

Leucoplasia bucal, lesión potencialmente Maligna para el cáncer de cabeza y cuello

Oral leukoplakia, potentially malignant lesion for head and neck cancer

Est. Dayana Serrano Hernández^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-7923-0711>

Est. Rosario Riverón Pupo¹ <https://orcid.org/0000-0002-8301-9449>

Est. Claudia María Peña Leyva¹ <https://orcid.org/0000-0001-8032-1573>

Esp. Beatriz Laplace Pérez² <https://orcid.org/0000-0003-0347-4394>

MSc. Yirina Páez González³ <https://orcid.org/0000-0002-5251-9547>

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Cuba

² Clínica Estomatológica Docente Dr. Mario Pozo Ochoa. Holguín, Cuba

³ Policlínico Universitario Alcides Pino Bermúdez. Holguín, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: dayaserra@infomed.sld.cu

RESUMEN

Se realizó una revisión bibliográfica acerca de la leucoplasia bucal, como lesión potencialmente maligna para el cáncer de cabeza y cuello; se consultaron bases de datos como Scielo, Hinari y PubMed, se citaron 30 fuentes, entre libros, artículos científicos, revistas y trabajos publicados en periódicos. Con esta investigación se persiguió el objetivo de sintetizar información actualizada sobre el tema y se pudo constatar que esta lesión de la mucosa bucal posee un potencial de transformación maligna, por lo que se clasifica como una lesión precancerosa, que puede afectar tanto a hombres como mujeres y está determinada por diversos factores etiológicos, como el tabaco.

Palabras clave: leucoplasia bucal, lesiones premalignas, displasia.

ABSTRACT

A literature review on oral leukoplakia as a potentially malignant lesion for head and neck cancer was conducted; databases such as Scielo, Hinari and PubMed were consulted; 30 sources were cited, including books, scientific articles, magazines and newspaper articles.

The aim of this research was to synthesize updated information on the subject, and it was found that this lesion of the oral mucosa has a potential for malignant transformation; so it is classified as a precancerous lesion, which can affect both men and women, determined by various etiological factors like tobacco.

Keywords: oral leukoplakia, pre-malignant lesions, dysplasia

Recibido: 18/07/2019.

Aprobado: 07/02/2020.

Introducción

La prevención del cáncer de cabeza y cuello requiere de diversas acciones, entre las cuales puede ser clave el estudio de las lesiones bucales potencialmente malignas, que por orden de frecuencia son: leucoplasia bucal (LB), eritroplasia bucal y paladar del fumador invertido.^(1,2)

El término leucoplasia fue utilizado por primera vez por E. Schwimmer, a finales del siglo XIX, y procede de las palabras griegas “leuco”, que significa blanco, y “plakos”, que significa placa. A lo largo de los años este ha ido evolucionando y ha adquirido diversas denominaciones.⁽²⁾

En 1978, la Organización Mundial de la Salud (OMS) pretendió consensuar la terminología utilizada hasta el momento, y precisó su definición como una mancha blanca que no puede caracterizarse como otra entidad clínica ni patológica.⁽³⁾

La leucoplasia oral como lesión precancerosa fue definida en Uppsala, en 1994, por un grupo de expertos en patología oral, como una lesión predominantemente blanca de la mucosa oral que no puede ser caracterizada como ninguna otra lesión, ni clínica ni histopatológicamente y que tiene tendencia a la transformación maligna.⁽⁴⁾

El hecho de que algunos carcinomas escamosos aparezcan junto a lesiones leucoplásicas y leucoplasias orales hayan sufrido con el paso del tiempo una transformación hacia lesiones cancerosas, es razón suficiente para considerar a la leucoplasia oral como una lesión premaligna.⁽⁴⁾

En el taller coordinado por el Centro de Colaboración para el Cáncer y Precáncer de la Cavity Bucal de la Organización Mundial de la Salud (OMS), celebrado en Londres en el año 2005, se definió a la LB como una placa blanca de riesgo dudoso que excluye otras enfermedades o trastornos que no tienen riesgo para el cáncer.^(4,5)

En Warnakulasuriya en el 2007 se expuso lo siguiente: placas blancas de riesgo cuestionable, que, habiendo excluido (otras) enfermedades conocidas o alteraciones, no suponen un aumento del riesgo de cáncer.⁽⁵⁾

Desde el punto de vista clínico las leucoplasias se subdividen en homogéneas y no homogéneas; sin embargo, en Cuba la nomenclatura más utilizada es la de Santana Garay, que las clasificó en queratosis difusa, focal y leucoplasia, a la que posteriormente se le agregó la leucoplasia maculosa bucal (LMB), debido a que esta última variedad constituyó la lesión paradigmática de una dinámica agresiva, que de una simple queratosis difusa culminó en un carcinoma epidermoide bucal (CEB). Aproximadamente entre el 15,8 % al 48,0 % de los CEB se han asociado a lesiones leucoplásicas en el momento de su diagnóstico.⁽⁶⁾

La leucoplasia es una enfermedad que se caracteriza por la presencia de placas blanquecinas en las mucosas que no desaparecen al lavarse. Una leucoplasia se origina, entre otras cosas, por la inflamación de la capa superior de la mucosa. En una leucoplasia existe un elevado riesgo de que esta alteración producida en la mucosa dé paso a una lesión maligna, el denominado carcinoma espinocelular.⁽⁶⁾

Las manchas típicas de una leucoplasia suelen aparecer principalmente en la cavidad bucal, especialmente en la mucosa de la mejilla, la lengua, el paladar y el suelo de la boca o los labios. El término médico para esta forma de leucoplasia es leucoplasia oral. Pero una leucoplasia también puede desarrollarse en otras zonas del cuerpo, por ejemplo, en la mucosa anal. En este caso, los facultativos prefieren hablar de una NIPA, es decir, neoplastia intraepitelial perianal.⁽⁵⁾

En la práctica médica la leucoplasia de la mucosa bucal es la más importante. Las causas que originan una leucoplasia oral son especialmente las irritaciones provocadas por aparatos mecánicos permanentes, como puede ser el caso de prótesis dentales mal colocadas y un consumo de nicotina crónico.

Si no existen causas desencadenantes, estaremos hablando de la denominada leucoplasia idiopática. Por lo general, una leucoplasia no causa molestias, por lo que suele descubrirla el médico de familia o el estomatólogo de forma casual. ⁽³⁾

Sin embargo, existen formas de la enfermedad que sí causan dolores o escozores y se caracterizan por su superficie verrugosa. Estas leucoplasias verrugosas entrañan un gran riesgo de degenerar en un tumor maligno. ⁽⁴⁾

Microscópicamente se observaron diferentes alteraciones histológicas como desarrollo de un proceso de queratinización, que es su rasgo esencial, pues le da su aspecto clínico blanco, los cambios en el grosor epitelial, las ulceraciones en el epitelio de la mucosa y la presencia de displasia epitelial, así como los cambios celulares en el tejido conjuntivo subyacente. La transformación maligna de la leucoplasia oscila, según los estudios revisados, desde 0,13% a 17,0%, ya que depende de varios factores fundamentales, como la presencia y la severidad de la displasia epitelial. ⁽⁷⁾

El médico puede reconocer fácilmente una leucoplasia examinando y palpando la alteración de la mucosa. Para poder diagnosticar y diferenciar la leucoplasia de otras enfermedades (por ejemplo, de un lupus eritematoso), el médico puede extraer muestras del tejido de la mucosa para examinarlas en el microscopio. Si la enfermedad no desaparece por sí misma en el plazo de unas semanas, una vez eliminada la causa desencadenante de la leucoplasia, entonces el médico practicará una pequeña operación para extirpar la mucosa afectada. Debido a la frecuente formación de nuevas leucoplasias, es conveniente realizar controles posteriores regulares. ⁽⁷⁾

Existe una gran variabilidad en los reportes encontrados, dada por la valoración subjetiva de los diferentes examinadores en relación con su presencia, severidad y significado.

El hecho de que algunos carcinomas escamosos aparezcan junto a lesiones leucoplásicas y leucoplasias orales hayan sufrido con el paso del tiempo una transformación hacia lesiones cancerosas, es razón suficiente para considerar a la leucoplasia oral como una lesión premaligna. Se plantea que el índice de transformación maligna en la displasia ligera, moderada y severa va desde el 3,0%, 4,0% y 43,0%, respectivamente. ⁽⁸⁾

En este trabajo, se propone la búsqueda de información relacionada con la leucoplasia bucal, basado en criterios clínicos y un diagnóstico definitivo para el que se requiere la eliminación de los factores etiológicos y, ante lesiones persistentes, el examen histopatológico. La importancia de estas lesiones radica en su capacidad de transformación en un carcinoma oral. ⁽⁸⁾

Problema Científico: Insuficiente investigación en la Atención Primaria de Salud sobre la aparición y evolución de la Leucoplasia asociada a la aparición del cáncer de cabeza y cuello.

Objetivo

Sintetizar información actualizada acerca de la leucoplasia bucal como lesión potencialmente maligna y su implicación como lesión precancerosa.

Desarrollo

Epidemiología

La incidencia de la leucoplasia oral ha sido evaluada longitudinalmente por estudios realizados en India y Japón. Esta incidencia está condicionada por la edad, el sexo y el hábito tabáquico de los sujetos. De esta forma, en India se encontraron incidencias anuales de 5,2/1000-30/1000 en varones fumadores, de 0,6/ 1000-5,8/1000 en varones no fumadores, y de 0,2/ 1000-1,3/1000 en mujeres, independientemente de su hábito tabáquico. En Japón, a pesar de tener hábitos muy diferentes a los existentes en India, la incidencia anual se mostró muy parecida a la observada en India: 4,1/1000 entre hombres y 0,7/1000 entre mujeres. ⁽³⁾

En cuanto a los datos de prevalencia de leucoplasia oral, referida a los casos identificados en una población en un momento determinado, existe un acuerdo mundial en cuanto a las cifras. Estos datos oscilan entre 1%-5%, en dependencia del país estudio, población, tipo de hábito tabáquico y de la definición clínica de leucoplasia utilizada. ⁽³⁾

En una revisión sistemática de 2003, Petti y cols. agruparon datos de 17 países en los que se realizaron estudios de prevalencia entre 1986-2002. A pesar de la gran heterogeneidad de los estudios, las técnicas estadísticas utilizadas arrojaron una prevalencia mundial unificada del 2,6%.⁽⁴⁾

En los países desarrollados la leucoplasia parece afectar a individuos entre la cuarta y séptima décadas de la vida. En países en desarrollo, la aparición de este tipo de lesiones se adelanta entre 5-10 años.⁽⁴⁾

La distribución por sexos varía según la diferente distribución del hábito tabáquico, aunque puede unificarse en un 3:1, más frecuentemente en hombres que en mujeres. La localización oral en la que se presenta la leucoplasia también tiene relación con el tipo de hábito tabáquico. Estudios realizados en India han mostrado que, en sujetos fumadores, en el 85% de los casos las lesiones aparecen en mucosa vestibular o comisuras bucales. Sin embargo, cuando se analizan los datos de los sujetos que tienen hábito de fumar invertido, la localización preferente pasa a ser el paladar, que engloba el 70% de las lesiones.⁽⁵⁾

En estudios de países desarrollados, las localizaciones más habituales son la mucosa vestibular y las comisuras orales, que engloban el 90% de todas las leucoplasias orales.⁽⁶⁾

Etiología

Tabaco

El tabaco es un potente carcinógeno reconocido como el factor de riesgo más importante para el desarrollo de carcinomas de cabeza y cuello. Actualmente se admite que el consumo del tabaco es el factor predisponente más común relacionado con la producción de leucoplasias orales, aunque una pequeña proporción de ellas no se asocian con esta causa.⁽⁷⁾

En los países en desarrollo, el consumo de tabaco y de la nuez de areca, juntos o combinados, son los principales responsables de la mayoría de las leucoplasias orales, tanto que el estudio longitudinal de 10 años de Gupta y Cols., realizado en India, concluía que, de no existir el consumo de tabaco en la población/estudio, la leucoplasia sería prácticamente inexistente.⁽²⁾

En los países desarrollados, la importancia del tabaco en la aparición de leucoplasias orales es también muy importante, al observar cómo los grandes fumadores tienen hasta 7 veces más riesgo de tener leucoplasia oral que los no fumadores.⁽⁸⁾

La importancia del tabaco en la etiología de la leucoplasia oral se ve confirmada por la mejoría y en muchos casos la desaparición de las lesiones con el cese del hábito tabáquico. En general, según estudios realizados en Dinamarca y Estados Unidos, entre el 50% y el 78% de las lesiones desaparecen tras 12 meses del cese del hábito de fumar. ^(9,10)

Otras formas de consumo, como el fumar con lacandela para adentro, usual en comunidades aisladas de la India, el Caribe y Sudamérica, se vincula con una elevada incidencia de leucoplasia y cáncer en el paladar. En este tipo de consumo hay que considerar el efecto térmico como un cofactor importante. ⁽⁹⁾

Alcohol

La importancia del consumo de alcohol en la etiología de la leucoplasia oral es controvertida, si bien, en muchos casos no puede estudiarse de forma independiente al consumo de tabaco, pero parece tener un efecto sinérgico con este; no hay estudios realizados en pacientes que suprimen el hábito, pero si se estudia la existencia de riesgo de lesiones premalignas, como en el estudio de Maserejian y cols. en 2006, que considera que el alcohol aumenta el riesgo, independientemente del tipo de bebida y del patrón de consumo. ⁽⁷⁾

Cándida albicans

La implicación de especies de Cándida en la etiología o en la progresión de la leucoplasia es controvertida. Diversos tipos de Cándida productores de nitrosaminas se han aislado en leucoplasias clínicamente heterogéneas con displasia histológica. La erradicación de esta micosis superficial no conlleva la resolución de la lesión. Sin embargo, la eliminación de la Cándida sí provoca la transformación de la variante heterogénea de alto riesgo de la leucoplasia en la forma homogénea de bajo riesgo. Por ello, se considera a esta sobreinfección fúngica como un factor prooncogénico relevante. ⁽¹¹⁾

Virus del papiloma humano (VPH)

La posible implicación del VPH en la etiología y en el potencial de transformación maligna de las lesiones orales premalignas ha sido estudiada extensamente, dada la gran importancia de este agente en el cáncer ginecológico. Sin embargo, es debatida la implicación como agente etiológico en el desarrollo de la leucoplasia o como una simple sobreinfección. ⁽¹¹⁾

El virus del papiloma humano es un virus de unos 55nm aproximadamente, pertenece a la familia del papilomaviridae y consiste en un genoma de ADN de doble hebra circular cerrado. Existe una asociación bien establecida entre la infección por VPH16 y 18 y el desarrollo de carcinoma escamoso de cérvix. Sin embargo, existe controversia en la existencia de asociación en la región oral. ⁽¹¹⁾

En una revisión de la literatura de Syrjänen y Syrjänen, antes de 1998, se estudió la presencia del virus del papiloma humano en 890 personas con leucoplasia oral, de las cuales el 25,4% presentaban positivo en el virus del papiloma humano. Szarka y cols. en 2009, detectaron que el virus del papiloma humano era más frecuente en pacientes con leucoplasia que en los controles. ⁽¹¹⁾

También detectaron que la prevalencia se incrementaba gradualmente con el ampliación de la severidad de la lesión: 32,8% en el liquen plano oral, 40,9% en leucoplasias y 47,7% en carcinoma de células escamosas. ⁽¹¹⁾

En 2000, Syrjänen y Syrjänen evaluaron tan solo 11 eritroleucoplasia y determinaron que el 54,5% de los pacientes presentaron VPH 16 positivo. Hay conflictos en la presencia VPH en la leucoplasia verrucosa, Van der Waal y Reichart (2008) y Mete y cols. en 2010 revelan que existe un marcado riesgo de esta forma de leucoplasia, en contraposición con los estudios de Palefsky y cols. en 1995 y Bagán y cols 2007. ⁽¹¹⁾

En el mismo estudio de Syrjänen y Syrjänen de 2000, citado anteriormente, en lo que se refiere a la leucoplasia verrucosa apuntan que el 26,5% de los 215 pacientes con la lesión presentaban el VPH. ⁽¹¹⁾

Virus Epstein-Barr

La leucoplasia vellosa está más asociada a la presencia del virus del Epstein-Barr que a la leucoplasia oral y la mucosa sana, como se demuestra en el estudio realizado en 2012 por Salehi y cols. en el que el 83% de leucoplasia vellosa, el 44% de la leucoplasia homogénea y el 20% de la mucosa sana eran Epstein-Barr positivo. En este estudio no existen diferencias estadísticamente significativas entre la leucoplasia oral y la mucosa oral sana. Se ha detectado su presencia en pacientes con carcinoma de células escamosas, en leucoplasias y en mucosa oral sana, pero no se ha podido considerar un factor etiológico (Kis y cols. 2009). ⁽¹¹⁾

Dietéticos

El papel de la dieta en la incidencia de precáncer y cáncer ha sido también estudiado y se ha hallado que algunos micronutrientes, como las vitaminas A, C, E y los carotenoides pueden disminuir la incidencia de cáncer epitelial. Este efecto de protección se atribuye a sus actividades antioxidantes, al reducir las reacciones de radicales libres que pueden ocasionar mutaciones en el ADN, cambios en los lípidos de las membranas celulares y en las actividades enzimáticas. ^(12,13)

La Vitamina A, como protectora de las mucosas, en situaciones de carencia o disminución, puede provocar una hiperqueratinización de los epitelios cornificados, lo que ha sugerido una posible causa de leucoplasia. El consumo de más de dos porciones de frutas y verduras ricas en β -caroteno, precursor de la vitamina A, reduce significativamente el riesgo de padecer una alteración potencialmente maligna. ⁽¹²⁾

Anemia

La anemia ferropénica, que constituye parte del Síndrome de Plummer-Vinson, caracterizado por disfagia, coiloniquia e hiperproteïnemia, presenta a nivel oral queilitis angular, atrofia papilar lingual y leucoplasia. La anemia perniciosa también predispone a la leucoplasia y al cáncer. ⁽¹⁴⁾

Niveles de lípidos

En los últimos años se ha buscado relacionar enfermedades locales con signos sistémicos. Fluidos corporales como la saliva, sangre y orina se utilizan para un diagnóstico precoz, prever el pronóstico y el seguimiento de enfermedades. Una analítica sanguínea nos puede ser de mucha utilidad, además de ser de fácil obtención, económica y repetible. ⁽¹⁴⁾

Los lípidos son biomoléculas esenciales para el mantenimiento de diversas funciones biológicas, incluyendo la estabilización de la hélice del ácido desoxirribonucleico, el crecimiento y la división celular, tanto en tejidos normales como malignos. ⁽¹⁴⁾

La variación de los niveles de colesterol, triglicéridos en sangre, ha sido ampliamente estudiada en el diagnóstico y el tratamiento de diversas enfermedades. Un aumento en el nivel de colesterol es un factor de riesgo en enfermedades cardiovasculares y, por otra parte, la disminución se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer. ⁽¹⁴⁾

Los lípidos se sabe que juega un papel crucial del desarrollo y progresión del tumor o lesión precancerosa. La proliferación de células malignas requiere un suministro constante de lípidos para la biogénesis de la membrana. Además, las células cancerosas requieren mayores cantidades de lípidos para mejorar la señalización y la resistencia contra la apoptosis. ⁽¹⁵⁾

Por tanto, es plausible que las lipoproteínas desempeñan un papel fundamental en la progresión del cáncer a través de suministro de lípidos a las células y tumores malignos. Ya en 1969 Sugar y cols. comentan en su estudio que la hipercolesterolemia puede ser un factor predisponente en la leucoplasia oral. ⁽¹⁵⁾

Es el caso de las lesiones premalignas como la leucoplasia, recientes estudios han evidenciado que está relacionada con alteración de los lípidos en sangre. ⁽¹⁵⁾

Diabetes Mellitus:

El epitelio bucal proporciona una barrera protectora natural a los agentes carcinógenos. En los pacientes diabéticos, se produce una atrofia progresiva de la mucosa oral debido a una disminución de la tasa de excreción de saliva, aumentando la posibilidad de lesiones. En teoría, la pérdida de la barrera protectora natural puede aumentar la permeabilidad de la mucosa oral a agentes carcinógenos. Sin embargo, esta hipótesis debe ser correlacionada con los estudios epidemiológicos, muchos estudios sugieren una tendencia en aumento de la prevalencia de las lesiones premalignas, como la leucoplasia, en pacientes diabéticos.

Esto nos indica Albrecht y cols en su estudio de 1992, la prevalencia de la leucoplasia oral fue mayor entre los pacientes diabéticos (86,2%) en comparación con el grupo control (2,2%). ⁽¹⁶⁾

Dietrich y cols en 2004 nos dice que las personas con diabetes tienen un riesgo más de dos veces superior de sufrir leucoplasia oral. Según Ujpal y cols. en 2004, las personas con diabetes tienen una prevalencia del 8% de presentar lesiones precancerosas frente al 3,2% del grupo control. ⁽¹⁶⁾

Se ha sugerido que el pobre control de la diabetes se asocia con un mayor riesgo de cáncer debido al daño oxidativo del ADN. El aumento del daño oxidativo puede ser debido a la generación de radicales superóxido por los monocitos a través de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH).⁽¹⁶⁾

El superóxido puede sufrir ya sea enzimática o no enzimática dismutación para generar peróxido de hidrógeno en la presencia de metales de transición, tales como Fe y Cu, por lo tanto, estas sustancias pueden contribuir a la generación de radicales hidroxilo altamente reactivos que causan daño a las células. Por lo tanto, las personas con diabetes no controlada se encuentran en mayor riesgo de desarrollar cáncer oral (Dandona y cols 1996).⁽¹⁶⁾

Hay numerosos estudios que exponen que en la población en general los hombres son más propensos a sufrir lesiones premalignas y cáncer oral, pero entre las personas con diabetes son más frecuentes en las mujeres (Dikshit y cols 2006, Ujpal y cols 2004).⁽¹⁶⁾

Se ha sugerido que las mujeres podrían tener un control metabólico más pobre con más daño oxidativo al ADN. En cuanto a pacientes con diabetes tipo I y tipo II no hay una determinación clara de cuál tiene mayor prevalencia, hay estudios que dicen que los pacientes con diabetes tipo I presentan mayor prevalencia de leucoplasia y liquen plano oral (Albrecht y cols, 1992).

Sin embargo, otros estudios más recientes determinan que es el diabético tipo II el que presenta en mayor número lesiones precancerosas y más malignización (Ujpal y cols 2004) pero ninguno aporta diagnóstico histopatológico definitivo.⁽¹⁶⁾

Existen algunos casos en que la etiología de la leucoplasia es desconocida. Estos casos suponen entre un 4.2% y un 26% y se conocen como leucoplasias idiopáticas.⁽¹⁶⁾

Variedades clínicas

Existen dos tipos fundamentales de leucoplasias: las homogéneas y las no homogéneas, que se subdividen a su vez en eritroleucoplasias, nodulares y exofíticas.⁽¹⁷⁾

La leucoplasia homogénea es una lesión predominantemente blanca de la mucosa oral, uniformemente plana, con una fina apariencia que puede presentar grietas o hendiduras poco profundas y de consistencia no indurada; suelen ser asintomáticas, el paciente a lo sumo suele referir rugosidad. El descubrimiento suele ser casual, por lo que el tiempo de evolución de la lesión en muchos casos es incierto.⁽¹⁷⁾

Por el contrario, una leucoplasia no homogénea es una lesión predominantemente blanca o roja (eritroleucoplasia) con una superficie irregular, nodular o exofítica.⁽¹⁷⁾

Especial atención merece la leucoplasia verrucosa proliferativa. Se describió por primera vez en 1985 y se ha definido como una lesión predominantemente blanca exofítica, verrucosa, persistente, multifocal, clínicamente agresiva, resistente al tratamiento, y con gran potencial de malignización.⁽¹⁷⁾

Suele darse en sujetos de edad avanzada. Se desconoce la causa de este tipo de leucoplasia, aunque esta forma clínica es la más asociada al virus del papiloma humano. En muchas ocasiones es clínicamente indistinguible de un carcinoma verrucoso.⁽¹⁷⁾

Histopatología

La leucoplasia puede presentar un patrón histopatológico variable, desde una hiperqueratosis sin displasia epitelial, hasta una displasia severa con fenómenos de atrofia o hiperplasia epitelial.⁽¹⁸⁾

Atendiendo a la presencia de displasia como dato fundamental, clásicamente se han distinguido dos tipos de leucoplasia: las displásicas y las no displásicas. Las leucoplasias con displasia suelen corresponderse con las formas clínicas no homogéneas y pueden estar sobreinfectadas por *Candida albicans*.⁽¹⁸⁾

Por definición, el término de displasia hace referencia al crecimiento desordenado del epitelio.⁽¹⁸⁾

El porcentaje de leucoplasias con displasia varía en gran manera en la literatura científica. Las leucoplasias con displasia pueden suponer entre el 6-23%.⁽¹⁹⁾

Topografía

La localización más frecuente de la leucoplasia es la mucosa retrocomisural y luego la mucosa yugal. Otras localizaciones frecuentes son el paladar duro, los rebordes alveolares desdentados, sobre todo en la zona molar de los inferiores, la lengua y el labio, particularmente el inferior. La encía, el paladar blando, la cara ventral de la lengua y el suelo de la boca son localizaciones menos frecuentes. En un porcentaje importante de casos pueden ser bilaterales.^(20,21)

Se han considerado como zonas de alto riesgo al suelo de la boca, la cara ventrolateral de la lengua y el paladar blando, al ser las áreas de mayor incidencia para el Carcinoma Oral de Células Escamosas (COCE) y con una mayor exposición a los agentes carcinogénicos. En este sentido, los estudios han señalado un mayor potencial de malignización en las leucoplasias localizadas en estas áreas (Kramer, 1978).⁽²⁰⁾

Sin embargo, otros estudios han relacionado a las leucoplasias localizadas en el suelo de la boca con el tabaco, pero no han encontrado una mayor tasa de transformación (Schepman et al. 1998). Igualmente, en un estudio reciente, se encontró que el potencial de malignización fue independiente de la localización de la leucoplasia (Holmstrup et al. 2006).^(21,22)

Diagnóstico

La interpretación del término leucoplasia es estrictamente clínica (sin connotaciones histológicas) y su diagnóstico se realiza respetando esta premisa: Se empieza por establecer una aproximación diagnóstica (diagnóstico provisional), basada en las características morfológicas de la lesión (lesión elemental, localización, extensión, sintomatología acompañante, etc.).⁽²³⁾

El diagnóstico definitivo se obtendrá después de establecer unas pautas de comportamiento que conllevan la identificación y eliminación de los posibles factores etiológicos (traumáticos, micóticos, etc.) y en el control evolutivo de la lesión. En el caso de persistir esta, pasado un período de 2-4 semanas, tras el cese de los posibles factores etiológicos, se hará necesario el estudio histopatológico.⁽²³⁾

Es preciso realizar un hemograma y una bioquímica sanguínea para detectar posibles estados sistémicos asociados, principalmente una anemia sideropénica. En algunos casos puede estar indicado el practicar una serología luética.⁽²³⁾

En las lesiones pequeñas se recomienda realizar una biopsia excisional, mientras que en las más extensas se recomienda la incisional.⁽²³⁾

Estas últimas requerirán la toma de varias muestras simultáneas, en las que se deberán incluir tanto áreas clínicamente sospechosas (áreas rojas, ulceradas, dolorosas o induradas), como aquellas de apariencia benigna, debido a que en ocasiones no hay correlación entre las alteraciones histológicas y la apariencia de benignidad clínica de la lesión.⁽²⁴⁾

La técnica quirúrgica y la fijación de la muestra son fundamentales para asegurar una lectura microscópica óptima. La citología y la coloración con azul de toluidina tienen un interés limitado. La citología fue utilizada en el pasado, pero teniendo en cuenta las dificultades que se presentan para establecer un diagnóstico con una muestra que carece de información sobre las modificaciones epiteliales profundas, la citología no debe ser utilizada en el diagnóstico de las leucoplasias.⁽²²⁾

La coloración vital con azul de toluidina, que permite detectar zonas epiteliales displásicas, posee una baja especificidad; únicamente puede ser útil en la orientación de la biopsia o en el seguimiento de lesiones extensas que no son subsidiarias más que de un control por biopsias de repetición.⁽²³⁾

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial debe realizarse con las siguientes entidades:

— Candidiasis oral. El primer paso para establecer el diagnóstico diferencial de una lesión blanca en la mucosa bucal es determinar si se puede desprender (como ocurre en la candidiasis pseudomembranosa) o no, mediante el empleo de una gasa, un depresor lingual u otro instrumento atraumático. En otras ocasiones el diagnóstico se realiza mediante cultivo o mediante la tinción de PAS que determinará la presencia de hifas en el epitelio.⁽²⁴⁾

— Liquen plano y lupus eritematoso. Si la lesión se localiza en ambas mucosas yugales, deberá establecerse el diagnóstico diferencial con el liquen plano y el lupus eritematoso. El diagnóstico definitivo se confirmará con la biopsia y el empleo de técnicas histoquímicas de inmunofluorescencia y PAS. En el caso del lupus eritematoso se requerirá además una determinación analítica complementaria.⁽²⁴⁾

— Lesiones traumáticas. Las lesiones traumáticas más frecuentes son la mucosa mordisqueada y la queratosis focal. Se caracterizan por el binomio causa/efecto y porque, una vez eliminada la causa (por ejemplo, superficies dentarias anfractuosas), se evidenciará la mejoría de la lesión. ⁽²⁴⁾

— Lesiones blancas hereditarias. En el nevus blanco esponjoso el antecedente familiar es un aspecto orientador muy importante y que se debe recoger en la anamnesis. Mediante el estudio histopatológico, el hallazgo de un marcado edema en el estrato espinoso confirmará el diagnóstico. ⁽²⁴⁾

— Lupus eritematoso. Las lesiones discoides orales son frecuentes en los individuos con lesiones cutáneas de lupus discoide y en los que padecen lupus eritematoso sistémico, pudiendo en ocasiones ser la primera manifestación de dichos cuadros. Algunas lesiones discoides orales pueden ser muy semejantes a la leucoplasia, si bien suelen tener un mayor componente eritematoso y presentan una característica disposición radial de capilares en la periferia de la placa. ⁽²⁴⁾

Cuando existen, las manifestaciones cutáneas y generales son fundamentales en el diagnóstico.

— Otras lesiones blancas que intervienen en el diagnóstico diferencial son la leucoplasia vellosa, la lengua geográfica, las quemaduras químicas, las verrugas vulgares u otras lesiones papilomatosas blancas de origen viral. ⁽²⁴⁾

Clasificación y estadiaje clínico

Para la clasificación se distinguen dos categorías: el tamaño de la leucoplasia y los resultados histológicos, señalando la presencia o no de displasia epitelial. Con ello se realizó un intento de estadiaje de la leucoplasia oral, en cierto modo similar al del cáncer oral, pero con diferentes matices. ⁽²⁵⁾

Clasificación y sistema de estadiaje de la leucoplasia oral:

L (tamaño de la leucoplasia):

- L1: leucoplasias únicas o múltiples juntas de tamaño < 2 cm.
- L2: leucoplasias únicas o múltiples juntas de tamaño 2-4 cm.
- L3: leucoplasias únicas o múltiples juntas de tamaño \geq 4 cm.
- Lx: tamaño no especificado.

P (patólogo):

- P0: sin displasia epitelial (incluye “quizá displasia epitelial leve”).
- P1: con displasia epitelial (incluye displasia epitelial “leve a moderada”).
- Px: ausencia o presencia de displasia epitelial no especificada en el informe del patólogo.

S (sistema de estadiaje):

OLEP.

- Estadio I: L1P0.
- Estadio II: L2P0.
- Estadio III: L3P0 o L1L2P1.
- Estadio IV: L3P1.

Reglas generales para el sistema de estadiaje de la leucoplasia oral:

- Si existen dudas sobre en qué categoría L o P incluir un determinado caso, se seleccionará la categoría menos avanzada.
- Lo mismo sucederá respecto al sistema de estadiaje.
- En los casos en que existan múltiples biopsias de leucoplasias únicas múltiples se empleará el resultado del patólogo más severo.

Evolución y pronóstico

La evolución de la lesión de leucoplasia oral puede estar marcada por una modificación del aspecto clínico o por una degeneración maligna. Esto hace que la vigilancia clínica e histológica sea indispensable.⁽²⁵⁾

La evolución clínica puede hacerse en el sentido de una regresión o en el de una extensión de la lesión.⁽²⁵⁾

La leucoplasia simple regresa en un buen número de casos. La leucoplasia verrugosa puede tanto extenderse y volverse erosiva como remitir; por último, la leucoplasia erosiva aumenta de tamaño más a menudo que remite. Estas modificaciones tienen una incidencia diferente en función de la localización de la lesión y, sobre todo, en función de la supresión de los factores etiológicos.⁽²⁵⁾

Malignización

La leucoplasia oral está considerada por la OMS como una lesión precancerosa, con dos circunstancias que ratifican esta apreciación. La primera es que en las proximidades de gran número de carcinomas epidermoides se han diagnosticado vestigios de leucoplasias.⁽²⁵⁾

En segundo lugar, se ha podido observar que con el paso del tiempo algunas leucoplasias han malignizado. Además, ambas entidades patológicas comparten cambios morfológicos y citológicos observados en carcinomas in situ y comparten alteraciones cromosómicas, genómicas y moleculares detectadas en cánceres orales invasivos.⁽²⁵⁾

El porcentaje estimado de transformación maligna varía en función del país donde se haya realizado el estudio y de dónde y cómo se haya seleccionado la muestra, bien de un centro hospitalario, bien de una muestra aleatoria. El rango de transformación maligna de la leucoplasia oral oscila, según los estudios, entre el 0,13% y el 17,5%.⁽²⁵⁾

Conclusiones

La leucoplasia es la lesión premaligna más frecuente de la cavidad oral. El tabaco es un potente carcinógeno que constituye el factor predisponente más relacionado con la producción de leucoplasia. La localización más frecuente es la mucosa retrocomisural y la mucosa yugal. El examen histopatológico ocupa un lugar muy importante en el diagnóstico de la leucoplasia.

Referencias Bibliográficas

1. Abdelsalam KE, Hassan IK, Sadig IA. The role of developing breast cancer in alteration of serum lipid profile. J Res Med Sci. 2014[citado 12/02/2019];17(6):562-565. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3634296/>

2. Amarasingue HK, Usgodaarachchi U, Kumaraarachchi M, Johnson NW, Warnakulasuriya S. Diet and risk of oral potentially malignant disorders in rural Sri Lanka. *J Oral Pathol Med.* 2014[citado 12/02/2019];42(9): 656-662. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jop.12067>
3. Artico G, Freitas RS, Santos Filho AM, Benard G, Romiti R, Migliari DA. Prevalence of *Candida* spp., xerostomia, and hyposalivation in oral lichen planus – A controlled study. *Oral Dis* 2015[citado 12/02/2019]; 20(3):36-41. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/odi.12120>
4. Balasundara I, Payne KF, 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 [citado 12/02/2019];43(4): 239-244. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jop.12088>
5. Brito JA, Gomes CC, Guimarães AL, Campos K, Gomez RS. Relationship between micro RNA expression levels and histopathological features of dysplasia in oral leukoplakia. *J Oral Pathol Med.* 2014 [citado 12/02/2019]; 43(3):211-216. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jop.12112>
6. Santana JC. *Prevención y diagnóstico del cáncer bucal.* La Habana: ECIMED; 2002.
7. Brouns E, Baart J, Karagozoglou KH, Aartman I, Bloemena E, Van der Waal I. Malignant transformation of oral leukoplakia in a well-defined cohort of 144 patients. *Oral Dis.* 2014 [citado 12/02/2019];20(3):19-24. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/odi.12095>
8. Brouns ER, Baart JA, Bloemena E, Karagozoglou H, van der Waal I. The relevance of uniform reporting in oral leukoplakia: definition, certainty factor and staging based on experience with 275 patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013[citado 12/02/2019];18(1):19-26. Disponible en: https://www.scienceopen.com/document_file/7cd9b815-c4e1-4515-ac1d-6045e343936a/PubMedCentral/7cd9b815-c4e1-4515-ac1d-6045e343936a.pdf

9. Chandran R, Meer S, Feller L. Oral leukoplakia in a South African sample: a clinicopathological study. *Oral Dis.* 2013 [citado 12/02/2019]; 19(6):592-597. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/23210506>

10. Diajil A, Robinson CM, Sloan P, Thomson PJ. Clinical Outcome Following Oral Potentially Malignant Disorder Treatment: A 100 Patient Cohort Study. *Int J Dent.* 2013 [citado 12/02/2019]; 2013:809248. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3723089/>

11. Fan JH, Wang JB, Qu CX, Zhang YQ, Taylor PR, Abnet CC, et al. Association between oral leukoplakia and upper gastrointestinal cancers: A 28-year follow-up study in the Linxian General Population Trial. *Oral Oncol.* 2014 [citado 12/02/2019]; 50(10):971-975. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1368837514002012>

12. Ganavi BS, Patil S, Rao RS. Evaluation of serum lipids and lipoproteins as prognosticators in Leukoplakia. *J Contemp Dental Pract.* 2014 [citado 12/02/2019]; 15(3):294-299. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/25307809>

13. Ho MW, Risk JM, Woolgar JA, Field EA, Field JK, Steele JC, et al. The clinical determinants of malignant transformation in oral epithelial dysplasia. *Oral Oncol.* 2012 [citado 12/02/2019]; 48(10):969-976. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1368837512001297>

14. Kreppel M, Kreppel B, Drebber U, Wedemayer I, Rothamel D, Zöller J, et al. Podoplanin expression in oral leukoplakia: prognostic value and clinicopathological implications. *Oral Dis.* 2012 [citado 12/02/2019]; 18(7):692-699. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22471854>

15. Kumar P, Augustine J, Urs AB, Arora S, Gupta S, Mohanty VR. Serum lipid profile in oral cancer and leukoplakia: correlation with tobacco abuse and histological grading. *J Cancer Res Ther.* 2012[citado 12/02/2019];8(3):384-388. Disponible en: <http://www.cancerjournal.net/article.asp?issn=0973-1482;year=2012;volume=8;issue=3;spage=384;epage=388;aulast=Kumar>
16. Kuribayashi Y, Tsushima F, Sato M, Morita K, Omura K. Recurrence patterns of oral leukoplakia after curative surgical resection: important factors that predict the risk of recurrence and malignancy. *J Oral Pathol Med.* 2012[citado 12/02/2019];41(9):682-688. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-0714.2012.01167.x>
17. Liu W, Shi LJ, Wu L, Feng JQ, Yang X, Li J, *et al.* Oral cancer development in patients with leukoplakia--clinicopathological factors affecting outcome. *PLoS One.* 2012[citado 12/02/2019];7(4):347-373. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3326047/>
18. Liu YL, Qian HX, Qin L, Zhou XJ, Zhang B, Chen X. Association of serum lipid profile with distant metastasis in breast cancer patients. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2012[citado 12/02/2019];34(2):129-131. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/22780931>
19. Mahesh N, Rahamthullah SA, Naidu GM, Rajesh A, Babu PR, Reddy JM. Alterations of Plasma lipid profile patterns in oral leukoplakia. *J Int Oral Health.* 2014[citado 12/02/2019];6(1):78-84. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3959142/>
20. Gadiwan M, Madhushankari G, Mandana D, Praveen S, Selvamani M, Pradeep D. Nuclear features in different grades of epithelial dysplasia in leukoplakia: A computer assisted microscopic study. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2014[citado 12/02/2019];18(2):194-200. Disponible en: <http://www.jomfp.in/article.asp?issn=0973-029X;year=2014;volume=18;issue=2;spage=194;epage=200;aulast=Gadiwan>

21. Peela JR, Jarari AM, Omer Alsoaeiti S, El Busaifi S, El Awamy H, Srikumar S. The relationship between serum lipids and breast cancer in Libya. *Biochem Anal Biochem*. 2012[citado 12/02/2019];1(6):1-3. Disponible en: <https://www.longdom.org/open-access/the-relationship-between-serum-lipids-and-breast-cancer-in-libya-2161-1009.1000117.pdf>
22. Prakash P, Rath S, Mukherjee M, Malik A, Boruah D, Sahoo NK. Comparative evaluation of the marginal gingival epithelium in smokers and nonsmokers: a histomorphometric and immunohistochemical study. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2014[citado 12/02/2019];34(6):781-786. Disponible en: <http://eds.b.ebscohost.com/abstract?site=eds&scope=site&jrnl=01987569&AN=100007773&h=ckI2nu388t9ppU%2byyyfTk%2fqRV%2bjbeXWJX%2fh2PYYvPv2XazS%2bSwTc25kE2hzS8eiYXABvEXrNYlpdpAG3kR8eg%3d%3d&crl=c&resultLocal=ErrCrNoResults&resultNs=Ehost&crlhashurl=login.aspx%3fdirect%3dtrue%26profile%3dehost%26scope%3dsite%26authtype%3dcrawler%26jrnl%3d01987569%26AN%3d100007773>
23. Rodiles H, Campañón JL, Laza C. *Citohistopatología. Procedimientos básicos*. La Habana: Ciencias Médicas; 2008.
24. Ray JG, Ganguly M, Rao BS, Mukherjee S, Mahato B, Chaudhuri K. Clinico-epidemiological profile of oral potentially malignant and malignant conditions among areca nut, tobacco and alcohol users in Eastern India: A hospital based study. *J Oral Maxillofacial Pathol*. 2016[citado 12/02/2019]; 17(1):45-50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3687188/>
25. Mohammad Reza S, Faezeh K, Houshang N. Comparative evaluation of the presence of Epstein-Barr virus in common leukoplakia, oral hairy leukoplakia and healthy mucosa by polymerase chain reaction (PCR). *J Isfahan Dent School*. 2012[citado 12/02/2019];7(4):402-408. Disponible en: <https://www.sid.ir/en/Journal/ViewPaper.aspx?ID=236629>



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-
No Comercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).