dysplasia. *Oral Dis.* 2019, 25, 1707-1714.
 70. Lodi, G.; Porter, S. Management of potentially malignant disorders: Evidence and critique. *J. Oral Pathol. Med.* 2008, 37, 63-69.
 71. Kanatas, A.N.; Fisher, S.E.; Lowe, D.; Ong, T.K.; Mitchell, D.A.; Rogers, S.N. The configuration of clinics and the use of biopsy and photography in oral premalignancy: A survey of consultants of the British Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2011, 49, 99-105.
 72. Kumar, A.; Cascarini, L.; McCaul, J.A.; Kerawala, C.J.; Coombes, D.; Godden, D.; Brennan, P.A. How should we manage oral leukoplakia? *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2013, 51, 377-383.
 73. Dionne, K.R.; Warnakulasuriya, S.; Zain, R.B.; Cheong, S.C. Potentially malignant disorders of the oral cavity: Current practice and future directions in the clinic and laboratory. *Int. J. Cancer* 2015, 136, 503-515.
 74. Diajil, A.; Robinson, C.M.; Sloan, P.; Thomson, P.J. Clinical Outcome Following Oral Potentially Malignant Disorder Treatment: A 100 Patient Cohort Study. *Int. J. Dent.* 2013, 2013, 1-8.
 75. Ribeiro, A.S.; Salles, P.R.; da Silva, T.A.; Mesquita, R.A. A Review of the Nonsurgical Treatment of Oral Leukoplakia. *Int. J. Dent.* 2010, 2010, 1-10.
 76. Jaiswal, G.; Jaiswal, S.; Kumar, R.; Sharma, A. Field cancerization: concept and clinical implications in head and neck squamous cell carcinoma. *J. Exp. Ther. Oncol.* 2013, 10(3):209-14.
 77. Arduino, P.G.; Lodi, G.; Cabras, M.; Macciotta, A.; Gambino, A.; Conrotto, D.; Karimi, D.; El Haddad, G.; Carbone, M.; Brocchetto, R. A Randomised Controlled Trial on Efficacy of Surgical Excision of non-dysplastic Leukoplakia to Prevent Oral Cancer. *Cancer Prev. Res.* 2020, canprevres.0234.2020, 14(2):275-284.
 78. Mehanna, H.M.; Rattay, T.; Smith, J.; McConkey, C.C. Treatment and follow-up of oral dysplasia - A systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 2009, 31(12):1600-9.
 79. Saito, T.; Sugiura, C.; Hirai, A.; Notani, K.I.; Totsuka, Y.; Shindoh, M.; Fukuda, H. Development of squamous cell carcinoma from preexistent oral leukoplakia: With respect to treatment modality. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2001, 30, 49-53.
 80. Zhang, L.; Lubpairee, T.; Laronde, D.M.; Rosin, M.P. Should severe epithelial dysplasia be treated? *Oral Oncol.* 2016, 60, 125-129.
 81. Balasundaram, I.; Payne, K.F.B.; Al-Hadad, I.; Alibhai, M.; Thomas, S.; Bhandari, R. Is there any benefit in surgery for potentially malignant disorders of the oral cavity? *J. Oral Pathol. Med.* 2014.
 82. Thomson, P.J.; McCaul, J.A.; Ridout, F.; Hutchison, I.L. To treat... or not to treat? Clinicians' views on the management of oral potentially malignant disorders. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2015, 53, 1027-1031.
 83. Kuribayashi, Y.; Tsushima, F.; Morita, K.; Matsumoto, K.; Sakurai, J.; Uesugi, A.; Sato, K.; Oda, S.; Sakamoto, K.; Harada, H. Long-term outcome of non-surgical treatment in patients with oral leukoplakia. *Oral Oncol.* 2015, 51, 1020-1025.
 84. Mogedas-Vegara, A.; Hueto-Madrid, J.A.; Chimenos-Küstner, E.; Bescós-Atín, C. Oral leukoplakia treatment with the carbon dioxide laser: A systematic review of the literature. *J. Cranio-Maxillofacial Surg.* 2016, 44(4):331-6.

8

Eritroplasia oral

Vignesh Eswara Murthy¹

Barbara Carey¹

Rui Albuquerque^{1,2}

1. Departamento de Medicina Oral, Guy's & St. Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido
2. Facultad de Odontología, Ciencias Orales y Craneofaciales, King's College London, Reino Unido

8. Eritroplasia oral

8.1. Definición

La Organización Mundial de la Salud (OMS) definió originalmente la eritroplasia como «cualquier lesión de la mucosa oral que se presenta como placas aterciopeladas de color rojo brillante que no pueden caracterizarse clínica o patológicamente como ninguna otra afección reconocible» [1]. No existe una definición universalmente aceptada de la eritroplasia oral, pero la mayoría de las definiciones modernas se reducen más o menos a la definición original de la OMS. La definición más utilizada en la bibliografía describe la eritroplasia oral como «una mancha roja ardiente que no puede caracterizarse clínica o patológicamente como ninguna otra lesión definible» (Pindborg *et al.*, 1977). La mayoría de las definiciones se basan en el principio de que el diagnóstico de la eritroplasia es por exclusión, similar a las definiciones utilizadas para describir la leucoplasia oral (LO) [2]. La definición de la afección sobre la base de este principio, similar al de la LO, se considera inadecuada, ya que las definiciones anteriores no proporcionan ningún comentario sobre la etiología y la histopatología de la afección ni describen el potencial premaligno de la eritroplasia.

Se han utilizado otros términos, como «eritroleucoplasia», «leucoeritroplasia» y «eritroplasia moteada», para describir una mezcla de manchas rojas y blancas [2]. Algunos autores se refirieron a la eritroplasia como una descripción deficiente, ya que la afección no se presenta clínicamente con placas y a menudo aparece con una depresión de la mucosa circundante, en comparación con la leucoplasia. También se ha utilizado el término «leucoplasia erosiva» [2].

En 2005, Reichart y Philipsen describieron por primera vez las «verdaderas» lesiones de eritroplasia como homogéneas y añadieron otro posible término a la creciente lista de descriptores, sin ningún consenso global en cuanto a la terminología correcta [2].

En la bibliografía, hay muchas deliberaciones sobre la idoneidad de las definiciones y la terminología existentes en torno a la eritroplasia. Sin embargo, cabe destacar que la definición más utilizada es la de Pindborg *et al.*, y el término más utilizado y aceptado [4].

La primera descripción de la eritroplasia no está bien comunicada. No se documentó ninguna correlación entre la eritroplasia y la aparición del cáncer oral hasta la década de 1960 [3, 4].

8.2. Etiopatogenia

En varios estudios, se mencionaron muchos de los principales factores etiológicos del cáncer oral como factores contribuyentes o etiológicos en la aparición de la eritroplasia. Se observó que estos factores contribuyen a la transformación maligna de la eritroplasia, pero no se sabe bien cuál es su papel en la etiopatogenia de la eritroplasia. Estos factores son principalmente masticar nuez de betel, masticar tabaco, fumar tabaco y consumir alcohol [2]. Otros posibles factores etiológicos implicados son el índice de masa corporal (IMC) y el estado nutricional [2, 3, 5].

El virus del papiloma humano (VPH) también se sugirió como posible factor contribuyente o cofactor etiológico. Sin embargo, son escasas las investigaciones en este ámbito y las asociaciones se basan en los estudios transversales observacionales [6, 7].

Además, se observaron infecciones por *Candida* superpuestas en la eritroplasia y también se investigó el papel de este hongo. Son escasas las investigaciones en las que se comenta sobre el papel que desempeñan la *Candida* y otros microorganismos en la aparición de la eritroplasia [2, 8].

En el análisis histopatológico, se observa displasia (que varía de leve a severa), carcinoma *in situ* o carcinoma de células escamosas en el 60 %-90 % de los casos. Estas descripciones microscópicas explicarían el color rojo intenso de las lesiones. Hay una falta de queratina superficial que normalmente se dispersaría y reduciría la intensidad del color rojo [2].

También disminuye la profundidad de la capa epitelial, por lo que los vasos sanguíneos del tejido conectivo son más visibles desde la superficie. Por último, la cantidad de estructuras vasculares parece aumentar como consecuencia de la inflamación (Sapp y Wysocki, 2004).

Los marcadores moleculares, como el p53, pueden predecir la transformación maligna [2]. En un estudio donde se investiga el papel del VPH en la eritroplasia, se realizó un análisis inmunohistoquímico [6].

8.3. Epidemiología

Falta realizar estudios epidemiológicos a gran escala en los que se investigue la prevalencia de la eritroplasia oral [2]. La tasa de prevalencia varía aproximadamente entre el 0,02 % y el 2 %. En un estudio a gran escala (500 pacientes) realizado con pacientes hospitalizados en la India, se encontró una prevalencia del 0,6 % [9]. La prevalencia en un estudio de tamaño similar realizado en Arabia Saudí (559) fue del 0,7 % [10]. En un estudio irlandés compuesto por 210 residentes de centros de tratamiento para adicciones, se encontró una prevalencia del 1,9 % [11]. En las muestras basadas en la población, se encontraron tasas de prevalencia considerablemente más bajas. En los estudios con muestras más grandes, y con una distribución más equitativa entre hombres y mujeres, que se realizaron en Brasil y en la India, se halló una prevalencia del 0,3 % y del 0,24 %, respectivamente [12].

En los estudios epidemiológicos a mayor escala realizados entre 1971 y 2000, algunos de ellos con un tamaño muestral superior a 60 000, se encontraron tasas de incidencia mucho más bajas. Las incidencias variaron del 0,02 % al 0,2 % [13-15]. En una revisión sistemática realizada en 2018, se encontró una prevalencia mundial del 0,17 %, lo cual era considerablemente menor en comparación con otros TOPM [16].

Está ampliamente aceptado que la prevalencia de la eritroplasia es menor que la de otros TOPM y la leucoplasia oral [2].

No parece haber predilección por el sexo, a pesar de que en estudios anteriores se informó de un predominio masculino [2].

La eritroplasia parece presentarse especialmente en personas de mediana edad y ancianos [2]. En una reciente revisión sistemática para evaluar la leucoplasia y la eritroplasia orales en pacientes más jóvenes, se encontró que faltaban estudios para analizar y que la frecuencia de la leucoplasia oral era menor en los pacientes más jóvenes (pacientes menores de 40 años) [17].

Se desconoce la distribución geográfica de la eritroplasia, pero la prevalencia es notablemente mayor en las poblaciones con un hábito preexistente de fumar y masticar nueces de betel [2].

8.4. Presentación clínica

La eritroplasia se presenta como una mácula o mancha de color rojo intenso con una textura suave y aterciopelada. La eritroplasia normalmente es suave a la palpación y solo se observa induración en los casos de neoplasia maligna. Las lesiones suelen tener un contorno irregular pero bien definido. Sin embargo, ocasionalmente, la superficie puede parecer granular [18].

Normalmente, no se presentan síntomas. Los pacientes pueden referir dolor o ardor inespecífico en la zona. También se ha informado de un sabor metálico [5].

En la eritroleucoplasia, las áreas rojas presentan atrofia o adelgazamiento del epitelio y, a diferencia de la eritroplasia o la leucoplasia, pueden tener un margen irregular. La eritroleucoplasia es más frecuentemente sintomática [18].

El suelo de la boca, la parte ventral de la lengua, el paladar blando, las fauces amigdalinas y la mucosa yugal son las zonas afectadas con mayor frecuencia. La zona más citada varía de un estudio a otro, y rara vez se describe la afectación lingual. Por lo general, las lesiones son pequeñas (menos de 1,5 cm), aunque se han descrito lesiones más grandes (>4 cm). En raras ocasiones, la eritroplasia afecta varias zonas [2].

En los casos de transformación maligna, los pacientes pueden presentar signos y síntomas compatibles con el carcinoma oral de células escamosas (COCE).

No existe una clasificación ampliamente aceptada de la eritroplasia.

8. Eritroplasia oral



Figura 8.1. a) Eritroplasia que afecta de forma homogénea al borde izquierdo de la lengua; b) Eritroplasia en zona posterior de la mucosa yugal derecha

8.5. Diagnóstico diferencial

La lista de diagnósticos diferenciales incluye aquellas lesiones que se presentan con la mucosa oral eritematosa. La candidiasis eritematosa y el liquen plano atrófico se citan con frecuencia como los más comunes.

La candidiasis eritematosa y la estomatitis protésica pueden diferenciarse de la eritroplasia, ya que con frecuencia estas áreas eritematosas se resuelven con instrucciones de higiene de la prótesis removible y tratamiento con antifúngicos, tanto sistémicos como tópicos. La candidiasis eritematosa puede presentarse de forma asintomática, con áreas eritematosas centrales que afectan a la superficie dorsal de la lengua, con una lesión "en espejo" que afecta al paladar [2]. Otras infecciones microbianas pueden presentarse con manifestaciones orales como manchas rojas que afectan la mucosa oral, entre ellas la histoplasmosis y la tuberculosis [2, 3].

El liquen plano atrófico suele presentarse de forma sintomática, con otras características del LPO como las estrías blancas que afectan otras zonas de la mucosa oral. Las manifestaciones orales del lupus eritematoso sistémico (LES) son frecuentes y pueden incluir un eritema inespecífico [2, 3, 5].

Las lesiones eritematosas que afectan la mucosa oral también pueden presentarse tras un traumatismo o una irritación local (p. ej., quemaduras); sin embargo, estas zonas tienden a ser dolorosas y se resuelven unas semanas después de la eliminación de los estímulos nocivos. El sarcoma de Kaposi oral también puede presentarse con manchas eritematosas que afectan la mucosa oral. Sin embargo, el sarcoma de Kaposi oral puede presentarse como una mácula no pigmentada o de color rojo pardo o violáceo, en lugar de una lesión plana o deprimida [19]. Los diversos trastornos inmunobullosos orales, como el pénfigo y el penfigoide, tras la rotura de las vesículas, dan lugar a zonas eritematosas que afectan la mucosa oral. No obstante, estos trastornos pueden diferenciarse de la eritroplasia sobre la base de los antecedentes y otras pruebas especiales, incluidos los estudios de inmunofluorescencia [2]. Las malformaciones arteriovenosas, como los capilares dilatados y los hemangiomas, también pueden presentarse con áreas eritematosas. Por último, y lo que es más importante, el carcinoma oral de células escamosas precoz debe incluirse en la lista de diagnósticos diferenciales.

8.6. Diagnóstico

Una lesión solitaria con bordes bien delimitados ayuda al clínico a distinguir clínicamente la eritroplasia de otros trastornos. Los odontólogos generalistas pueden descubrir estas lesiones solitarias por accidente y acelerar su derivación. Es fundamental realizar una biopsia de urgencia para excluir un cambio neoplásico. Las características histopatológicas que se pueden encontrar ya se describieron: epitelio delgado y atrófico, falta de queratina e hiperplasia. La tinción con hematoxilina y eosina es la que más utilizan los histopatólogos en el diagnóstico de la eritroplasia [2].

La tasa de transformación maligna varía del 14 % al 50 %. Muchas lesiones rojas pueden presentar un carcinoma *in situ* o una enfermedad invasiva en el momento del diagnóstico. La presencia de displasia moderada o severa indica un riesgo considerablemente mayor de transformación maligna [2, 3, 5, 20].

En una reciente revisión sistemática, el riesgo global de transformación maligna que se calculó fue del 33,1 % y la tasa de transformación maligna anual fue del 2,7 %. Sin embargo, hubo un alto grado de heterogeneidad entre los estudios incluidos [21].

La tasa de transformación maligna es notablemente mayor en las cohortes con otros factores de riesgo conocidos para el cáncer oral, como la masticación de nuez de betel, los hábitos tabáquicos, el consumo de alcohol y el mal estado nutricional. En la actualidad, no existe ninguna herramienta de diagnóstico fiable para identificar qué lesiones sufrirán una transformación maligna. Se ha sugerido que las zonas con el mayor índice de transformación maligna son el suelo de la boca y la cara ventral de la lengua. Aún se desconoce el mecanismo exacto que causa la transformación maligna [2]. Se ha demostrado que el análisis de ploidía del ADN por citometría de imagen, combinado con el grado de displasia, tiene el mayor valor predictivo en lo que respecta a la transformación maligna y los TOPM [22].

Los patrones destructivos y aberrantes del bucle capilar papilar intraepitelial de las imágenes de banda estrecha (NBI) se han implicado como indicadores de displasia de grado alto, carcinoma *in situ* y carcinoma invasivo en la eritroplasia. Las NBI no se utilizan habitualmente y la aplicación de esta técnica óptica aún está por determinar [23]. Recientemente, se desarrollaron técnicas ópticas que utilizan imágenes basadas en la luz, como la autofluorescencia tisular y la quimioluminiscencia (ver capítulo 2), para facilitar la detección temprana de cambios en la mucosa que indiquen una progresión al cáncer oral. Otros coadyuvantes son la citología exfoliativa oral (biopsias por cepillado) y el uso de medios de contraste o colorantes vitales. Sin embargo, aún no se ha demostrado la eficacia de estos cuando se utilizan únicamente para diferenciar los trastornos benignos de los trastornos malignos o potencialmente malignos, y el examen oral convencional con biopsia sigue siendo la regla de oro [24].

8.7. Tratamiento

Debido al alto riesgo de transformación maligna, el tratamiento temprano es crucial. La escisión quirúrgica es el tratamiento de preferencia. Falta realizar estudios sobre el seguimiento posterior a la escisión quirúrgica y los resultados del tratamiento. No hay ninguna directriz sobre el margen exacto que se debe extirpar, lo cual a menudo viene dictado por el grado de displasia celular identificado.

Recientemente, se utilizó la escisión con láser de dióxido de carbono como alternativa a la escisión con bisturí. Esto se asoció a una cicatrización más favorable de la zona y a una mayor comodidad postoperatoria. Se desconoce la tasa de recidiva tras la escisión, pero se demostró que el tamaño de la lesión extirpada es un factor predictivo importante [25]. Otros tratamientos, como la vitamina A, los retinoides, la bleomicina y el té mixto, no tuvieron resultados favorables para abogar por su uso. Se debe recomendar el cese de los hábitos recreativos asociados a un mayor riesgo de transformación maligna [2].

No se sugiere ningún intervalo de seguimiento para la eritroplasia. El aumento de tamaño, los hábitos recreativos de alto riesgo (tabaquismo o consumo de alcohol), las zonas de alto riesgo (cara ventral de la lengua y suelo de boca), los cambios en el aspecto clínico y la aparición de síntomas pueden establecer la necesidad de realizar otra biopsia de la lesión. Una fotografía clínica tomada en citas posteriores es útil para evaluar objetivamente los cambios en el aspecto de la lesión [2].

Resumen

La definición más aceptada de eritroplasia oral es la siguiente: «cualquier lesión de la mucosa oral que se presenta como placas aterciopeladas de color rojo brillante que no pueden caracterizarse clínica o patológicamente como ninguna otra afección reconocible». El tabaquismo, el consumo de alcohol, la masticación de nueces de betel y las mutaciones genéticas pueden desempeñar un papel en la etiología. La eritroplasia es el TOPM con la menor tasa de prevalencia y una de las mayores tasas de transformación maligna. Teniendo en cuenta la elevada tasa de transformación maligna, se recomienda realizar una biopsia por incisión temprana para identificar los cambios neoplásicos precoces. El tratamiento de preferencia para las lesiones de alto riesgo (displasia severa y carcinoma *in situ*) es la escisión quirúrgica. Es necesario realizar un seguimiento frecuente, y el umbral para la repetición de la biopsia es bajo.

A pesar de la elevada tasa de transformación maligna entre los TOPM, la eritroplasia sigue siendo el TOPM que menos se conoce. La falta de investigación deja muchas preguntas sin respuesta sobre la etiología, la prevalencia, el diagnóstico y el tratamiento de la eritroplasia.

Referencias

1. Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, Sobin LH. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1978;46(4):518-39.
2. Reichart PA, Philipsen HP. Oral erythroplakia--a review. *Oral Oncol.* 2005;41(6):551-61.
3. Holmstrup P. Oral erythroplakia-What is it? *Oral Dis.* 2018;24(1-2):138-43.
4. Pindborg JJ, Renstrup G, Poulsen HE, Silverman S Jr. Studies in oral leukoplakias. V. Clinical and histologic signs of Malignancy. *Acta Odontol Scand.* 1963;21:407-14.
5. Villa A, Villa C, Abati S. Oral cancer and oral erythroplakia: an update and implication for clinicians. *Aust Dent J.* 2011;56(3):253-6.
6. Nielsen H, Norrild B, Vedtofte P, Praetorius F, Reibel J, Holmstrup P. Human papillomavirus in oral premalignant lesions. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1996;32B(4):264-70.
7. Holmstrup P, Pindborg JJ. Erythroplakic lesions in relation to oral lichen planus. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1979;59(85):77-84.
8. Bouquot JE, Ephros H. Erythroplakia: the dangerous red mucosa. *Pract Periodontics Aesthet Dent.* 1995;7(6):59-67; quiz 8.
9. Thavarajah R, Rao A, Raman U, Rajasekaran ST, Joshua E, R H, et al. Oral lesions of 500 habitual psychoactive substance users in Chennai, India. *Arch Oral Biol.* 2006;51(6):512-9.
10. Al-Attas SA, Ibrahim SS, Amer HA, Darwish ZI-S, Hassan MH. Prevalence of potentially malignant oral mucosal lesions among tobacco users in Jeddah, Saudi Arabia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(2):757-62.
11. O'Sullivan EM. Prevalence of oral mucosal abnormalities in addiction treatment centre residents in Southern Ireland. *Oral Oncol.* 2011;47(5):395-9.
12. Ferreira AM, de Souza Lucena EE, de Oliveira TC, da Silveira É, de Oliveira PT, de Lima KC. Prevalence and factors associated with oral potentially malignant disorders in Brazil's rural workers. *Oral Dis.* 2016;22(6):536-42.
13. Shafer WG, Waldron CA. Erythroplakia of the oral cavity. *Cancer.* 1975;36(3):1021-8.
14. Lumerman H, Freedman P, Kerpel S. Oral epithelial dysplasia and the development of invasive squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995;79(3):321-9.
15. Hashibe M, Mathew B, Kuruville B, Thomas G, Sankaranarayanan R, Parkin DM, et al. Chewing tobacco, alcohol, and the risk of erythroplakia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000;9(7):639-45.
16. Mello FW, Miguel AFP, Dutra KL, Porporatti AL, Warnakulasuriya S, Guerra ENS, et al. Prevalence of oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med.* 2018;47(7):633-40.
17. Roza ALOC, Kowalski LP, William WN, de Castro G, Chaves ALF, Araújo ALD, et al. Oral leukoplakia and erythroplakia in young patients: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2021;131(1):73-84.
18. Warnakulasuriya S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;125(6):582-90.
19. Fatahzadeh M, Schwartz RA. Oral Kaposi's sarcoma: a review and update. *Int J Dermatol.* 2013;52(6):666-72.
20. Abati S, Bramati C, Bondi S, Lissoni A, Trimarchi M. Oral Cancer and Precancer: A Narrative Review on the Relevance of Early Diagnosis. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(24):9160.
21. Iocca O, Sollecito TP, Alawi F, Weinstein GS, Newman JG, De Virgilio A, et al. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. *Head Neck.* 2020;42(3):539-55.
22. Zaini ZM, McParland H, Møller H, Husband K, Odell EW. Predicting malignant progression in clinically high-risk lesions by DNA ploidy analysis and dysplasia grading. *Sci Rep.* 2018;8(1):15874.
23. Yang SW, Lee YS, Chang LC, Hwang CC, Luo CM, Chen TA. Clinical characteristics of narrow-band imaging of oral erythroplakia and its correlation with pathology. *BMC Cancer.* 2015;15:406.
24. Kim DH, Lee J, Lee MH, Kim SW, Hwang SH. Efficacy of chemiluminescence in the diagnosis and screening of oral cancer and precancer: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2020;29:S1808-8694(20)30110-5.
25. Yang SW, Lee YS, Chang LC, Hsieh TY, Chen TA. Outcome of excision of oral erythroplakia. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2015;53(2):142-7.

9

Enfermedad de injerto contra huésped oral

Božana Lončar Brzak¹

Barbara Carey²

Vlaho Brailo¹

1. Departamento de Medicina Oral, Escuela de Medicina Dental, Universidad de Zagreb, Zagreb, Croacia
2. Departamento de Medicina Oral, Guy's St Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido

9. Enfermedad de injerto contra huésped oral

9.1. Definición

La enfermedad de injerto contra huésped (EICH) es una afección inmunitaria que se presenta tras un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH) [1, 2]. Es una importante causa de morbilidad y mortalidad sin recidiva en este grupo de pacientes [3, 4]. La incidencia y la prevalencia de la EICH están aumentando debido a la ampliación de las indicaciones clínicas del tratamiento con TCMH y a la mayor supervivencia y seguimiento de los pacientes [2]. La EICH es un indicador del éxito del tratamiento porque, debido al efecto injerto contra tumor (ICT), hay un menor riesgo de recidiva de la neoplasia maligna [5-8]. Por lo tanto, existe un equilibrio entre el ICT y la EICH crónica para obtener resultados de trasplante óptimos [7, 8]. El objetivo de este capítulo es presentar a los lectores información sobre la epidemiología, las características clínicas, el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped oral.

9.2. Epidemiología

La EICH se presenta en el 40 %-60 % de los pacientes tras un TCMH alogénico [1, 2]. La incidencia es mayor en los pacientes pediátricos. Es una causa importante de morbilidad [3, 4] y es mortal en aproximadamente el 15 % de los pacientes [3]. Tanto la EICH aguda (EICHa) como la crónica (EICHc) pueden tener manifestaciones orales. La incidencia de la EICH crónica varía del 25 % al 80 % [5].

Las lesiones orales rara vez se observan en la EICH aguda, por lo que se desconoce su incidencia. La cavidad oral se ve afectada en más del 70 % de los pacientes con EICHc [9, 10].

9.3. Presentación clínica

La EICH es una enfermedad multisistémica con presentaciones agudas y crónicas que requiere un tratamiento multidisciplinar [5]. En los primeros sistemas de clasificación de la EICH, se documentaba el tipo en función del tiempo hasta la presentación de los síntomas que, en el caso de la EICH aguda, aparecían dentro de los primeros 100 días después del TCMH. Según los criterios de consenso del Instituto Nacional de Salud (NIH) (2005), el diagnóstico de EICH aguda o crónica debe basarse en los signos clínicos y en las características patológicas [11, 12]. La EICH aguda puede clasificarse como clásica (que se presenta en los primeros 100 días después del TCMH) y tardía, recurrente o persistente (si se presenta después de este período), que puede observarse en pacientes con acondicionamiento no mieloablativo [5, 13].

Asimismo, la EICHc puede manifestarse como EICHc clásica (sin superposición pero con algunas características de la EICHa) o como un síndrome mixto (con distinciones de EICH aguda y crónica al mismo tiempo, por ejemplo, en los pacientes que reciben infusiones de linfocitos de donantes) [5, 12].

La EICH aguda afecta principalmente la piel, el hígado y el tubo digestivo. Las lesiones cutáneas suelen ser el primer signo visible de la enfermedad [14]. La mucosa oral rara vez se ve afectada en la EICH aguda y las lesiones son inespecíficas [15]. Las lesiones también pueden observarse en la mucosa oral o en los labios, como gingivitis, mucositis, eritema o ulceración [12]. En el caso del síndrome mixto, las lesiones orales pueden verse como cambios hiperqueratósicos similares al liquen plano.

La gravedad de la EICHa se clasifica del I al IV según la combinación del grado de afectación de la piel, el hígado y el tubo digestivo. El grado I de la EICHa tiene el mejor pronóstico de supervivencia [16, 17].

La EICH crónica puede manifestarse en uno de los siguientes tres modelos: 1) aparición *de novo* en un paciente sin lesiones previas de EICHa; 2) aparición quiescente después de que las lesiones de EICHa se hayan resuelto completamente; y 3) aparición progresiva cuando la EICHc se presenta inmediatamente tras la EICHa [18, 19]. La enfermedad puede afectar uno o varios órganos. La piel, los ojos, la cavidad oral, el tubo digestivo, el hígado y los pulmones son algunos de los lugares preferidos de afectación [5].

En la cavidad oral, la EICHc puede clasificarse como EICHc de la mucosa oral, enfermedad de las glándulas salivales y enfermedad esclerótica [2, 10, 20].

La enfermedad de la mucosa oral se presenta con estrías blancas, eritema y úlceras que generalmente afectan la mucosa yugal y la parte lateral de la lengua (Figura 9.1). Las lesiones son dolorosas y limitan la ingesta de alimentos y bebidas. En la encía, las lesiones se manifiestan como eritema y descamación, con o sin presencia de estrías blancas (Figura 9.2). Las lesiones gingivales también son dolorosas y pueden dificultar la higiene oral [10, 20].



Figura 9.1. Lesión ulcerosa que afecta la mucosa yugal derecha en un paciente con EICHc.



Figura 9.2. Afectación gingival con eritema y estrías en un paciente con EICHc.

La EICHc de las glándulas salivales puede afectar las glándulas salivales menores y mayores. Los mucocelos múltiples, generalmente de tamaño pequeño, en racimos y no precipitados por un traumatismo, suelen encontrarse en el paladar blando, pero también pueden verse afectadas otras partes de la mucosa oral. Tras la ruptura de los mucocelos, pueden dejar erosiones posiblemente sensibles. La EICH crónica en las glándulas salivales mayores genera cambios cuantitativos y cualitativos en la saliva, que a menudo causan una hiposalivación considerable [10, 21]. Las glándulas salivales pueden inflamarse y generar dolor [15].

La forma esclerótica de la EICHc, que afecta la piel de la cara y la cavidad oral, puede manifestarse con apertura bucal restringida, pérdida de elasticidad en los labios y movimientos linguales limitados.

La fibrosis grave puede producir vestíbulos poco profundos y defectos periodontales que deterioran considerablemente la función oral. La higiene oral y los procedimientos dentales pueden verse gravemente comprometidos [2, 10, 20].

La evaluación de la EICHc oral es importante para la práctica y la investigación clínicas. En 2005, el Grupo de trabajo sobre EICHc del Instituto Nacional de la Salud (NIH) propuso un sistema de puntuación [21], cuya revisión se realizó en 2014 [22]. En la escala del NIH, se incluyen tres tipos de manifestaciones orales (eritema, liquenoide y úlcera), que pueden clasificarse en tres niveles de actividad (leve, moderado y severo) (Tabla 9.1).

Eritema	Ninguno	0	Eritema leve o moderado (<25 %)	1	Eritema moderado (≥25 %) o severo (≤25 %)	2	Eritema severo (≥25 %)	3
Liquenoide	Ninguno	0	Cambios similares al liquen (<25 %)	1	Cambios similares al liquen (25 %-50 %)	2	Cambios similares al liquen (>50 %)	3
Úlcera	Ninguno	0			Úlceras involucradas (≤20 %)	3	Ulceraciones severas (>20 %)	6
Puntuación total de todos los cambios en la mucosa								

Tabla 9.1. Puntuación de las lesiones orales de la EICHc (adaptado de Lee *et al*, 2015 [22]).

9.4. Diagnóstico

El diagnóstico de la EICHa se establece a partir de los antecedentes y el examen clínico con afectación de la piel, el hígado y el tubo digestivo en los primeros 100 días después del TCMH y sin cumplir con los criterios de diagnóstico de la EICHc. El diagnóstico se basa en la exclusión de otras afecciones y en la coexistencia de EICHa en otros órganos (piel, hígado e intestinos) [15]. Estos pacientes se clasifican como EICHa clásica. Algunos pacientes pueden presentar signos de EICHa más allá de los 100 días posteriores al TCMH, sin signos diagnósticos de EICHc. Estos pacientes se clasifican como EICHa persistente, recurrente o tardía.

Los pacientes con al menos un signo distintivo de EICHc y sin signos de EICHa se clasifican como EICHc clásica. Los pacientes con signos tanto de EICHa como de EICHc se clasifican como síndrome mixto [23]. La distinción diagnóstica entre la EICHa y la EICHc se presenta en la Tabla 9.2.

Si las lesiones de la EICHc oral tienen una presentación liquenoide típica, el diagnóstico se establece clínicamente. En los casos que se presentan como eritema, ulceración o placa blanca, sin las típicas estrías blancas, es necesario realizar una biopsia para establecer el diagnóstico [11, 22] y excluir otras afecciones. El diagnóstico diferencial de la EICH oral puede incluir infecciones víricas y fúngicas (normalmente VHS o candidiasis), eritema multiforme [10], liquen plano, reacciones liquenoides y lupus discoide. Los signos histopatológicos de la EICHc de la mucosa oral incluyen inflamación liquenoide de la interfase, exocitosis de leucocitos y apoptosis de queratinocitos.

En los signos histopatológicos de la EICHc de las glándulas salivales, se observa infiltración linfocítica periductal intralobulillar (frecuentemente con fibrosis) y exocitosis de linfocitos en los conductos intralobulillares y los ácinos [24].

9.5. Tratamiento

El objetivo del tratamiento de la EICH oral es aliviar los síntomas para permitir una función oral ininterrumpida. El tratamiento tópico es el mismo para la EICH aguda y crónica. En los casos de EICHc con afectación de la cavidad oral, se prefiere el tratamiento tópico. Este puede ser un complemento del tratamiento sistémico. En el tratamiento sistémico, se prefiere la administración de corticosteroides con o sin ciclosporina [25]. Las nuevas opciones de tratamiento incluyen ibrutinib, ruxolitinib, imatinib, rituximab y sirolimus [15, 26].

9.6. EICHc de la mucosa

El tratamiento de primera línea de las lesiones de la EICHc de la mucosa oral incluye los corticosteroides tópicos y los inhibidores de la calcineurina, como el tacrolimus. Los corticosteroides tópicos de potencia variable pueden aplicarse como soluciones, geles, cremas o pomadas varias veces al día. Las inyecciones intralesionales de corticosteroides (por ejemplo, acetónido de triamcinolona) para la ulceración localizada son útiles para las lesiones persistentes y resistentes al tratamiento. El tacrolimus tópico puede administrarse como tratamiento complementario. La pomada de tacrolimus (disponible al 0,03 % y al 0,1 %) se recomienda para las lesiones que afectan los labios, mientras que la solución de tacrolimus es una mejor opción para la afectación intraoral[5].

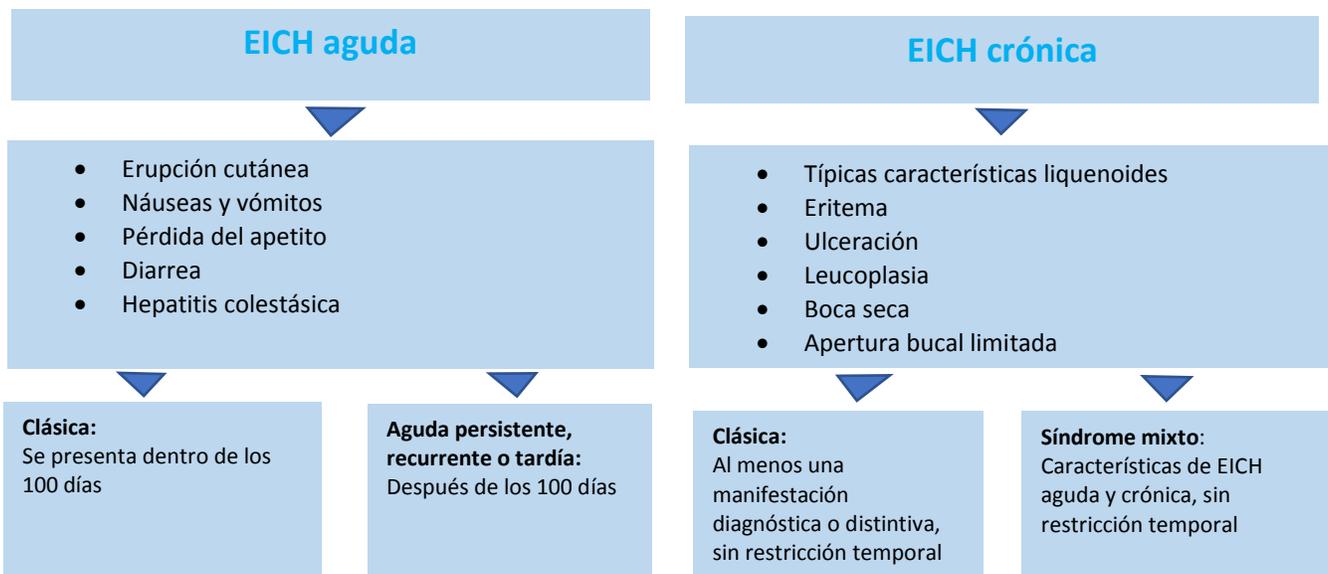


Tabla 9.2. EICH aguda y crónica [15].

El dolor oral puede controlarse con anestésicos tópicos, como la lidocaína viscosa, o con analgésicos sistémicos, incluidos los opioides [27]. Mantener la higiene oral es difícil. Se debe aconsejar a los pacientes que utilicen pastas dentales de pH neutro y que eviten el sabor a menta, ya que puede actuar como irritante. En el caso de las lesiones orales dolorosas, se recomienda utilizar cepillos de dientes ultrasuaves [15].

Según los datos limitados de la bibliografía, el tratamiento láser de baja intensidad, el tratamiento láser de CO2 y la fototerapia con PUVA o UVB intrabucal son eficaces para tratar el dolor asociado a las lesiones orales de la EICHc [5, 15, 28]. Se deben realizar más estudios para determinar la eficacia de estos tratamientos.

9.7. EICHc de las glándulas salivales

El tratamiento se orienta a la estimulación gustativa y mecánica de las glándulas salivales y al uso de lubricantes orales como reemplazo de la saliva. El tratamiento sistémico con agonistas colinérgicos puede ser útil (por ejemplo, pilocarpina 5-10 mg de tres a cuatro veces al día, o cevimelina 15-30 mg de dos a tres veces al día) [29]. La aplicación de flúor tópico debe recomendarse para prevenir la desmineralización de los dientes y prevenir la caries dental. Se debe educar a los pacientes sobre la importancia de una alimentación no cariogénica y se les debe indicar que se enjuaguen después de las comidas [10, 15].

9.8. EICHc oral esclerótica

Los cambios escleróticos tienden a ser progresivos y no reversibles. Se debe indicar a los pacientes que realicen a diario ejercicios de fisioterapia para mejorar la flexibilidad de los tejidos peribucales. El tratamiento sistémico de la EICHc puede estar justificado y, en algunos casos, puede ser necesario un tratamiento quirúrgico.

El tratamiento de la EICHc oral se resume en la Tabla 9.3.

EICHc de la mucosa oral		
Corticosteroides tópicos		
<ul style="list-style-type: none"> • Propionato de clobetasol al 0,05 % • Acetónido de fluocinolona al 0,01 %-0,05 % • Acetónido de triamcinolona al 0,1 %-0,5 % • Solución de tacrolimus al 0,1 % • Pomada de tacrolimus al 0,1 %, entre 2 y 3 veces al día 	<ul style="list-style-type: none"> • Entre 2 y 3 veces al día • Controles cada 15 días para evaluar la respuesta 	<ul style="list-style-type: none"> • Para el tratamiento de las lesiones intraorales localizadas, se prefiere el uso de cremas o pomadas. • Para las lesiones extensas y múltiples o para aquellas inaccesibles a las aplicaciones de gel, se deben usar los enjuagues bucales. • Las lesiones gingivales pueden tratarse con cubetas individuales.
Corticoides intralesionales		
10-40 mg/ml de acetónido de triamcinolona	<ul style="list-style-type: none"> • Inyectar directamente en el tejido conectivo subepitelial, justo por debajo de la lesión y a través de la mucosa sana adyacente • Considerar el uso de anestesia local (0,5 ml de lidocaína al 2 %) en la solución • Repetir cada 1-4 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> • Lesiones ulcerosas localizadas, refractarias y sintomáticas
Corticoides sistémicos		
<ul style="list-style-type: none"> • 0,5-1,0 mg/kg/día de prednisona 	<ul style="list-style-type: none"> • Hasta que se obtenga una respuesta terapéutica*. 	<ul style="list-style-type: none"> • Presentación inicial grave o ulceración y eritema generalizados • Tratamiento de las lesiones resistentes o recalcitrantes o tratamiento de una enfermedad resistente o recalcitrante que afecta varios sitios, incluida la cavidad oral.

EICHc de las glándulas salivales		
<ul style="list-style-type: none"> • Xerostomía • Caries dental • Candidiasis 	<ul style="list-style-type: none"> • Estimulantes salivales (goma de mascar o caramelos); humectantes orales; tratamiento con sialagogos <ul style="list-style-type: none"> • Pilocarpina 5 mg 3 veces al día • Cevimelina 30 mg 3 veces al día • Buena higiene oral • Evitar las bebidas y los alimentos azucarados • Tratamiento tópico con flúor • Tratamiento de remineralización • Visita regular al dentista • Fluconazol • Desinfectar las prótesis removibles todas las noches 	<ul style="list-style-type: none"> • Goma de mascar o caramelos sin azúcar o con xilitol • Los sialagogos pueden tardar entre 8 y 12 semanas en ser totalmente eficaces • Evitar los sialagogos en pacientes con enfermedades pulmonares • El tratamiento con corticosteroides tópicos aumenta el riesgo de candidiasis • Profilaxis antifúngica para la candidiasis recurrente
EICHc esclerótica		
	<ul style="list-style-type: none"> • Ejercicios de fisioterapia • Tratamiento con esteroides intralesionales • Cirugía para interrumpir las bandas de la mucosa 	<ul style="list-style-type: none"> • La afección es generalmente progresiva y requiere un tratamiento continuo

Tabla 9.3. Resumen de las opciones de tratamiento contra la EICH.

9.9. Complicaciones

Los pacientes suelen presentar candidiasis oral debido a la sequedad oral, la inmunosupresión y la profilaxis antimicrobiana. A los pacientes con factores predisponentes se les debe administrar un tratamiento antifúngico profiláctico. Ante la presencia de candidiasis oral, se debe administrar un tratamiento antifúngico sistémico, normalmente con fluconazol [10].

Las infecciones recurrentes por VHS también son posibles, a menudo con presentaciones atípicas. Los antivíricos sistémicos (aciclovir) son el tratamiento de preferencia.

Después del TCMH, los pacientes corren un mayor riesgo de padecer un segundo cáncer primario. El riesgo de cáncer oral en los pacientes con EICHc es 6 veces mayor que en la población general. Cuanto más tiempo pase desde el trasplante, mayor será el riesgo de que aparezca un cáncer.

El tiempo promedio para la aparición de un cáncer oral después del TCMH es de 6 a 8 años. Según las recomendaciones del NIH, los pacientes deben examinarse dos veces al año [30]. En los casos de aparición de un cáncer oral, el tiempo de seguimiento debe prolongarse debido al riesgo de recidiva [31].

Resumen

La mayoría de los pacientes con EICHc presentan manifestaciones orales de la enfermedad. El tratamiento es sintomático y tiene como objetivo preservar la función y mejorar la calidad de vida. Debido al aumento del riesgo de caries dental y de cáncer oral, se recomienda un seguimiento a largo plazo y una revisión de la mucosa oral cada 6 meses.

Referencias

1. Treister N, Schubert MS, Fall-Dickson JM. Oral chronic graft vs host disease. In: Vogelsang GB, Pavletic SZ, eds. *Chronic Graft-Versus-Host Disease: Interdisciplinary Management*. New York: Cambridge University; 2009:182-198.
2. Mays JW, Fassil H, Edwards DA, Pavletic SZ, Bassim CW. Oral chronic graft-versus-host disease: current pathogenesis, therapy, and research. *Oral Dis*. 2013;19(4):327-346.
3. Jagasia M, Arora M, Flowers ME, et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012;119(1):296-307.
4. Atkinson K, Horowitz MM, Gale RP, et al. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 1990;75(12):2459-64.
5. Kuten-Shorror M, Woo SB, Treister NS. Oral graft-versus-host disease. *Dent Clin North Am*. 2014;58(2):351-68.
6. Blazar BR, Murphy WJ, Abedi M. Advances in graft-versus-host disease biology and therapy. *Nat Rev Immunol* 2012;12(6):443-58.
7. Weiden PL, Sullivan KM, Flournoy N, et al. Antileukemic effect of chronic graft-versus-host disease: contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med* 1981;304(25):1529-33.
8. Schubert MM, Correa ME. Oral graft-versus-host disease. *Dent Clin North Am* 2008;52(1):79-109 viii-ix.
9. Treister NS, Cook EF Jr, Antin J, et al. Clinical evaluation of oral chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(1):110-5.
10. Treister N, Duncan C, Cutler C, et al. How we treat oral chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2012;120(17):3407-18.
11. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(3):389-401.e1.
12. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11(12):945-56.
13. Mielcarek M, Martin PJ, Leisenring W, et al. Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003;102(2):756-62.
14. Elad S, Aljittawi O, Zadik Y. Oral graft-versus-host disease: a pictorial review and a guide for dental practitioners. *Int Dent J*. 2020 Jun 28. doi: 10.1111/idj.12584.
15. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant* 1995;15(6):825-8.
16. Dignan FL, Clark A, Amrolia P, et al. Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2012;158(1):30-45.
17. Shulman HM, Sale GE, Lerner KG, et al. Chronic cutaneous graft-versus-host disease in man. *Am J Pathol* 1978;91(3):545-70.
18. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME. Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9(4):215-33.
19. Imanguli MM, Alevizos I, Brown R, et al. Oral graft-versus-host disease. *Oral Dis* 2008;14(5):396-412.
20. Meier JK, Wolff D, Pavletic S, et al. Oral chronic graft-versus-host disease: report from the International Consensus Conference on Clinical Practice in cGVHD. *Clin Oral Investig* 2011;15(2):127-39.
21. Pavletic SZ, Martin P, Lee SJ, et al. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. Response Criteria Working Group report. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2006;12(3):252-66.
22. Lee SJ, Wolff D, Kitko C, et al. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transpl* 2015;21(6):984-99.
23. Margaix-Muñoz M, Bagán JV, Jiménez Y, Sarrión MG, Poveda-Roda R. Graft-versus-host disease affecting oral cavity. A review. *J Clin Exp Dent*. 2015;7(1):e138-45.
24. Shulman HM, Kleiner D, Lee SJ, et al. Histopathologic diagnosis of chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: II. Pathology working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12(1):31-47.
25. Fall-Dickson JM, Cordes S, Berger AM. Oral complications. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019:2094-2108.
26. Jaglowski SM, Blazar BR. How ibrutinib, a B-cell malignancy drug, became an FDA-approved second-line therapy for steroid-resistant chronic GVHD. *Blood Adv*. 2018;2(15):2012-2019.
27. Fall-Dickson JM, Pavletic SZ, Mays JW, Schubert MM. Oral Complications of Chronic Graft-Versus-Host Disease. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2019;2019(53):lgz007.
28. Treister N, Li S, Lerman MA, et al. Narrow-band UVB phototherapy for management of oral chronic graft-versus-host disease. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2015;31(2):75-82.
29. Elad S, Jensen SB, Raber-Durlacher JE, et al. Clinical approach in the management of oral chronic graft-versus-host disease (cGVHD) in a series of specialised medical centers. *Support Care Cancer* 2015;23(6):1615-22.
30. Carpenter PA, Kitko CL, Elad S, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transpl* 2015;21(7):1167-87.
31. Elad S, Zadik Y, Zeevi I, et al. Oral cancer in patients after hematopoietic stem-cell transplantation: long-term follow-up suggests an increased risk for recurrence. *Transplantation* 2010;90(11):1243-4.

10

Fibrosis submucosa oral

Vignesh Eswara Murthy¹

Barbara Carey¹

Richard Cook²

Michael Escudier²

Rui Albuquerque^{1,2}

1. Departamento de Medicina Oral, Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido
2. Facultad de Odontología, Ciencias Orales y Craneofaciales, King's College London, Reino Unido

La fibrosis submucosa oral (FSO) es una enfermedad cicatricial crónica y progresiva que afecta la mucosa oral y, a menudo, la parte superior del esófago. La enfermedad fue descrita por primera vez por Schwartz en 1952 como «mucosa oral atrófica idiopática». El término «FSO» fue utilizado por primera vez por Joshi en 1953. Los primeros casos se informaron en el subcontinente indio a mediados del siglo XX [1]. El objetivo de esta revisión es proporcionar una descripción general completa de la FSO, incluida la epidemiología, las características clínicas, el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad.

10.1. Definición

No existe una definición universalmente aceptada de la FSO, y las definiciones más recientes pretenden ofrecer comentarios sobre la etiología, la epidemiología y las características clínicas de la enfermedad. Pindborg, en 1966, definió la FSO como «una enfermedad insidiosa y crónica que afecta cualquier parte de la cavidad oral y a veces a la faringe» [2]. Brad (2019) definió la FSO como una «enfermedad crónica, precancerosa y a menudo debilitante, caracterizada por una fibrosis lentamente progresiva de la cavidad oral y la orofaringe», y Langdon (2007) describió la FSO como «una enfermedad progresiva en la que se forman bandas fibrosas debajo de la mucosa oral» (Brad, 2019) (Langdon, 2007). Las definiciones mencionadas son similares en algunos aspectos y destacan ciertos temas ubicuos en el patrón clínico y la etiología de la enfermedad, en particular, su naturaleza progresiva y crónica. En una definición más completa, la FSO se describe como «una enfermedad crónica y progresiva que altera la fibroelasticidad de la submucosa oral, prevalente en la India y el sudeste asiático, pero poco frecuente en otros lugares, y que se caracteriza por ardor y dolor en la cavidad oral, pérdida de la sensibilidad gustativa, presencia de bandas fibrosas blanquecinas, rigidez de la mucosa oral y la orofaringe (lo que provoca trismus y una reducción progresiva de la apertura bucal) y un mayor riesgo de presentar un cáncer oral (3-19 %)» [2]. Suele asociarse a la masticación de la nuez de areca (un ingrediente de la nuez de betel), pero se desconoce la etiología exacta y actualmente no existe un tratamiento eficaz.

10.2. Etiopatogenia

La FSO se debe principalmente a la masticación de nuez de areca. Se llama nuez de areca o de betel a la nuez derivada de la planta de Areca. En la aparición de la FSO, se observó una relación dependiente de la dosis, tanto en relación con la frecuencia como con la duración de la masticación [4]. La masticación de areca, betel o paan es un hábito recreativo común en el subcontinente indio y su consumo es cada vez más frecuente en las comunidades occidentales debido a la migración. Algunos preparados de nuez de areca incluyen tabaco y otros carcinógenos conocidos. La nuez de areca, por sí sola, es un carcinógeno reconocido, ya que contiene ciertos taninos y alcaloides con citotoxicidad y genotoxicidad. La cal apagada, que es otro ingrediente habitual en los preparados de nuez de areca, tiene elevadas concentraciones de arsénico. En la religión hindú, se cree que la nuez de areca es divina y se consume por su aparente valor medicinal. También se ha percibido como un afrodisíaco, un agente que mejora la higiene oral y reduce la halitosis, un estimulante salival que mejora la digestión y, en el subcontinente indio, se cree que tiene un efecto estabilizador del control glucémico en pacientes con diabetes. La arecolina, un subproducto del metabolismo de la nuez de areca, es un alcaloide que atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y se ha implicado en el potencial adictivo del hábito de masticar la nuez de areca. Los efectos fisiológicos subsiguientes a menudo se describen como eufóricos; los usuarios también describen una mayor conciencia y una mejor productividad. La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer clasificó la nuez de areca como un carcinógeno del grupo 1 [5, 6].

También puede haber una predisposición genética, con asociación a determinados subtipos y haplotipos de HLA (A10/DR3). La desnutrición, la anemia y las deficiencias hemáticas se asocian a la atrofia de la mucosa oral y al aumento del potencial de síntesis de colágeno [3]. La capsaicina, un componente activo de los chiles, puede incitar una reacción alérgica o de hipersensibilidad, que puede contribuir a la fibrosis [3].

10. Fibrosis submucosa oral

La FSO se caracteriza por una deposición anormal de colágeno. Los alcaloides de la areca, como la arecolina, provocan la proliferación de los fibroblastos. Los saborizantes de los preparados de nuez de areca, como los taninos, también pueden inhibir la actividad de la colagenasa. La progresión de la enfermedad se asocia a la sustitución del colágeno de tipo 1, fácilmente degradable, por el colágeno de tipo 3, más resistente. También se produce una inhibición de la fagocitosis del colágeno. La arecolina es el principal factor etiológico de esta inhibición, ya que provoca la supresión de la actividad de los linfocitos T. El cobre que se libera durante la masticación de la nuez de areca provoca un aumento de la enzima lisil oxidasa, lo que produce una mayor reticulación de las moléculas de colágeno y elastina. La expresión de citocinas fibrogénicas aumenta, y muchos consideran que la activación del TGF-Beta es el principal acontecimiento molecular, que da lugar a una mayor producción de colágeno y a la fibrosis [7]. Ocasionalmente, la presencia de FSO se asocia a la formación de vesículas, pero los cambios característicos son una reacción inflamatoria yuxtaepitelial seguida de cambios fibroelásticos y atrofia del epitelio oral, lo que causa las clásicas secuelas clínicas [5, 7, 8].

En las muestras histopatológicas, se observarán ciertas características de la FSO, como atrofia o adelgazamiento del epitelio, hialinización yuxtaepitelial y colágeno de densidad variable, junto con una lámina propia fibrosada y fibrillas de anclaje [9].

10.3. Epidemiología

La FSO se da predominantemente en el subcontinente indio y el sudeste asiático, incluido India, Taiwán, China, Bangladesh, Malasia, Singapur, Tailandia y Sri Lanka. También se ha informado en Sudáfrica y Arabia Saudí. La FSO se encuentra en las poblaciones asiáticas de EE. UU., el Reino Unido y los países desarrollados, por lo que la enfermedad presenta una carga sanitaria mundial. En 1996, la cantidad de casos mundiales se estimó en 2,5 millones. Los síntomas de la FSO tienden a aparecer entre la cuarta y la quinta década de vida, pero se han informado casos en pacientes de hasta 11 años [10, 11]. La enfermedad tiene un predominio femenino por razones desconocidas.

10.4. Presentación clínica

More (2012) clasificó clínicamente la FSO en 4 etapas, que abarcan una fase eruptiva y otra fibrótica. La fase eruptiva puede asociarse a la formación de vesículas, en cuyo caso es habitual la sensación de ardor y las molestias en la cavidad oral. La textura de la mucosa oral comienza a cambiar y pierde su flexibilidad. La palidez de la mucosa progresa y esta comienza a emblanquecer. Pueden aparecer petequias en la mucosa, así como una pigmentación melanótica de la mucosa, ulceración de la mucosa y áreas eritematosas [3, 12].

En la segunda etapa, las vesículas y las úlceras cicatrizadas presentan fibrosis. Se forman bandas fibrosas verticales y circulares palpables en la mucosa oral o en la orofaringe, con o sin estomatitis. En los períodos iniciales, puede haber bandas más finas que estas bandas palpables [4].

En la tercera etapa, las bandas fibrosas palpables pueden presentarse en cualquier parte de la cavidad oral, con o sin estomatitis [3]. La cuarta etapa engloba todo lo anterior, con la aparición de un trastorno potencialmente maligno o de un carcinoma oral evidente [3].

Los signos específicos de las etapas dos a cuatro incluyen trismus, despigmentación de la encía, úvula atrófica y depapilación de la lengua. También pueden observarse cambios en la estética facial, con un hundimiento de las mejillas que no se correlaciona con la edad ni el estado nutricional. En los casos graves, pueden presentarse déficits en el habla y la audición. Se ha informado de que la FSO, en las etapas avanzadas, afecta significativamente la calidad de vida.

More también describió una clasificación funcional de la FSO basada en la apertura bucal interincisal: etapa 1 (mayor o igual que 35 mm), etapa 2 (entre 25 y 35 mm), etapa 3 (entre 15 y 25 mm) y etapa 4 (menos de 15 mm).

Ha habido otras clasificaciones, pero la de 2012 se ha adaptado fácilmente en todo el subcontinente indio y sirve como herramienta de comunicación eficaz entre los médicos [13].

En 1956, Paymaster describió por primera vez del potencial premaligno de la enfermedad [14]. Existen importantes variaciones geográficas en las tasas de transformación maligna descritas.



Figura 10.1. Se muestra la palidez de la mucosa yugal izquierda y derecha con leucoplasia y algunos signos de bandas fibrosas visibles, más prominentes en la mucosa yugal derecha. La palidez es evidente en la mucosa labial superior e inferior.

La tasa es generalmente más alta en la India que en otros países. Una posible explicación de esto es la forma en que se prepara la nuez de areca con otros aditivos. En los estudios taiwaneses, se descubrió que los productos con tabaco no suelen consumirse junto con los de nuez de areca, lo que podría explicar la menor tasa de transformación maligna en esta población. La tasa de transformación maligna se estimó entre el 1 % y el 9 %. En aquellos con una leucoplasia oral concurrente, se observó una mayor tasa de transformación maligna. También se informó de que los cánceres orales que se originan en la FSO son menos o más agresivos que el cáncer oral que se origina en otras lesiones de la cavidad oral [15, 16]. En muchos estudios se intentó correlacionar los posibles marcadores moleculares en la aparición del cáncer oral, para comprender mejor el mecanismo de transformación maligna [16].

10.5. Diagnóstico diferencial

En las primeras etapas, la FSO puede diagnosticarse erróneamente. Los pacientes que se quejan de una sensación de ardor con atrofia mucosa pueden diagnosticarse con disestesia oral, con o sin un factor subyacente contribuyente, como deficiencia hemática o anemia. Es fundamental realizar una anamnesis cuidadosa e indagar en los hábitos recreativos. La FSO puede presentar características similares a otros trastornos orales potencialmente malignos, como el liquen plano oral [3].

La esclerodermia es una enfermedad autoinmune que afecta la piel, los órganos internos y los vasos sanguíneos. Se caracteriza por una esclerosis difusa de la piel y otros tejidos conectivos. La esclerodermia puede presentarse con bandas fibrosas en la mucosa oral y trismus progresivo. Los pacientes con esclerodermia también presentan problemas extraorales. Las imágenes microvasculares y las pruebas de autoanticuerpos ayudan a establecer el diagnóstico de esclerodermia [17].

10. Fibrosis submucosa oral

La amiloidosis se caracteriza por el depósito de proteínas amiloides (proteína fibrilar) en los tejidos. La amiloidosis sistémica puede presentarse con macroglosia o trismus progresivo. Una cuidadosa anamnesis, un análisis de sangre y una biopsia ayudan a establecer el diagnóstico [18]. En sus últimas etapas, la FSO puede presentarse como un carcinoma oral evidente, leucoplasia y eritroplasia.

10.6. Diagnóstico

Una investigación cuidadosa de los hábitos recreativos sugerirá fuertemente el diagnóstico de FSO. Como la FSO es un trastorno potencialmente maligno, se necesita realizar una biopsia por incisión. El análisis histopatológico es útil para la estadificación clínica de la enfermedad, pero el traumatismo causado por el procedimiento de biopsia puede inducir un grado de fibrosis que posiblemente contribuya al empeoramiento del trismus. Ciertos biomarcadores, como el ARNm, pueden influir en la estadificación de la enfermedad, y el análisis genético de las muestras puede predecir la futura transformación maligna. La tinción con hematoxilina y eosina es la que se utiliza con mayor frecuencia en el diagnóstico de la FSO, aunque pueden utilizarse tinciones especiales, como la de Van Gieson, para indicar la presencia de colágeno en la lámina propia y en la submucosa [19].

Las técnicas bioquímicas y biomoleculares no se recomiendan de forma rutinaria. Los niveles de cobre en suero se han correlacionado con la gravedad de la FSO. Los análisis de sangre pueden ser necesarios para excluir ciertos diagnósticos diferenciales, como la anemia o la esclerodermia [19].

El examen oral convencional, seguido de una biopsia, sigue siendo la regla de oro para el diagnóstico [20].

10.7. Tratamiento

Se debe asesorar a los pacientes sobre la masticación continua de la nuez de areca, su papel en la etiopatogenia y el riesgo de transformación maligna, y se les debe animar a que abandonen el hábito. La FSO conlleva una importante carga de enfermedad a nivel mundial y la prevención primaria es un objetivo clave de la estrategia gubernamental en los países del subcontinente indio.

Enfoques como la prohibición de los productos con planta de Areca y sus preparados, así como la educación sobre los efectos nocivos de la masticación de la nuez de areca, demostraron ser útiles en la prevención primaria tanto a nivel individual como poblacional [3]. La FSO suele presentarse de forma tardía y generar un dilema de tratamiento.

10.7.1. Tratamiento conservador:

En las etapas moderadas y graves de la FSO, el grado de fibrosis es irreversible y el tratamiento es principalmente sintomático. El tratamiento conservador para la reducción progresiva de la apertura bucal incluye la fisioterapia. Se aconsejan diversos ejercicios para estirar los tejidos y fortalecer los músculos de la masticación. Los dispositivos hechos a medida también pueden ser útiles para reducir el trismus. Se anima a los pacientes a masajear los músculos de la masticación. Debe reforzarse la higiene oral, ya que los pacientes con FSO presentan mayores niveles de enfermedades dentales, como la enfermedad periodontal, la caries dental y la halitosis [21, 22].

A los pacientes que se quejan de molestias orales generales se les puede recetar un anestésico. En las etapas más avanzadas de la FSO, las inyecciones intralesionales de corticoides han sido útiles para reducir el trismus, pero con un éxito limitado [21].

Otros tratamientos tópicos, como la hialuronidasa, pueden ser útiles y tienen un efecto sinérgico cuando se administran en combinación con otros tratamientos tópicos. La hialuronidasa cataliza la degradación del ácido hialurónico, un componente del colágeno. Otros tratamientos fibrinolíticos incluyen el uso de quimotripsina y colagenasa. El interferón gamma es una citocina antifibrótica reconocida, y se demostró que la inyección intralesional tiene un efecto terapéutico. También se demostró la eficacia de la aplicación intralesional de extractos de placenta [21].

Otros tratamientos tienen como objetivo promover el flujo sanguíneo de la mucosa oral. La pentoxifilina es un medicamento que altera la fisiología de los fibroblastos y también optimiza la oxigenación tisular mediante una mejora del flujo sanguíneo periférico. Se demostró que proporciona un alivio sintomático a los pacientes con FSO. Medicamentos como los agonistas beta-adrenérgicos tienen un efecto vasodilatador y también se demostró que proporcionan un alivio sintomático [21].

El tratamiento con antioxidantes, nutrientes y micronutrientes (AONMT) tiene como objetivo mejorar el estado nutricional de los pacientes con FSO y se administra en combinación con suplementos de vitaminas y minerales. Sustancias como el betacaroteno y el licopeno se utilizan para promover la salud celular y tienen un efecto protector con respecto al proceso cancerígeno [21].

No existe ninguna técnica terapéutica conservadora globalmente aceptada para la FSO. Kerr *et al.* [23] encontraron un bajo nivel de evidencia para apoyar las recomendaciones de tratamiento contra la FSO.

10.7.2. Tratamiento quirúrgico:

El tratamiento quirúrgico puede indicarse en casos de trismus severo y su objetivo es mejorar la apertura bucal y la salud masticatoria y oral [21]. El enfoque quirúrgico suele consistir en la extirpación del tejido fibrosado, y los cuidados posteriores tienen como objetivo mantener la apertura tras la extirpación y la liberación del músculo [21].

La simple escisión de las bandas fibrosadas agrava la afección, ya que el trauma iatrogénico del proceso quirúrgico aumenta la fibrosis posterior [21]. El trismus crónico como resultado de la FSO puede provocar cambios fisiológicos en el tendón temporal, y los procedimientos de injerto de piel pueden ayudar a resolverlo, por ejemplo, un injerto de piel de grosor dividido tras una miotomía temporal bilateral o una coronoidectomía [21]. Son procedimientos quirúrgicos extensos que no deben realizarse a la ligera, pero pueden aliviar los síntomas del trismus [21]. También se puede considerar la miotomía de otros músculos masticatorios [21].

Varios colgajos, como el colgajo nasolabial y sus modificaciones (colgajo nasolabial extendido, alado o basado en la arteria facial), se utilizan para reconstruir los defectos intraorales después de los procedimientos quirúrgicos [21]. Estos procedimientos dejan cicatrices faciales estéticamente comprometedoras, pero en el subcontinente indio se aplican ampliamente debido a su simplicidad y a su alta tasa de éxito [21].

Los colgajos libres son procedimientos quirúrgicos extensos utilizados principalmente en el tratamiento del carcinoma oral [21]. El colgajo libre de antebrazo radial implica una extracción de tejido del antebrazo y se considera el método quirúrgico de referencia para el tratamiento de la FSO grave resistente al tratamiento [21].

A fin de evitar la recidiva tras la cirugía, la fisioterapia postoperatoria es esencial para mantener la apertura bucal. Los métodos de fisioterapia postoperatoria son similares a los del tratamiento conservador de la FSO [21]. La planificación preoperatoria implica un examen clínico, radiológico e histopatológico [21].

Resumen

La FSO es una enfermedad crónica y progresiva que causa fibrosis en la mucosa oral y, ocasionalmente, en el esófago superior, como consecuencia de la masticación de la nuez de areca. La nuez de areca y sus metabolitos son fibrogénicos y carcinogénicos, y diversos preparados de nuez de areca pueden incluir otros carcinógenos. La tasa de transformación maligna varía geográficamente y oscila entre el 1 % y el 9 %. La tasa de transformación maligna depende de la dosis y se correlaciona con la duración y la intensidad del hábito de masticar nuez de areca y con su consumo en combinación con el alcohol y el tabaco. No existe ningún protocolo de tratamiento universalmente aceptado.

A nivel mundial, el conocimiento de la enfermedad entre la población general y los profesionales sanitarios es escaso, lo que puede contribuir al diagnóstico tardío de estos pacientes. Todos los profesionales sanitarios desempeñan un papel en la prevención primaria y el reconocimiento de la enfermedad [3].

Referencias

1. Rajendran R. Oral submucous fibrosis: etiology, pathogenesis, and future research. *Bull World Health Organ.* 1994;72(6):985-96.
2. Pindborg JJ, Sirsat SM. Oral submucous fibrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1966;22(6):764-79.
3. Rao NR, Villa A, More CB, Jayasinghe RD, Kerr AR, Johnson NW. Oral submucous fibrosis: a contemporary narrative review with a proposed inter-professional approach for an early diagnosis and clinical management. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;49(1):3.
4. Angadi PV, Rao SS. Areca nut in pathogenesis of oral submucous fibrosis: revisited. *Oral Maxillofac Surg.* 2011;15(1):1-9.
5. Arakeri G, Rai KK, Hunasgi S, Merx MAW, Gao S, Brennan PA. Oral submucous fibrosis: An update on current theories of pathogenesis. *J Oral Pathol Med.* 2017;46(6):406-12.
6. Garg A, Chaturvedi P, Gupta PC. A review of the systemic adverse effects of areca nut or betel nut. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2014;35(1):3-9.
7. Yoithapprabhunath TR, Maheswaran T, Dineshshankar J, Anusushanth A, Sindhuja P, Sitra G. Pathogenesis and therapeutic intervention of oral submucous fibrosis. *J Pharm Bioallied Sci.* 2013;5(Suppl 1):S85-8.
8. Rai A, Ahmad T, Parveen S, Faizan MI, Ali S. Expression of transforming growth factor beta in oral submucous fibrosis. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2020;10(2):166-70.
9. Pandya S, Chaudhary AK, Singh M, Mehrotra R. Correlation of histopathological diagnosis with habits and clinical findings in oral submucous fibrosis. *Head Neck Oncol.* 2009;1:10.
10. Cox SC, Walker DM. Oral submucous fibrosis. A review. *Aust Dent J.* 1996;41(5):294-9.
11. Gupta PC, Warnakulasuriya S. Global epidemiology of areca nut usage. *Addict Biol.* 2002;7(1):77-83.
12. More C, Gupta S, Joshi J, Varma S. Classification system for oral submucous fibrosis. *Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology.* 2012;24(1):24-9.
13. Passi D, Bhanot P, Kacker D, Chahal D, Atri M, Panwar Y. Oral submucous fibrosis: Newer proposed classification with critical updates in pathogenesis and management strategies. *Natl J Maxillofac Surg.* 2017;8(2):89-94.
14. PAYMASTER JC. Cancer of the buccal mucosa; a clinical study of 650 cases in Indian patients. *Cancer.* 1956;9(3):431-5.
15. Murti PR, Bhonsle RB, Pindborg JJ, Daftary DK, Gupta PC, Mehta FS. Malignant transformation rate in oral submucous fibrosis over a 17-year period. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1985;13(6):340-1.
16. Arakeri G, Patil SG, Aljabab AS, Lin KC, Merx MAW, Gao S, et al. Oral submucous fibrosis: An update on pathophysiology of malignant transformation. *J Oral Pathol Med.* 2017;46(6):413-7.
17. Ali FM, Patil A, Patil K, Prasant MC. Oral submucous fibrosis and its dermatological relation. *Indian Dermatol Online J.* 2014;5(3):260-5.
18. Silva WP, Wastner BF, Bohn JC, Jung JE, Schussel JL, Sassi LM. Unusual presentation of oral amyloidosis. *Contemp Clin Dent.* 2015;6(Suppl 1):S282-4.
19. Shih YH, Wang TH, Shieh TM, Tseng YH. Oral Submucous Fibrosis: A Review on Etiopathogenesis, Diagnosis, and Therapy. *Int J Mol Sci.* 2019;20(12).
20. Kim DH, Lee J, Lee MH, Kim SW, Hwang SH. Efficacy of chemiluminescence in the diagnosis and screening of oral cancer and precancer: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2020;29:S1808-8694(20)30110-5.
21. Arakeri G, Rai KK, Boraks G, Patil SG, Aljabab AS, Merx MAW, et al. Current protocols in the management of oral submucous fibrosis: An update. *J Oral Pathol Med.* 2017;46(6):418-23.
22. Rai S, Rattan V, Gupta A, Kumar P. Conservative management of Oral Submucous Fibrosis in early and intermediate stage. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2018;8(2):86-8.
23. Kerr A, Warnakulasuriya S, Mighell A, Dietrich T, Nasser M, Rimal J, Jalil A, Bornstein M, Nagao T, Fortune F, Hazarey V, Reichart P, Silverman S, and Johnson N. A systematic review of medical interventions for oral submucous fibrosis and future research opportunities. *Oral Diseases* 2011; 17:42-57.

11

Lesiones palatinas asociadas al tabaquismo inverso

Vignesh Eswara Murthy¹

Barbara Carey¹

Rui Albuquerque^{1,2}

1. Departamento de Medicina Oral, Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido
2. Facultad de Odontología, Ciencias Orales y Craneofaciales, King's College London, Reino Unido

11. Lesiones palatinas asociadas al tabaquismo inverso

El tabaquismo inverso es una forma inusual de fumar en la que los fumadores colocan el extremo encendido del cigarrillo en la cavidad oral e inhalan el humo. Esta forma particular de fumar es frecuente en el subcontinente indio [1]. Cuando el cigarrillo se sujeta con los dientes y los labios, el sellado que proporcionan los labios permite una inhalación más lenta del humo del cigarrillo. Además, la humedad del labio en el extremo opuesto del cigarrillo puede permitir que este se consuma durante más tiempo. Las cenizas del cigarrillo suelen tragarse en el proceso. La temperatura intraoral puede alcanzar los 120 grados Celsius, y los productos de la combustión aumentan la frecuencia de las lesiones dentro de la cavidad oral en comparación con el tabaquismo convencional. Los estudios epidemiológicos y controlados en los que se evalúan estas lesiones son relativamente escasos [1].

11.1. Definición

En 2020, el Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el Cáncer Oral definió las lesiones palatinas en fumadores inversos (LPFI) como «manchas blancas o rojas que afectan el paladar duro de los fumadores invertidos, frecuentemente teñidas de nicotina» [2]. Estas lesiones se describieron por primera vez en la década de 1970 en el estado indio de Andhra Pradesh [3]. Aunque es útil disponer de una nomenclatura coherente en relación con las LPFI, en la definición no se describe todo el espectro de presentaciones clínicas de la enfermedad. Algunas de las alteraciones de la mucosa palatina tienen un potencial maligno reconocido y las LPFI se clasifican como un trastorno oral potencialmente maligno (TOPM) [2].

11.2. Etiopatogenia

La mucosa palatina, cuando se expone continuamente a temperaturas más altas en el tabaquismo inverso, presenta lesiones térmicas. En combinación con los productos de la combustión, estas lesiones térmicas dan lugar a una mayor frecuencia de lesiones palatinas que en el tabaquismo convencional. Los labios actúan como un sello que prolonga el tiempo de contacto. Los efectos cancerígenos del consumo de cigarrillos están bien documentados y se han descrito a lo largo de esta serie [1].

Las lesiones térmicas y el contacto prolongado con muchos de los carcinógenos dan lugar a los probables cambios en la mucosa palatina [4].

11.3. Epidemiología

El tabaquismo inverso es un hábito de fumar observado en todo el mundo, pero hay una clara falta de estudios epidemiológicos en los que se evalúe la distribución geográfica. El tabaquismo inverso se observa con mayor frecuencia en los climas cálidos y tropicales del mundo en desarrollo, en países como Colombia, Venezuela, Panamá e India [5]. El hábito también se ha observado en el mundo desarrollado; por ejemplo, se sabe que es común en la isla italiana de Cerdeña. En la India, el tabaquismo inverso parece ser un hábito tradicional entre las mujeres mayores del estado sureño de Andhra Pradesh [6]. El tipo de cigarrillo que se utiliza en estas zonas suele llamarse *chutta*. Un *chutta* es un preparado grueso de puro de longitud variable que puede ser preparado de manera artesanal o industrial. En un estudio donde se investigaron los factores psicosociales asociados al tabaquismo inverso, se descubrió que el hábito se deriva o se hereda de la madre o de otras personas del círculo familiar o social. En el estudio se encontró una profunda etiología psicológica, ya que no hay ningún beneficio físico aparente en perpetuar el hábito [1, 5, 6].

11.4. Presentación clínica

Bharath *et al.* [5] dividieron los cambios palatinos inducidos por el tabaquismo inverso en los siguientes:

- **Hiperpigmentación:** en ella, se observa una pigmentación negra grisácea bien definida, difusa o focal, como resultado de la iniciación de los melanocitos. Normalmente, los márgenes son irregulares, en comparación con la pigmentación racial fisiológica que se presenta como máculas asintomáticas de color marrón oscuro con bordes menos definidos.
- **Despigmentación:** se presenta como áreas pálidas en la mucosa oral, a menudo rodeadas de áreas de hiperpigmentación. Bharath *et al.* [5] plantearon la hipótesis de que los melanocitos actúan como antioxidantes que eliminan los productos tóxicos producidos por el tabaco durante la combustión. El tabaquismo inverso prolongado puede privar a esta barrera de defensa de melanina y provocar una menor producción de melanina. La despigmentación también puede describirse como queratosis palatina.

- Excrecencias: describen áreas elevadas de aproximadamente 1-3 mm, con puntos centrales que marcan los orificios de la glándula salival menor en la mucosa palatina. Representan la reacción inicial del paladar en los fumadores inversos. Las excrecencias se han utilizado históricamente como sinónimo de palatitis nicotínica, observada en los fumadores convencionales, pero conllevan un mayor potencial maligno. Los orificios suelen llamarse umbilicaciones centrales.
- Lesiones potencialmente malignas: estas áreas son clínicamente indistinguibles de la leucoplasia y la eritroplasia, trastornos que se describen en otros capítulos de este libro.
- Ulceración: representa una reacción de tipo «quemadura» de la mucosa palatina debido a una lesión térmica; estas úlceras suelen tener forma de cráter. La ulceración puede ser el resultado directo de una lesión térmica, pero también puede representar un carcinoma evidente [5].

También se describieron lesiones multiformes con todo lo anterior, en las que todos o algunos de los cambios palatinos mencionados coexisten en una única lesión [1].

11.5. Diagnóstico diferencial

Algunas enfermedades específicas, como el liquen plano oral, la candidiasis oral y el lupus oral, pueden presentar características clínicas como las mencionadas anteriormente. Estas pueden excluirse mediante una anamnesis cuidadosa y una indagación sobre el hábito de tabaquismo inverso. La candidiasis oral puede excluirse mediante la toma de un hisopo para cultivo, y el paciente también puede presentar otros factores de riesgo de candidiasis oral, como la inmunosupresión coexistente. La diferenciación de la leucoplasia y la eritroplasia ya se describió en otros capítulos de este libro [1].

11.6. Diagnóstico

La indagación cuidadosa sobre los hábitos recreativos y los antecedentes de tabaquismo inverso de larga duración deben generar un alto grado de sospecha clínica cuando se observan cambios en la mucosa palatina. El examen oral convencional con una iluminación adecuada debería ser suficiente para detectar los cambios en la mucosa palatina.

Gomez *et al.* propusieron un sistema de clasificación para estas lesiones:

- Grado 0, en el que no se observan cambios palatinos.
- Grado 1, en el que se observan cambios palatinos leves, como «áreas circulares rojas sobre una mucosa pálida ligeramente elevada en la zona glandular del paladar duro».
- Grado 2, que representa cambios palatinos moderados, como «pápulas de 2-4 mm con umbilicación central de menos de 2 mm de diámetro. Los cambios moderados incluyen hiperqueratinización y cambios potencialmente malignos como la leucoplasia».
- Grado 3, que representa cambios palatinos graves, como «pápulas de más de 4-5 mm de tamaño con umbilicación central de 2-4 mm de tamaño o caracterizadas por ulceraciones en forma de cráter rodeadas de queratinización».
- Grado 4, cuyas lesiones representan un carcinoma palatino [4].

Debido al potencial maligno de las LPFI, la biopsia de estas lesiones es primordial y puede mostrar diversos grados de displasia o carcinoma. Las excrecencias, en concreto, presentan hiperplasia del epitelio ductal a nivel histológico [5].

11.7. Tratamiento

El tratamiento depende del diagnóstico histológico. Las lesiones con displasia moderada o severa pueden someterse a una escisión quirúrgica. Del mismo modo, el carcinoma se trata mediante escisión quirúrgica, con o sin disección del cuello y radioterapia, según el tamaño de la lesión y la profundidad de la invasión. Debido a la falta de estudios, se desconoce la tasa exacta de transformación maligna de las LPFI. Del mismo modo, también se desconocen las tasas de recidiva posteriores al tratamiento. Van Der Eb *et al.* [7] llegaron a la conclusión de que el tabaquismo inverso con *chutta* era uno de los principales factores determinantes del cáncer de paladar [7]. Se supone que existe una relación dosis-frecuencia, pero no se puede confirmar debido a la escasez de estudios.

11. Lesiones palatinas asociadas al tabaquismo inverso

Resumen

En Bharath *et al.* [8], se pueden encontrar varias imágenes. El tabaquismo inverso es un hábito tabáquico poco frecuente y peculiar que causa diversos cambios en la mucosa palatina, que pueden variar desde la hiperpigmentación hasta el carcinoma palatino evidente.

Debido a la falta de estudios en los que se evalúe esta entidad única, hay muchas preguntas sin respuesta con respecto a la epidemiología, el tratamiento y la tasa de transformación maligna.

Referencias

1. Dharmavaram AT, Nallakunta R, Reddy SR, Chennoju SK. Demystifying the Enigma of Smoking - An Observational Comparative Study on Tobacco Smoking. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(4):ZC94-9.
2. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, Bagan JV, González-Moles M, Kerr AR, et al. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis.* 2020.
3. Pindborg JJ, Mehta FS, Gupta PC, Daftary DK, Smith CJ. Reverse smoking in Andhra Pradesh, India: a study of palatal lesions among 10,169 villagers. *Br J Cancer.* 1971;25(1):10-20.
4. Alvarez Gómez GJ, Alvarez Martínez E, Jiménez Gómez R, Mosquera Silva Y, Gaviria Núñez AM, Garcés Agudelo A, et al. Reverse smokers' and changes in oral mucosa. Department of Sucre, Colombia. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008;13(1):E1-8.
5. Bharath TS, Kumar NG, Nagaraja A, Saraswathi TR, Babu GS, Raju PR. Palatal changes of reverse smokers in a rural coastal Andhra population with review of literature. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2015;19(2):182-7.
6. Harini G, Krishnam Raju KV, Raju DV, Chakravarthy KK, Kavva SN. Psychosocial factors associated with reverse smoking: A qualitative research. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2016;6(6):529-34.
7. van der Eb MM, Leyten EM, Gavarasana S, Vandenbroucke JP, Kahn PM, Cleton FJ. Reverse smoking as a risk factor for palatal cancer: a cross-sectional study in rural Andhra Pradesh, India. *Int J Cancer.* 1993;54(5):754-8.
8. Bharath TS, Kumar NG, Nagaraja A, Saraswathi TR, Babu GS, Raju PR. Palatal changes of reverse smokers in a rural coastal Andhra population with review of literature. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2015;19(2):182-187.

12

Leucoplasia verrugosa proliferativa (LVP)

Niccolò Lombardi¹

Elena Varoni¹

Alberto Pispero¹

Barbara Carey²

Vignesh Eswara Murthy²

Giovanni Lodi¹

1. Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche e Odontologiche Università degli Studi di Milano, Italia
2. Departamento de Medicina Oral, Guy's Hospital, Londres

12. Leucoplasia verrugosa proliferativa (LVP)

12.1. Definición

La leucoplasia verrugosa proliferativa (LVP) se definió por primera vez en 1985, cuando Hansen y sus colegas describieron una forma particular de leucoplasia, caracterizada por su crecimiento lento y su persistencia, con tendencia a extenderse y volverse multifocal y exofítica o verrugosa con el tiempo [1]. Más recientemente, se sugirieron términos alternativos como «leucoplasia multifocal proliferativa» y «leucoplasia proliferativa». El término «leucoplasia multifocal proliferativa» fue propuesto por Aguirre-Urizar para enfatizar la naturaleza proliferativa y multifocal en lugar del aspecto verrugoso [2]. El término «leucoplasia proliferativa», que propusieron Villa y sus colegas, se basó en los datos según los cuales casi el 40 % de los casos no presentaban un aspecto verrugoso [3].

En 2020, el Grupo de Trabajo del Centro Colaborador de la OMS para el Cáncer Oral reconoció que, «a pesar de la imperfección del término LVP para captar a un extenso grupo de pacientes con enfermedad multifocal, el término se utiliza ampliamente, y el Grupo de Trabajo recomendó conservarlo». El mismo grupo propuso la siguiente definición: «trastorno progresivo, persistente e irreversible caracterizado por la presencia de múltiples leucoplasias que frecuentemente se vuelven verrugosas» [4].

La LVP puede considerarse una forma distinta de leucoplasia oral (LO) caracterizada por lesiones multifocales, evolución clínica progresiva y cambios en el aspecto clínico y las características histopatológicas [4, 5]. Sin embargo, esta postura de clasificar la LVP como una entidad aparte no cuenta con una aceptación universal, ya que las leucoplasias extensas, no solo las LVP, conllevan un riesgo distinto de transformación maligna [6].

12.2. Epidemiología y riesgo de cáncer

Se estima que la prevalencia global de LO oscila entre el 1,5 % y el 2,6 % [7]. La LVP es menos frecuente que la leucoplasia estándar y no se dispone de datos sobre su prevalencia [3].

La etiología de la LVP aún se desconoce. La LVP es más frecuente en mujeres de edad avanzada sin predominio racial [3, 5, 8] y no está asociada a los factores de riesgo tradicionales de la LO ni del carcinoma oral (CO), es decir, el consumo de tabaco y de alcohol [9]. Aproximadamente dos tercios de los casos de LVP se dan en personas que nunca fumaron y en pacientes que no refieren un consumo excesivo de alcohol [3, 5, 8].

El supuesto papel del virus del papiloma humano (VPH) aún no se ha establecido [3, 10]. La prevalencia del VPH descrita en la LVP oscila entre el 0 % y el 88 %, según los resultados de los estudios con una cantidad reducida de pacientes [9, 11, 12]. En un estudio donde se investigó la prevalencia del VPH en 58 pacientes, no se observaron diferencias significativas entre los pacientes con LVP y aquellos con una LO convencional (24 % frente al 25 %) [9, 13].

En el primer examen histopatológico, la mayoría de las lesiones de LVP (52,5 %) presentan hiperqueratosis sin displasia ni hiperplasia verrugosa [3]. Sin embargo, la LVP se asocia con la mayor incidencia de cáncer oral entre los TOPM, ya sea carcinoma verrugoso o de células escamosas [14-20]. Aproximadamente el 61 % de los pacientes con LVP presentan cáncer oral en un período promedio de 7,4 años [21], aunque en una reciente revisión sistemática se estimó que la transformación maligna se produce en el 49,5 % (IC del 26,7 %-72,4 %) de los casos de LVP [4, 15]. La incidencia anual se estima en un 10,0 % al año [22].

En la bibliografía, se informaron varios carcinomas primarios en localización gingival en pacientes con LVP, lo cual se evidencia en las series de casos recientes [8, 17, 23]. La LVP se asocia a una mortalidad global del 40 % [21, 24].

12.3. Presentación clínica

Clínicamente, la LVP puede afectar una única zona extensa de la mucosa oral, pero es más frecuente que sea multifocal y afecte la encía, la mucosa yugal y la lengua en localizaciones contiguas y no contiguas de la cavidad oral [3, 5, 21, 25]. Las localizaciones orales afectadas con mayor frecuencia por la LVP son la encía (62,7 %), la mucosa yugal (59,8 %) y la lengua (49,1 %) [9, 21]. En las Figuras 12.1-12.3, se ilustra la LVP que afecta varias localizaciones dentro de la cavidad oral.



Figura 12.1. LVP densa que afecta la encía vestibular en el sextante anteroinferior, con componentes nodulares; también se puede observar una mancha moteada en el surco vestibular inferior izquierdo.



Figura 12.2. LVP que afecta la la encía vestibular inferior.



Figura 12.3. Área densa y multifocal de LVP en el borde lateral derecho de la lengua.

La multifocalidad y la evolución clínica progresiva son los principales rasgos que caracterizan la LVP [4]. Las lesiones orales en la LVP se asocian a menudo con cambios continuos en el cuadro clínico e histopatológico [4]. En la Tabla 12.1, se recogen los rasgos clínicos característicos de la LVP descritos en el reciente consenso sobre TOPM que elaboró el Centro Colaborador de la OMS para el Cáncer Oral [4].

Presentación clínica de la LVP
Varias manchas blancas y gruesas en más de dos zonas orales diferentes, frecuentemente encontradas en la encía, los procesos alveolares y el paladar.
La mayor parte de la lesión presenta un patrón verrugoso.
Las lesiones se extienden y confluyen durante su aparición.
Recidiva en una zona previamente tratada.

Tabla 12.1. Presentación clínica de la LVP según el Centro Colaborador de la OMS para el Cáncer Oral de 2020 [4].

La LVP suele comenzar como una leucoplasia homogénea sin displasia en el examen histológico y evoluciona progresivamente hacia lesiones verrugosas en una o varias zonas de la mucosa oral [3, 26]. Al principio, la LVP se manifiesta como una o más leucoplasias que progresivamente afectan varias localizaciones con la propagación gradual de una única lesión o de múltiples lesiones que confluyen [3, 4]. En estas etapas iniciales, la LVP puede presentarse como una lesión multifocal sin el típico aspecto verrugoso [3, 27]. Además, la lesión inicial puede ser blanca y plana, a veces con un aspecto liquenoide, lo que dificulta la distinción entre ella y el liquen plano oral (LPO) [3, 4, 28, 29]. En estos casos, la LVP puede tratarse erróneamente como LPO durante mucho tiempo, con el consiguiente riesgo de omitir o retrasar el diagnóstico de un posible carcinoma oral [4, 29].

La LVP también se ha caracterizado por un eritema prominente (19 % en la serie de Villa *et al.*) con una tasa de transformación maligna (MTR) del 100 % en comparación con las lesiones de la LVP sin un componente eritematoso (MTR del 62,5 %) [3].

12. Leucoplasia verrugosa proliferativa (LVP)

12.4. Diagnóstico

Las características histopatológicas de la LVP no son patognomónicas ni específicas, y varían desde la hiperqueratosis en las etapas iniciales hasta la hiperplasia verrugosa y los diferentes grados de displasia [5, 9]. Además, los casos de LVP caracterizados clínicamente por un componente inflamatorio o un aspecto liquenoide pueden presentar una banda linfocítica «liquenoide» y diagnosticarse erróneamente como LPO [4]. Por este motivo, el diagnóstico definitivo de LVP se realiza sobre la base de una combinación de signos clínicos e histopatológicos [1, 4, 9]. Toda lesión blanca que se vuelve verrugosa y exofítica, con diseminación en el tiempo y recidiva después del tratamiento, se debe considerar un caso de LVP [27].

Desde la primera definición en 1985, otros autores propusieron criterios de diagnóstico alternativos [3]. En 2010, Cerero-Lapiedra *et al.* propusieron cinco criterios principales y cuatro secundarios, y combinaciones específicas de ellos, para establecer un diagnóstico temprano de LVP (Tabla 12.2) [20].

Criterios principales	Criterios secundarios
Leucoplasia oral que afecta más de dos zonas orales diferentes (con mayor frecuencia la encía, el paladar y el borde alveolar).	Las lesiones cubren una extensión mucosa que supera los 3 cm (sumando todas las zonas afectadas).
Aspecto clínico verrugoso	Sexo femenino
Las lesiones presentan una progresión clínica y se extienden.	La persona nunca fumó (independientemente del sexo).
Una zona previamente tratada presenta recidiva.	La evolución de la enfermedad supera los 5 años.
Cuadro histopatológico de hiperqueratosis epitelial oral o hiperplasia verrugosa, carcinoma verrugoso o carcinoma de células escamosas.	
El diagnóstico de LVP puede realizarse con: - tres criterios principales (siendo uno el criterio histopatológico) o, - dos criterios principales (siendo uno el criterio histopatológico) y dos criterios secundarios.	

Tabla 12.2. Criterios de diagnóstico de la LVP según Cicero-Lapiedra *et al.* (Modificados por [3, 20]).

Carrard *et al.* propusieron simplificar los criterios de diagnóstico de la LVP mediante la omisión de la distinción entre criterios principales y secundarios y sugirieron cuatro criterios que deben cumplirse (Tabla 12.3) [30].

Criterios de diagnóstico modificados para la LVP: se debe cumplir con los cuatro criterios.

1. Leucoplasia con áreas verrugosas o similares a las verrugas, que afectan más de dos localizaciones orales. Se reconocen las siguientes sublocalizaciones: dorso de la lengua (unilateral o bilateral), borde de la lengua, mucosa yugal, mucosa alveolar o encía del maxilar superior, mucosa alveolar o encía del maxilar inferior, paladar duro y blando, suelo de la boca, labio superior y labio inferior.
2. Sumando todas las localizaciones afectadas, el tamaño mínimo debe ser de al menos tres centímetros.
3. Un período bien documentado de evolución de la enfermedad de al menos cinco años, que se caracterice por la propagación y ampliación y la aparición de una o más recidivas en una zona previamente tratada.
4. La disponibilidad de al menos una biopsia para descartar la presencia de un carcinoma verrugoso o de células escamosas.

Tabla 12.3. Criterios de diagnóstico simplificados para la LVP [30].

Cuando se obtiene una biopsia de una lesión con sospecha de LVP, así como de una LO no homogénea, es importante elegir las partes más representativas para evitar un subdiagnóstico [31]. El examen histopatológico puede dar lugar a un diagnóstico variable dentro de la misma lesión [31]. Por este motivo, a menudo se recomienda realizar varias biopsias de mapeo [5, 22]. Las biopsias de mapeo múltiples y periódicas están indicadas en la LVP para detectar diferentes grados de displasia o para excluir el Carcinoma oral de células escamosas (COCE) [5, 22]. Se informó de que, en la LVP y en la LO no homogénea, se pueden pasar por alto aproximadamente entre el 10 % y el 17 % de los casos de COCE si se realiza una sola biopsia [5, 32, 33].

12.5. Tratamiento

El tratamiento de la LVP es particularmente difícil [5]. En la última década, se han propuesto diferentes enfoques para reducir la alta incidencia de cáncer oral entre los pacientes con LVP. Hasta la fecha, ninguno de los tratamientos (cirugía, ablación con láser, retinoides, tratamiento fotodinámico y quimioterapia) demostró ser eficaz para reducir la presencia de cáncer oral en estos pacientes [19, 34].

A pesar de la falta de evidencia sobre la eficacia, el tratamiento quirúrgico es la intervención más frecuente adoptada para tratar la LVP [24]. Cuando la LVP se caracteriza por lesiones pequeñas, y si el área es discreta, se puede intentar la escisión, pero el paciente debe ser consciente de que necesitará un seguimiento continuo debido al alto riesgo de cáncer oral y de recidiva de la lesión (71 %) [3, 24]. La mayoría de los casos de LVP presentan lesiones grandes y afectan zonas multifocales no contiguas. En una revisión sistemática reciente, se informó de que la tasa global de recidiva de la LVP en todas las modalidades de tratamiento es de aproximadamente el 85 % [19], sin ninguna reducción de la incidencia del cáncer [19]. Por todas estas razones, la escisión quirúrgica en la LVP extensa puede considerarse una opción de tratamiento agresiva, poco práctica e innecesaria [35].

Muchos profesionales clínicos optan por un enfoque de «esperar y ver», sobre la base de biopsias múltiples periódicas y exámenes clínicos regulares [35]. El objetivo de este enfoque es identificar la aparición muy temprana del carcinoma oral, lo que ofrece el mejor resultado de tratamiento y pronóstico.

En conclusión, teniendo en cuenta la alta incidencia de cáncer en los pacientes con LVP, es obligatorio realizar varias biopsias y un seguimiento clínico estricto (cada 3-6 meses, según las características clínicas) [24]. El momento de la transformación maligna es impredecible, por lo que es necesario un seguimiento de por vida [3].

Referencias

- Hansen, L.S.; Olson, J.A.; Silverman, S. Proliferative verrucous leukoplakia. A long-term study of thirty patients. *Oral Surgery, Oral Med. Oral Pathol.* 1985, 60, 285-298.
- Aguirre-Urizar, J.M. Proliferative multifocal leukoplakia better name than proliferative verrucous leukoplakia. *World J. Surg. Oncol.* 2011, 9, 122.
- Villa, A.; Menon, R.S.; Kerr, A.R.; De Abreu Alves, F.; Guollo, A.; Ojeda, D.; Woo, S.B. Proliferative leukoplakia: Proposal of new clinical diagnostic criteria. *Oral Dis.* 2018, 24, 749-760.
- Warnakulasuriya, S.; Kujan, O.; Aguirre-Urizar, J.M.; Bagan, J. V.; González-Moles, M.Á.; Kerr, A.R.; Lodi, G.; Mello, F.W.; Monteiro, L.; Ogden, G.R.; et al. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis.* 2021, 27(8):1862-1880.
- Villa, A.; Sonis, S. Oral leukoplakia remains a challenging condition. *Oral Dis.* 2018, 24, 179-183.
- van der Waal, I. Oral leukoplakia; a proposal for simplification and consistency of the clinical classification and terminology. *Med. Oral Patol. Oral y Cir. Bucal* 2019, 24, e799-e803.
- Petti, S. Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: A systematic review. *Oral Oncol.* 2003, 39, 770-780.
- Lombardi, N.; D'Amore, F.; Elli, C.; Pisperto, A.; Moneghini, L.; Franchini, R. Gingival lesion in proliferative verrucous leukoplakia. *Dent. Cadmos* 2020, 88, 647-648.
- Staines, K.; Rogers, H. Oral leukoplakia and proliferative verrucous leukoplakia: A review for dental practitioners. *Br. Dent. J.* 2017, 223, 655-661.
- Varoni, E.M.; Lombardi, N.; Franchini, R.; D'Amore, F.; Noviello, V.; Cassani, B.; Moneghini, L.; Sardella, A.; Lodi, G. Oral human papillomavirus (HPV) and sexual behaviors in a young cohort of oral cancer survivors. *Oral Dis.* 2021, 27, 919-923.
- Bagan, J. V.; Jimenez, Y.; Murillo, J.; Gavalda, C.; Poveda, R.; Scully, C.; Alberola, T.M.; Torres-Puente, M.; Pérez-Alonso, M. Lack of Association Between Proliferative Verrucous Leukoplakia and Human Papillomavirus Infection. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2007, 65, 46-49.
- Palefsky, J.M.; Silverman, S.; Abdel-Salaam, M.; Daniels, T.E.; Greenspan, J.S. Association between proliferative verrucous leukoplakia and infection with human papillomavirus type 16. *J. Oral Pathol. Med.* 1995, 24, 193-197.
- Campisi, G.; Giovannelli, L.; Ammatuna, P.; Capra, G.; Colella, G.; Di Liberto, C.; Gandolfo, S.; Pentenero, M.; Carrozzo, M.; Serpico, R.; et al. Proliferative verrucous vs conventional leukoplakia: No significantly increased risk of HPV infection. *Oral Oncol.* 2004, 40, 835-840.
- Cabay, R.J.; Morton, T.H.; Epstein, J.B. Proliferative verrucous leukoplakia and its progression to oral carcinoma: A review of the literature. *J. Oral Pathol. Med.* 2007, 36, 255-261, oi:10.1111/j.1600-0714.2007.00506.x.
- Iocca, O.; Sollecito, T.P.; Alawi, F.; Weinstein, G.S.; Newman, J.G.; De Virgilio, A.; Di Maio, P.; Spriano, G.; Pardiñas López, S.; Shanti, R.M. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. *Head Neck* 2020, 42, 539-555.
- Villa, A.; Celentano, A.; Glurich, I.; Borgnakke, W.S.; Jensen, S.B.; Peterson, D.E.; Delli, K.; Ojeda, D.; Vissink, A.; Farah, C.S. World Workshop on Oral Medicine VII: Prognostic biomarkers in oral leukoplakia: A systematic review of longitudinal studies. *Oral Dis.* 2019, 25, 64-78.
- Lodi, G.; Tarozzi, M.; Baruzzi, E.; Costa, D.; Franchini, R.; D'Amore, F.; Carassi, A.; Lombardi, N. Odontoiatria e cancro della bocca: dai fattori di rischio alla riabilitazione - Modulo 1: Epidemiologia e fattori di rischio. *Dent. Cadmos* 2021, 89, 01.
- Lombardi, N.; Varoni, E.M.; Moneghini, L.; Lodi, G. Submucosal oral squamous cell carcinoma of the tongue. *Oral Oncol.* 2021, 115, 105121.
- Capella, D.L.; Gonçalves, J.M.; Abrantes, A.A.A.; Grandó, L.J.; Daniel, F.I. Proliferative verrucous leukoplakia: diagnosis, management and current advances. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 2017, 83, 585-593.
- Cerero-Lapiedra, R.; Balade-Martinez, D.; Moreno-Lopez, L.; Esparza-Gomez, G.; Bagan, J. Proliferative verrucous leukoplakia: A proposal for diagnostic criteria. *Med. Oral Patol. Oral y Cir. Bucal* 2010, 15, e839-e845.
- Pentenero, M.; Meleti, M.; Vescovi, P.; Gandolfo, S. Oral proliferative verrucous leukoplakia: Are there particular features for such an ambiguous entity? A systematic review. *Br. J. Dermatol.* 2014, 170, 1039-1047.
- Villa, A.; Woo, S. Bin Leukoplakia-A Diagnostic and Management Algorithm. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2017, 75, 723-734.
- Bagan, J.; Murillo-Cortes, J.; Poveda-Roda, R.; Leopoldo-Rodado, M.; Bagan, L. Second primary tumors in proliferative verrucous leukoplakia: a series of 33 cases. *Clin. Oral Investig.* 2020, 24, 1963-1969.
- Abadie, W.M.; Partington, E.J.; Fowler, C.B.; Schmalbach, C.E. Optimal Management of Proliferative Verrucous Leukoplakia: A Systematic Review of the Literature. *Otolaryngol. - Head Neck Surg. (United States)* 2015, 153, 504-511.

12. Leucoplasia verrucosa proliferativa (LVP)

25. Warnakulasuriya, S.; Johnson, N.W.; Van Der Waal, I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J. Oral Pathol. Med.* 2007, 36, 575-580.
26. Ghazali, N.; Bakri, M.M.; Zain, R.B. Aggressive, multifocal oral verrucous leukoplakia: proliferative verrucous leukoplakia or not? *J. Oral Pathol. Med.* 2003, 32, 383-392.
27. Warnakulasuriya, S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2018, 125, 582-590.
28. Garcia-Pola, M.; Llorente-Pendas, S.; Gonzalez-Garcia, M.; Garcia-Martin, J. The development of proliferative verrucous leukoplakia in oral lichen planus. A preliminary study. *Med. Oral Patol. Oral y Cir. Bucal* 2016, 21, e328-e334.
29. McParland, H.; Warnakulasuriya, S. Lichenoid morphology could be an early feature of oral proliferative verrucous leukoplakia. *J. Oral Pathol. Med.* 2021, 50, 229-235.
30. Carrard, V.C.; Brouns, E.R.E.A.; van der Waal, I. Proliferative verrucous leukoplakia; A critical appraisal of the diagnostic criteria. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal* 2013, 18, e411-e413.
31. Warnakulasuriya, S. Oral potentially malignant disorders: A comprehensive review on clinical aspects and management. *Oral Oncol.* 2020, 102, 104550.
32. Pentenero, M.; Carrozzo, M.; Pagano, M.; Galliano, D.; Broccoletti, R.; Scully, C.; Gandolfo, S. Oral mucosal dysplastic lesions and early squamous cell carcinomas: Underdiagnosis from incisional biopsy. *Oral Dis.* 2003, 9, 68-72.
33. Lee, J.J.; Hung, H.C.; Cheng, S.J.; Chiang, C.P.; Liu, B.Y.; Yu, C.H.; Jeng, J.H.; Chang, H.H.; Kok, S.H. Factors associated with underdiagnosis from incisional biopsy of oral leukoplakic lesions. *Oral Surgery, Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontology* 2007, 104, 217-225.
34. Lodi, G.; Franchini, R.; Warnakulasuriya, S.; Varoni, E.M.; Sardella, A.; Kerr, A.R.; Carrassi, A.; MacDonald, L.C.; Worthington, H. V.; Mauleffinch, L.F. Limited evidence for interventions to treat oral leukoplakia. *Evid. Based. Dent.* 2017, 18, 92-93.
35. Thomson, P.J.; McCaul, J.A.; Ridout, F.; Hutchison, I.L. To treat or not to treat? Clinicians' views on the management of oral potentially malignant disorders. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2015, 53, 1027-1031.

13

Lupus eritematoso discoide

Vlaho Brailo^{1,2}

Ana Andabak Rogulj¹

Barbara Carey³

Ivana Škrinjar^{1,2}

1. Departamento de Medicina Oral, Escuela de Medicina Dental, Universidad de Zagreb, Zagreb, Croacia
2. Departamento de Medicina Oral, Clínica de Odontología, Hospital Clínico Universitario de Zagreb, Zagreb, Croacia
3. Departamento de Medicina Oral, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido

13. Lupus eritematoso discoide

El objetivo de este capítulo es presentar al lector información resumida sobre la epidemiología, las características clínicas, el procedimiento de diagnóstico y el tratamiento de las lesiones orales en el lupus eritematoso discoide (LED).

13.1. Definición

El lupus eritematoso discoide (LED) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta la piel y la mucosa oral [1]. El LED es la variante más frecuente del lupus cutáneo crónico y constituye el 80 % de los casos [2]. La fisiopatología de la enfermedad es compleja y en ella intervienen varios factores, como la genética, los factores ambientales y el sistema inmunitario innato y adaptativo [2]. Los desencadenantes ambientales más frecuentes del LED son la irradiación UV, los medicamentos, la radioterapia y el tabaquismo [4, 5].

13.2. Epidemiología

La prevalencia del LED oscila entre 9 y 70 casos por cada 100 000 habitantes [6, 7]. La incidencia del LED en la población general varía de 0,8 a 4 por cada 100 000 personas/año y es de 3 a 5 veces mayor en asiáticos y negros que en los blancos [3, 6, 8]. El LED afecta predominantemente a las mujeres, con una proporción de mujeres/hombres de 3:1. Si bien el LED puede aparecer a cualquier edad, se presenta con mayor frecuencia en personas de 20 a 40 años. Las lesiones orales están presentes en el 20 % de los pacientes con LED [9, 10]. La aparición de lesiones orales en los pacientes con LED sin afectación cutánea es poco frecuente y se ha informado en el 10 % de los casos [11].

13.3. Presentación clínica

La presentación más frecuente del lupus cutáneo crónico es el LED, que puede ser de tipo localizado (80 %) con lesiones en la cara, las orejas y el cuero cabelludo. El LED disseminado (20 % de los casos) se presenta con lesiones por encima y por debajo del cuello y se asocia a un mayor riesgo de progresión a lupus eritematoso sistémico [12]. Las lesiones cutáneas del LED se presentan en las zonas de la cara y el cuello que se exponen al sol, con eritema anular e hiperqueratosis folicular. Se ha descrito una placa característica sobre la zona malar de la cara y el puente de la nariz en forma de mariposa. Las lesiones cutáneas pueden ir acompañadas de una sensación de picor o ardor.

A medida que las lesiones cutáneas progresan, se produce atrofia central, cicatrización, telangiectasia e hipopigmentación. También se produce una alopecia cicatricial irreversible en el cuero cabelludo [13].

Las lesiones orales se presentan en aproximadamente el 20 % de los casos y suelen afectar los labios, el paladar duro y la mucosa yugal [14]. Se caracterizan por la presencia de un eritema central o una ulceración rodeada de pápulas hiperqueratósicas o estrías irradiadas, y una telangiectasia periférica (Figuras 13.1 y 13.2). El aspecto de «panal» se produce en las lesiones de larga duración. Las lesiones orales pueden producirse sin afectación cutánea o antes de la aparición de las lesiones cutáneas. Las lesiones labiales pueden extenderse, afectar la piel adyacente y ocultar el borde del bermellón. También se puede observar gingivitis descamativa que afecte la encía inferior o superior [15]. Con la cicatrización, las lesiones erosivas pueden dejar una pigmentación postinflamatoria. Los síntomas más frecuentes del LED incluyen sensación de ardor (66,6 %), fotosensibilidad (57,1 %), sequedad (23,8 %), dolor con la palpación (14,3 %) y dolor (4,8 %), pero las lesiones pueden ser asintomáticas [11].



Figura 13.1. Lesión labial en el LED que presenta atrofia central rodeada de estrías hiperqueratósicas irradiadas (cortesía del profesor Ivan Alajbeg).



Figura 13.2. Lesión de la mucosa yugal del LED con atrofia central y erosión rodeada de estrías hiperqueratósicas irradiadas (cortesía del profesor Ivan Alajbeg).

Los pacientes con LED tienen un mayor riesgo de padecer cáncer, incluido el cáncer de piel no melanoma y el cáncer oral, que la población general [16, 17]. La Organización Mundial de la Salud clasificó el LED como un trastorno oral potencialmente maligno, aunque la transformación maligna es poco frecuente [18, 19]. Lo más habitual es que la transformación maligna se produzca en las lesiones del LED ubicadas en el borde del bermellón del labio, siendo el labio inferior el más frecuentemente afectado. La exposición prolongada a la luz ultravioleta, la cicatrización crónica, la infección por VPH y el tratamiento inmunosupresor a largo plazo pueden ser factores que predisponen a la aparición de un carcinoma oral. La duración media desde el inicio del LED hasta la aparición del cáncer de labio es más corta que en los cánceres que se originan en las lesiones del LED en otras localizaciones (10-13 años frente a 19-26 años) [20-24]. Además, los cánceres relacionados con el LED son más agresivos y tienen un mayor potencial metastásico (10 %-25 %), tasas de recidiva más altas (27 %-29 %) y una mayor mortalidad (19,4 %) que los cánceres no relacionados con el LED (20 %, 0,5 %-6 % y 1 %, respectivamente) [20-24].

13.4. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de las lesiones orales del LED incluye el liquen plano oral (LPO), las lesiones liquenoides orales, la leucoplasia oral y la queilitis actínica (cuando afecta el labio inferior) [25].

En el caso del LPO, las lesiones están más extendidas y distribuidas de forma más simétrica, y el patrón reticular es más pronunciado que en las lesiones orales del LED. Las lesiones liquenoides orales de contacto se presentan como estrías blancas en los lugares que están en contacto directo con la restauración de amalgama. Tras la extracción de la restauración, la lesión suele mejorar o resolverse. La leucoplasia oral no presenta un patrón radial de estrías hiperqueratósicas ni se presenta con atrofia central. La queilitis actínica suele afectar el labio inferior y se presenta con costras y sin formación de estrías [25].

13.5. Diagnóstico

El diagnóstico del LED puede ser difícil debido a las similitudes con el liquen plano oral a nivel histopatológico. En el capítulo «Aspectos histológicos de los trastornos orales potencialmente malignos», estos problemas se analizan con mayor detalle.

Los signos histológicos del LED oral incluyen hiperqueratosis con tapones queratósicos, atrofia de las crestas interpapilares, degeneración hidrópica de la capa de células basales, mucositis de interfase con infiltrado linfocítico perivascular superficial o profundo, edema en la lámina propia y engrosamiento PAS positivo de las paredes de los vasos sanguíneos [11, 26, 27].

Si bien la histología del LED oral es característica, puede ser difícil distinguirlo del liquen plano oral. La inmunofluorescencia directa (IFD) puede ser útil para profundizar el análisis [28]. Las lesiones del LED presentan una deposición lineal o granular de IgM, IgG y complemento 3 (C3) en la zona de la membrana basal, la llamada «banda lúpica» [28]. A diferencia del LED, el 90 %-100 % de los pacientes con LPO presentan depósitos de fibrinógeno a lo largo de la membrana basal [28]. Debido a la notable diferencia en los resultados de la IFD entre el LED y el liquen plano oral, muchos autores consideran que, ante una sospecha, la IFD debe formar parte del estándar de diagnóstico [26, 27].

En los pacientes con LED, se pueden detectar anomalías serológicas y hematológicas [29]. En algunos casos, la velocidad de eritrosedimentación puede estar elevada [29]. Aproximadamente el 20 % de los pacientes presenta anticuerpos antinucleares (ANA) positivos y hasta el 20 % presenta autoanticuerpos SS-A. Los autoanticuerpos anti-Sm, que suelen observarse en el lupus eritematoso sistémico, pueden presentarse en el 5 %-20 % de los pacientes con LED [29].

13.6. Tratamiento

Los pacientes deben ser conscientes de la posibilidad de progresar a una enfermedad sistémica. El riesgo de progresión de LED a LES es del 16,7 % a los 3 años del diagnóstico y del 17 % a los 8 años del diagnóstico [3, 30]. Las medidas preventivas incluyen evitar la exposición a los rayos UV y dejar de fumar.

Aunque parece haber alguna evidencia sobre el uso de la crema tópica con fluocinonida, la hidroxiclороquina sistémica y la acitretina en pacientes con LED que afecta la piel, la evidencia para el tratamiento del LED oral es escasa [31].

En el caso de las lesiones orales localizadas, el tratamiento tópico es de primera línea. Los corticosteroides tópicos (acetónido de triamcinolona, valerato de betametasona, dipropionato de clobetasol, hidrocortisona y acetónido de fluocinolona) son la base del tratamiento.

13. Lupus eritematoso discoide

También se pueden administrar los inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y pimecrolimus). La inyección intralesional de corticosteroides (acetónido de triamcinolona) es útil para las lesiones individuales. En el caso de las lesiones resistentes al tratamiento o de una enfermedad generalizada, suele ser necesario un tratamiento sistémico. Los antimaláricos (hidroxicloroquina, cloroquina y quinacrina) solos o combinados con corticosteroides sistémicos se administran como medicamentos sistémicos. En los casos más graves, se pueden administrar inmunomoduladores (dapsona, talidomida y lenalidomida), retinoides orales (acitretina, isotretinoína y alitretinoína) o inmunosupresores (metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato mofetilo, micofenolato sódico y ciclosporina). Los medicamentos biológicos (rituximab y belimumab) se administran en los casos más graves [27, 32].

Los pacientes con LED deben controlarse a intervalos regulares. La respuesta al tratamiento difiere en cada paciente y varía desde unas pocas semanas hasta meses.

Cada paciente debe tratarse de forma individual con el fin de controlar los síntomas y vigilar la posible transformación maligna [19-24].

Resumen

Las lesiones orales se detectan en el 20 % de los pacientes con LED. Las lesiones tienen un aspecto característico con atrofia central rodeada de estrías hiperqueratóticas radiales. Las lesiones pueden parecerse clínica e histológicamente al liquen plano oral. El diagnóstico se realiza mediante el examen histológico y la inmunofluorescencia directa. Los corticoides tópicos constituyen el tratamiento de primera línea. La transformación maligna de las lesiones orales del LED es poco frecuente. Los cánceres relacionados con el LED aparecen predominantemente en el labio inferior y presentan un comportamiento más agresivo con mayores tasas de recidiva, potencial metastásico y mortalidad que los cánceres no relacionados con el LED.

Referencias

1. Warnakulasuriya S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;125:582-90.
2. Stannard JN, Kahlenberg JN. Cutaneous lupus erythematosus: updates on pathogenesis and associations with systemic lupus. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(5): 453-9.
3. Grönhagen CM, Fored CM, Granath F, Nyberg F. Cutaneous lupus erythematosus and the association with systemic lupus erythematosus: a population-based cohort of 1088 patients in Sweden. *Br J Dermatol.* 2011;164(6):1335-41.
4. Blake SC, Daniel BS. Cutaneous lupus erythematosus: A review of the literature. *Int J Womens Dermatol.* 2019;5(5):320-9.
5. Szczech J, Samotij D, Werth DP, Reich A. Trigger factors of cutaneous lupus erythematosus: a review of current literature. *Lupus.* 2017;26(8):791-807.
6. Izmirly PM, Buyon JP, Belmont HM, Sahl S, Wan I, Salmon JE et al. Population-based prevalence and incidence estimates of primary discoid lupus erythematosus from the Manhattan Lupus Surveillance Program. *Lupus Sci Med.* 2019;6(1): e000344.
7. Jarukitsopa S, Hoganson DDD, Crowson CS, Sokumbi O, Davis MD, Michet CJ et al. Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus and Cutaneous Lupus in a Predominantly White Population in the United States. *Arthritis Care Res.* 2015; 67(6): 817-28.
8. Drenkard C, Parker S, Aspey LD, Gordon C, Helmick CG, Bao G, Sam Lim S. Racial disparities in the incidence of primary chronic cutaneous lupus erythematosus in the southeastern US: the Georgia lupus registry. *Arthritis Care Res.* 2019; 71:95-103.
9. Nico MMS, Aparecida M, Vileila C, Rivitti EA, Lourenco SV. Oral lesions in lupus erythematosus: correlation with cutaneous lesions. *Eur J Dermatol* 2008;18(4):376-81.
10. Menzies S, O'Shea F, Galvin S, Wynne B. Oral manifestations of lupus. *Ir J Med Sci.* 2018; 187:91-3.
11. Ranginwala AM, Chalishazar MM, Panja P, Buddhdev KP, Kale HM. Oral discoid lupus erythematosus: A study of twenty-one cases. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2012;16(3): 368-73.
12. Lallas A, Apalla Z, Lefaki I, et al. Dermoscopy of discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2013;168: 284-8.
13. McDaniel B, Sukumaran S, Tanner LS. Discoid Lupus Erythematosus. NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
14. Shafer WG, Hine MK, Levy BM. A textbook of oral pathology. 7th ed. Philadelphia: W B Saunders;1999. p. 8992.
15. Kranti K, Seshan H, Juliet J. Discoid lupus erythematosus involving gingiva. *J Indian Soc Periodontol.* 2012;16(1): 126-8.
16. Grönhagen CM, Fored CM, Granath F, Nyberg F. Increased risk of cancer among 3663 patients with cutaneous lupus erythematosus: A Swedish nationwide cohort study. *Br J Dermatol* 2012; 166: 1053-1059.
17. de Berker D, Dissanayeka M, Burge S. The sequelae of chronic cutaneous lupus erythematosus. *Lupus* 1992; 1:181-6.
18. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med.* 2007; 36:575-580.
19. Arvanitidou IE, Nikitakis NG, Georgaki M, Papadogeorgakis N, Tzioufas A, Sklavounou A. Multiple primary squamous cell carcinomas of the lower lip and tongue arising in discoid lupus erythematosus: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018;125: e22-e30.
20. Fernandes MS, Girisha BS, Viswanathan N, Sripathi H and Noronha TM. Discoid lupus erythematosus with squamous cell carcinoma: a case report and review of the literature in Indian patients. *Lupus.* 2015; 24: 1562-6.
21. Sherman RN, Lee CW, Flynn KJ. Cutaneous squamous cell carcinoma in black patients with chronic discoid lupus erythematosus. *Int J Dermatol* 1993; 32: 677-679.
22. Liu W, Shen ZY, Wang LJ, et al. Malignant potential of oral and labial chronic discoid lupus erythematosus: A clinicopathological study of 87 cases. *Histopathology* 2011; 59: 292-298.
23. Tao J, Zhang X, Guo N, et al. Squamous cell carcinoma complicating discoid lupus erythematosus in Chinese patients: Review of the literature, 1964-2010. *J Am Dermatol* 2012; 66: 695-696.
24. Makita E, Akasaka E, Sakuraba Y, Korekawa A, Aizu T, Kaneko T et al. Squamous cell carcinoma on the lip arising from discoid lupus erythematosus: a case report and review of Japanese patients. *Eur J Dermatol.* 2016;26(4):395-6.

13. Lupus eritematoso discoide

25. Naik V, Prakash S. Oral Discoid Lupus Erythematosus: A Case Effectively Managed and Differentiated with other Overlapping Diseases. *Indian J Dent Adv* 2018;9(4): 221-5.
26. Del Barrio-Díaz P, Reyes-Vivanco C, Cifuentes-Mutinelli M, Manríquez J, Vera-Kellet C. Association between oral lesions and disease activity in lupus erythematosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(2):349-356.
27. Martins da Costa Marques ER, Silva R, Hsieh R. Oral Mucosal Manifestation of Lupus Erythematosus: A Short Review. *Dent Oral Biol Craniofac Res* 2020.
28. Bhushan R, Agarwal S, Chander R, Agarwal K. Direct Immunofluorescence Study in Discoid Lupus Erythematosus. *World Journal of Pathology* 2017; 9:56-60.
29. Biazar C, Sigges J, Patsinakidis N, Ruland V, Amler S, Bonsmann G, Kuhn A. Cutaneous lupus erythematosus: first multicenter database analysis of 1002 patients from the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE). *Autoimmun Rev*. 2013; 12(3):444-454.
30. Wieczorek I.T., Probert K.J., Okawa J, Werth V.P. Systemic symptoms in the progression of cutaneous to systemic lupus erythematosus. *JAMA Dermatol*. 2014; 150(3):291-6.
31. Jessop S, Whitelaw DA, Grainge MJ, Jayasekera P. Drugs for discoid lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5(5):CD002954.
32. Okon LG, Werth VP. Cutaneous lupus erythematosus: diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013;27: 391-404.

14

Trastornos genéticos

Saman Warnakulasuriya

Profesor emérito de King's College London,
Director del Centro Colaborador de la OMS para el
Cáncer Oral

14.1. Predisposición familiar o genética

En la bibliografía, se encuentran informes de casos esporádicos donde se propone que el cáncer oral podría ser familiar [1]. Los autores llevaron a cabo un análisis genealógico de los pacientes con cáncer oral registrados en su centro e informaron de una agregación familiar de cáncer oral en 5 familias. Los cánceres familiares representaban el 0,94 % del total de casos de cáncer oral. En un estudio de casos y controles realizado en Italia y Suiza, se confirmó que los antecedentes familiares de cáncer oral, faríngeo o laríngeo son un fuerte determinante del riesgo de cáncer oral y faríngeo, independientemente del consumo de tabaco y alcohol [2] (OR multivariante: 2,6; IC del 95 %: 1,5-4,5), mientras que la OR ajustada fue mucho mayor (7,1; IC del 95 %: 1,3-37,2) para aquellos con 2 o más familiares de primer grado afectados. En este estudio multicéntrico, los antecedentes familiares de la mayoría de los demás tipos de cáncer no se asociaron a un mayor riesgo de cáncer oral y faríngeo.

14.2. Predisposición genética

De los muchos síndromes genéticos de cáncer descritos, los pacientes con anemia de Fanconi, disqueratosis congénita, xeroderma pigmentoso, síndrome de Li Fraumeni, síndrome de Blooms, ataxia telangiectasia y síndrome de Cowden presentaron una mayor susceptibilidad al cáncer oral debido a su inestabilidad genética. La anemia de Fanconi es la que presenta mayores indicios de predisposición al cáncer. La disqueratosis congénita (DKC) (también llamada síndrome de Zinsser-Cole-Engman) es una rara afección hereditaria con predisposición a la leucoplasia oral de la lengua que podría transformarse en cáncer en los primeros años de vida.

En este capítulo, describimos la susceptibilidad al cáncer oral y los trastornos orales potencialmente malignos (TOPM) en dos síndromes cancerígenos: la anemia de Fanconi y la disqueratosis congénita. Los TOPM asociados a estos dos síndromes son la enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc) (recientemente añadida a la clasificación de TOPM en 2020), el liquen plano oral y la leucoplasia oral.

14.3. Anemia de Fanconi

La anemia de Fanconi (AF) es un trastorno multisistémico caracterizado por un espectro de anomalías congénitas, insuficiencia progresiva de la médula ósea, pancitopenia y alta susceptibilidad a la leucemia mieloide aguda (LMA) y a los tumores sólidos. La AF se da en todo el mundo, afecta a 1 de cada 100 000 nacimientos en EE. UU. y es notablemente más frecuente entre los afrikáners (aproximadamente 1 de cada 22 000); se estima que se presenta en 1 de cada 45 000 en Israel, y la mayor prevalencia se informa en la población gitana española.

La AF es un síndrome clínicamente heterogéneo de insuficiencia de la médula ósea (IMO), anomalías congénitas que pueden afectar todos los sistemas orgánicos. Los pacientes con AF pueden sufrir varias malformaciones. Las anomalías congénitas incluyen malformaciones esqueléticas (baja estatura, microcefalia o pulgar hipoplásico), anomalías orgánicas (renales, oftálmicas, auriculares, cardíacas y genitales) y una pigmentación anormal de la piel, como las manchas de color café con leche (Tabla 14.1). Hasta ahora, se han implicado 23 genes en la AF causada por mutaciones de la línea germinal en uno de los múltiples genes de la AF (FANCA a FANCV). Las mutaciones en FANCA son las más frecuentes, implicadas en el 60 %-65 % de los casos informados. Todas las mutaciones en los genes de la AF se heredan de forma autosómica recesiva, excepto FANCB y RAD51, que se heredan de forma ligada al cromosoma X y de forma autosómica dominante, respectivamente. Las proteínas de la AF interactúan en una vía celular común y participan en varios aspectos de la reparación del ADN, particularmente en la reparación de los enlaces cruzados del ADN, la estabilización genómica y la regulación de las proteínas posteriores. Los defectos en cualquiera de estas proteínas de la AF producen inestabilidad genómica, mecanismos de reparación del ADN defectuosos y un mayor riesgo de cáncer. Los pacientes con AF y disfunción hematopoyética suelen requerir un trasplante de médula ósea (TMO) o un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), que es la opción de tratamiento preferida. Una de las complicaciones más frecuentes después del TCMH es la aparición de la enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc) oral, que también es un factor de riesgo de cáncer, particularmente el carcinoma oral de células escamosas. La EICHc actualmente se reconoce como un trastorno oral potencialmente maligno (TOPM) [3].

14. Trastornos genéticos

Dada la amplia gama de anomalías clínicas, los pacientes con AF requieren una evaluación exhaustiva en el momento del diagnóstico. La AF puede ser sumamente indistinguible de otros síndromes genéticos, lo que dificulta el diagnóstico. En algunos casos, la expresividad variable de la AF dificulta el diagnóstico temprano. Moreno *et al.* ofrecen una descripción clínica detallada de las alteraciones más frecuentes encontradas en los diferentes órganos [4]. El diagnóstico de laboratorio se realiza al obtener un resultado positivo en la prueba de rotura cromosómica tras la exposición a los agentes de reticulación del ADN. Otros métodos de diagnóstico utilizados son la inmunotransferencia, la amplificación de sonda dependiente de ligadura múltiple y la secuenciación de nueva generación. Una vez confirmado el diagnóstico, es necesario vigilar de por vida a los pacientes con AF para garantizar el diagnóstico temprano del cáncer. El asesoramiento genético es fundamental.

Malformaciones craneofaciales
Retraso en el desarrollo
Baja estatura
Hipoponcia, microdoncia
Hemorragia oral
Gingivitis
Asociación VACTERL
Pulgar o radio anormal
Osteoporosis
Insuficiencia de la Médula Ósea progresiva
Defectos cardíacos
Malformaciones genitourinarias y gastrointestinales
Ectopía o displasia renal
Disfunción endocrina
Disminución de la fecundidad

Tabla 14.1. Características clínicas de la anemia de Fanconi (adaptadas de Nalepa y Clapp [5]).

Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes con AF que presentan tumores sólidos se diagnostican con AF solo después de descubrir el cáncer. Por lo tanto, la AF debe tenerse en cuenta en las neoplasias malignas de aparición temprana. La aparición temprana del cáncer oral, como se describe en varios informes de casos (citados a continuación), puede servir de indicador para considerar el diagnóstico de AF en los pacientes jóvenes que presentan un carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CECC) sin factores de riesgo.

La AF puede producir una insuficiencia de la médula ósea y el trasplante de células madre hematopoyéticas puede causar la EICHc. La enfermedad de injerto contra huésped crónica que aparece en los pacientes que recibieron un TCMH se considera un factor de riesgo importante para el CECC, siendo el carcinoma oral el tipo más frecuente. La incidencia estimada es de 200 a 800 veces mayor en los pacientes con AF que en la población general. Recientemente, los investigadores renovaron su interés por la aparición del COCE en la AF. En una revisión de los casos de AF informados, la mediana de edad de los 12 pacientes que presentaron carcinomas orales tras un trasplante de médula ósea era de 21 años, significativamente menor que la edad de 28 años de los pacientes que no habían recibido un trasplante de médula ósea ($P < 0,02$), lo que sugiere un posible efecto adverso del trasplante, es decir, la EICHc, con respecto al riesgo de carcinoma oral [6].

Masserot *et al.* [7] describieron (la mayor serie hasta ahora de carcinomas de cabeza y cuello) a 13 pacientes (8 en la cavidad oral) con anemia de Fanconi tras un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH). La mediana de edad de los pacientes en el momento del TCMH era de 9,7 años y el COCE se diagnosticó en una mediana de intervalo de 10 años después del TCMH, en numerosos lugares de la cavidad oral, principalmente en la lengua, las encías y el paladar. La mediana de edad en el diagnóstico del COCE fue de 20,6 años. Tres pacientes presentaban dos localizaciones tumorales. Todos los pacientes presentaban una EICHc extensa con lesiones similares al liquen plano. Nueve pacientes (69,2 %) presentaban trastornos potencialmente malignos (en su mayoría, leucoplasia oral o liquen plano oral) antes de que se diagnosticara el COCE. Millen *et al.* informaron de un único caso similar al anterior de COCE originado en la mucosa oral de una paciente de 18 años con enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc) 9 años después de un trasplante de médula ósea (TMO) de hermanos HLA idénticos para la AF [8]. En una revisión sistemática, Furquim *et al.* [9] identificaron un total de 121 personas con AF y COCE entre 47 publicaciones desde 1970 hasta 2016. La lengua fue la localización más frecuente. Se estimó que el riesgo global de cáncer de cabeza y cuello en los pacientes con AF se multiplicó por 500 a 700 en comparación con la población general [10] y la mayoría presentó carcinomas a una edad temprana. Por lo tanto, los jóvenes que presentan un CECC deben someterse a pruebas de diagnóstico de AF. Los pacientes con AF pueden presentar trastornos potencialmente malignos, especialmente leucoplasia oral [11] y EICHc [12].

Entre 138 pacientes brasileños con AF que no se habían sometido a un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), 16 casos (12 %) se diagnosticaron con leucoplasia oral, con una mediana de edad de 16,5 años [13].

Teniendo en cuenta que los pacientes con AF presentan un riesgo muy elevado de COCE, las pruebas regulares para detectar TOPM o cánceres tempranos son un paso esencial en el tratamiento general de dichos pacientes. El riesgo de cáncer oral en la AF puede ser aún mayor a medida que se reduce la muerte por anemia aplásica y los pacientes sobreviven más tiempo después del TMO. La aparición de un carcinoma de lengua en una persona joven que no fuma debería hacer pensar en la AF como una afección médica subyacente y debería llevar a la realización de una prueba de detección de rotura cromosómica.

14.4. Disqueratosis congénita

La disqueratosis congénita (DKC) (también llamada síndrome de Zinsser-Cole-Engman) es una rara afección hereditaria de mantenimiento disfuncional de los telómeros que se considera un trastorno potencialmente maligno. Entre los pacientes con esta afección, se observa una mayor frecuencia de cánceres orales [14]. La patogenia se atribuye a las mutaciones de varios genes que ayudan a mantener los telómeros. La mayoría de los casos se heredan y pueden estar ligados al cromosoma X, ser autosómicos dominantes o autosómicos recesivos, con penetrancia variable [15].

Gopal Ray et al. [16] describieron un caso esporádico de DKC sin ningún trastorno relacionado en los hermanos del paciente ni en los familiares de primer y segundo grado. La afección suele aparecer de forma precoz y siempre debe considerarse y excluirse en un niño que presente leucoplasia oral. Consiste en la tríada de leucoplasia oral (normalmente en el dorso de la lengua, pero puede aparecer en cualquier membrana mucosa del cuerpo), hiperpigmentación de la piel (normalmente con un patrón reticular en el cuello, la cara, el pecho y los brazos) y distrofia ungueal [17]. También se informaron lesiones de tipo liquenoide [15]. El pronóstico suele ser malo, ya sea por el cambio maligno dentro de las lesiones orales o por la insuficiencia de la médula ósea que provoca una infección incontenible y la muerte. Se intentó identificar los posibles marcadores de futuros cambios cancerosos dentro de estas lesiones orales. Se informaron pruebas de alteración de la citoqueratina, expresión anormal de p53 y cambios a nivel ultraestructural (características fetales o neonatales) unos 10 años antes del cambio maligno [18, 19]. La identificación de una mancha blanca (leucoplasia oral) dentro de la boca de un niño, sin ninguna otra causa evidente, debe despertar la sospecha de esta rara afección. Los pacientes con DKC presentan un mayor riesgo reconocido de neoplasia maligna por la leucoplasia oral preexistente, y la incidencia de esta transformación es del 35 % aproximadamente [20]. En el Capítulo 6 anterior, la DKC se explica con más detalle.

Referencias

- Ankathil R, Mathew A, Joseph F, Nair MK (1996). Is oral cancer susceptibility inherited? Report of five oral cancer families. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 32(1):63-7.
- Garavello W, Foschi R, Talamini R, La Vecchia C, Rossi M, Dal Maso L, et al. (2008). Family history and the risk of oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer.* 122(8):1827-31.
- Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, Bagan JV, González-Moles MÁ, Kerr AR, Lodi G, Mello FW, Monteiro L, Ogden GR, Sloan P, Johnson NW. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis.* 2021;27(8):1862-1880.
- Moreno OM, Paredes AC, Suarez-Obando F, Rojas A. An update on Fanconi anaemia: Clinical, cytogenetic and molecular approaches (Review). *Biomed Rep.* 2021;15(3):74.
- Nalepa G, Clapp DW. Fanconi anaemia and cancer: an intricate relationship. *Nat Rev Cancer.* 2018;18(3):168-185.
- Alter BP. Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer.* 2003 15;97(2):425-40.
- Masserot C, Peffault de Latour R, Rocha V, Leblanc T, Rigolet A, Pascal F, Janin A, Soulier J, Gluckman E, Socié G. Head and neck squamous cell carcinoma in 13 patients with Fanconi anemia after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer.* 2008;15;113(12):3315-22.
- Millen FJ, Rainey MG, Hows JM, Burton PA, Irvine GH, Swirsky D. Oral squamous cell carcinoma after allogeneic bone marrow transplantation for Fanconi anaemia. *Br J Haematol.* 1997;99(2):410-4.
- Furquim CP, Pivovar A, Amenábar JM, Bonfim C, Torres-Pereira CC. Oral cancer in Fanconi anemia: Review of 121 cases. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018; 125:35-40.
- Kutler DL, Auerbach AD, Satagopan J, Giampietro PF, Batish SD, Huvos AG, Goberdhan A, Shah JP, Singh B. High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129(1):106-12. doi: 10.1001/archotol.129.1.106. PMID: 12525204.
- Amenábar JM, Torres-Pereira CC, Tang KD, Punyadeera C. Two enemies, one fight: An update of oral cancer in patients with Fanconi anemia. *Cancer.* 2019 15;125(22):3936-3946.
- Grein Cavalcanti L, Fuentes Araujo RL, Bonfim C, Torres-Pereira CC. Oral manifestations compatible with chronic graft-versus host disease in patients with Fanconi anemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21:275-280.
- Grein Cavalcanti L, Lyko KF, Araújo RL, Amenábar JM, Bonfim C, Torres-Pereira CC. Oral leukoplakia in patients with Fanconi anaemia without hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(6):1024-6.

14. Trastornos genéticos

14. Bongiorno, M., Rivard, S., Hammer, D., & Kentosh, J. Malignant transformation of oral leukoplakia in a patient with dyskeratosis congenita. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 2017; 124(4), e239-e24.
15. Handley, T. P., & Ogden, G. R. Dyskeratosis congenita: Oral hyperkeratosis in association with lichenoid reaction. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 2006; 35(8), 508-512.
16. Ray JG, Swain N, Ghosh R, Richa, Mohanty SP. Dyskeratosis congenita with malignant transformation. *BMJ Case Rep.* 2011;2011:bcr0320102848.
17. Ogden, G. R., Connor, E., & Chisholm, D. M. Dyskeratosis congenita: Report of a case and review of the literature. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 1988; 65(5), 586-591.
18. McKay, G. S., Ogden, G. R., & Chisholm, D. M. (1991). Lingual hyperkeratosis in dyskeratosis congenita: Ultrastructural findings. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 20(4), 196-199.
19. Ogden, G. R., Chisholm, D. M., Hopwood, D., & Lane, E. B. (1993). Evidence for field change in oral cancer based on cytokeratin expression. *British Journal of Cancer*, 67, 1324-1330.
20. Cannell H. Dyskeratosis congenita. *Br J Oral Surg* 1971;9: 8-10.

OPMDcare

Formación de profesionales sanitarios