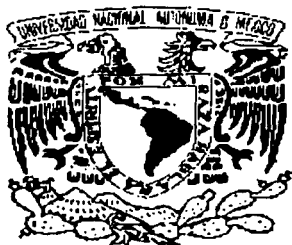


01421
203



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ESTUDIO RETROSPECTIVO DE DISPLASIAS EPITELIALES

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
CIRUJANO DENTISTA PRESENTA:

CARLOS MEJÍA MONTOYA

*Ug Mc
Ext. 10/1/03*

TUTORA: DRA. ELBA ROSA LEYVA HUERTA



MÉXICO D. F. 2003

A



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIAS

A mi esposa Yaraksett, a mi hijito Ramsés y a quien aun no llega a este mundo. Ustedes son el universo en el que me muevo, la luz de cada mañana, el motivo de mi existencia y la razón por la que día con día me supero para ser mejor. Todo lo que hago, por mínimo que sea, está dedicado a ustedes. Los amo . . .

A Papá y Mamá, con amor y cariño para las dos personas que me han visto crecer . . .

A mis hermanos Enrique, Javier, Maribel y José Luis, a mis cuñados Jorge y Maribel, quiero compartir con ustedes la gran felicidad de hoy y siempre . . .

A Felipe Montoya, q.e.p.d.

A todos mis familiares, que siempre han creído y confiado en mí . . .

A mis compañeros, amigos y hermanos del CAFO . . . Mirna Ávila, Mayelli Jiménez, Carlos Vergara, Margarita Aldana, Juan Guzmán, Lilitana Barrón, Sandra Jiménez, Arturo Martínez, Rocio

García, Eduardo Pineda, Salvador Nava, Odeth Santos, Guadalupe Arrazola, Mariana Ramírez, Darío Abarca, Ángel Martell, Mauricio Peña, Ana Camacho, Paola Lira, Jesús Barrón, Mario Nava, Ramón Cortés, Artemisa Jiménez, Gabriela Pineda, Raquel Netzahuatl, César Cópore, Sergio Chanegue, los hermanos Tuercas, Edgar y Beatriz Vocho, Martín Calixto . . . y a todas aquellas personas que con su lucha social han logrado emanar beneficios para nuestro pueblo mexicano . . .

A Martha Hidalgo, Mario Silva, Juan Flores, Leticia Lora, Dalia Rosas, Tito Hernández, Esmeralda Cruz, Patricia Gómez, Mónica Canseco, amigos por siempre . . .

AGRADECIMIENTOS

A Mamá y Papá, por haberme dado la vida, por todos los valores inculcados, porque nunca han escatimado esfuerzo alguno y han dedicado gran parte de su vida pensando en mí y en cada uno de sus hijos, porque todas las riquezas de este mundo no bastarán para pagar lo que han hecho por mí . . . muchas gracias . . .

A la Universidad Nacional Autónoma de México, mi más profundo agradecimiento a quien me ha dado las herramientas necesarias para mi formación personal y profesional, lo que soy ahora en gran parte se lo debo a ella. Alma Mater, la cuota de inscripción la llevamos aquí en el corazón, defenderte es nuestro deber, levantar la mirada para nunca más bajarla tu enseñanza de siempre . . .

A la Dra. Elba Rosa Leyva Huerta, por brindarme la oportunidad de trabajar en su equipo, por todos los conocimientos aportados, por la confianza y paciencia que me ha tenido, pero sobre todo, por la seguridad que me ha transmitido . . .

Al Dr. Arturo Flores Espinoza, por toda la ayuda incondicional que me ha brindado, por su gran amistad . . .

A Tco. por su apoyo en el laboratorio . . .

A Juan Samuel Silva y Margarita Aldana, por su colaboración y gran ayuda para la culminación de este trabajo . . .

A todas aquellas personas que de forma directa o indirectamente, han contribuido en mi formación y en la realización de este trabajo . . . a todos, gracias . . .

ESTUDIO RETROSPECTIVO DE DISPLASIAS EPITELIALES

ÍNDICE

Página

RESUMEN _ _ _ _ _	6
INTRODUCCIÓN _ _ _ _ _	7
ANTECEDENTES_ _ _ _ _	8
Tejido epitelial _ _ _ _ _	8
<i>Renovación celular</i> _ _ _ _ _	9
<i>Clasificación</i> _ _ _ _ _	10
Mucosa bucal_ _ _ _ _	14
<i>Epitelio bucal</i> _ _ _ _ _	15
<i>Patrones de diferenciación</i> _ _ _ _ _	19
<i>División y renovación</i> _ _ _ _ _	20
Queratosis e hiperplasia epitelial _ _ _ _ _	21
Displasia epitelial _ _ _ _ _	23
Queratosis friccional _ _ _ _ _	28
<i>Etiología</i> _ _ _ _ _	29
<i>Características clínicas</i> _ _ _ _ _	29
<i>Diagnóstico</i> _ _ _ _ _	30
<i>Tratamiento</i> _ _ _ _ _	30

	Página
Leucoplasia _ _ _ _ _	31
<i>Clasificación</i> _ _ _ _ _	32
<i>Transformación maligna</i> _ _ _ _ _	33
<i>Factores predisponentes</i> _ _ _ _ _	34
<i>Tipo clínico</i> _ _ _ _ _	38
<i>Características clínicas</i> _ _ _ _ _	38
<i>Diagnóstico</i> _ _ _ _ _	40
<i>Tratamiento</i> _ _ _ _ _	41
Otras lesiones blancas _ _ _ _ _	43
Histopatología de la lesión viral _ _ _ _ _	50
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA _ _ _ _ _	52
JUSTIFICACIÓN _ _ _ _ _	52
HIPÓTESIS _ _ _ _ _	52
HIPÓTESIS NULA _ _ _ _ _	52
OBJETIVO GENERAL _ _ _ _ _	53
OBJETIVOS ESPECÍFICOS _ _ _ _ _	53
MATERIAL Y MÉTODO _ _ _ _ _	53
RESULTADOS _ _ _ _ _	56
DISCUSIÓN _ _ _ _ _	78
CONCLUSIONES _ _ _ _ _	80
BIBLIOGRAFÍA _ _ _ _ _	81

ÍNDICE DE FIGURAS

Página

Figura 1. Clasificación epitelial_ _ _ _ _	11
Figura 2. Cambios celulares individuales en displasia epitelial _ _ _ _	25
Figura 3. Cambios celulares arquitectónicos en displasia epitelial _ _ _	26
Figura 4. Paraqueratosis con tinción de H y E a 100 A _ _ _ _ _	56
Figura 5. Hiperqueratosis con tinción de H y E a 100 A _ _ _ _ _	57
Figura 6. Liquen plano con tinción de H y E a 100, 200 y 400 A _ _ _ _	58
Figura 7. Displasia moderada con tinción de H y E a 100, 200 y 400 A _	60
Figura 8. Displasia leve localizada con tinción de H y E a 100 y 200 A _	63
Figura 9. Liquen plano con tinción de H y E a 200 A _ _ _ _ _	64
Figura 10 Displasia localizada con tinción de H y E a 100, 200 y 400 A _	65
Figura 11. Hiperparaqueratosis con tinción de H y E a 100 y 200 A _ _ _	66
Figura 12. Hiperortoqueratosis con tinción de H y E a 100 A _ _ _ _ _	67
Figura 13. Leucoedema con tinción de H y E a 100 A _ _ _ _ _	67
Figura 14. Hiperortoqueratosis con tinción de H y E a 400 A _ _ _ _ _	68
Figura 15. Lesión viral con tinción de H y E a 100 A _ _ _ _ _	69
Figura 16. Leucoedema con tinción de H y E a 100 A _ _ _ _ _	70
Figura 17. Hiperparaqueratosis con tinción de H y E a 100 A _ _ _ _ _	71

ÍNDICE DE CUADROS

Página

Cuadro 1. Parámetros de displasia epitelial_ _ _ _ _	25
Cuadro 2. Clasificación LCP de la leucoplasia _ _ _ _ _	32
Cuadro 3. Estadios de la leucoplasia en base al LCP_ _ _ _ _	33

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Porcentaje de displasia epitelial _ _ _ _ _	74
Gráfica 2. Porcentaje de mitosis por campo _ _ _ _ _	75
Gráfica 3. Porcentaje histopatológico de las lesiones _ _ _ _ _	77

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Hallazgos histopatológicos de las lesiones _ _ _ _ _	73
---	----

RESUMEN

Histopatológicamente, las lesiones blancas del epitelio bucal presentan una gama de alteraciones celulares; las más leves, se acompañan de grados variables que van desde hiperqueratosis, hiperparaqueratosis o acantosis. Pero cuando estos cambios se intensifican, es posible que puedan culminar en una lesión más severa con algún grado de displasia epitelial.

En el presente estudio, se utilizaron un total de 30 lesiones con diagnóstico clínico de queratosis friccional, las cuales, fueron proporcionadas por el Laboratorio de Patología Clínica y Experimental de la Facultad de Odontología de la U.N.A.M.

El material histológico de los 30 casos, fue teñido con técnica rutinaria de hematoxilina y eosina, y posteriormente se realizaron observaciones al microscopio óptico a 100 y 400 aumentos..

Las muestras se describieron histopatológicamente, y en los casos donde encontramos rasgos de displasia epitelial los clasificamos como leve, moderado y severo.

Los resultados que obtuvimos fueron los siguientes: de las 30 muestras que estudiamos, ocho lesiones presentaron hiperortoqueratosis, en siete casos encontramos hiperparaqueratosis, **cinco fueron displasias**, tres resultaron paraqueratosis y dos presentaron hiperqueratosis, así mismo, observamos dos lesiones con leucoedema, dos liquen plano y un caso presentó lesión viral.

Al obtener los porcentajes de las 30 lesiones que estudiamos, la displasia epitelial correspondió al 16.66% del total de las lesiones, lo que indica que en la queratosis friccional si es posible encontrar cambios displásicos.

INTRODUCCIÓN

El tejido epitelial está presente en todas las superficies y cavidades del cuerpo humano, su función es proteger al tejido conjuntivo de la desecación y el excesivo desgaste mediante cubiertas y revestimientos. El epitelio presenta características y funciones específicas de acuerdo al lugar anatómico en el que se encuentre; en particular, la mucosa bucal está revestida por epitelio escamoso estratificado y dependiendo de la zona se encuentra queratinizado, paraqueratinizado o no queratinizado.

Es muy común encontrar lesiones en el epitelio bucal causadas por irritación mecánica crónica, y en donde el grado de queratinización juega un papel importante. En estas circunstancias y como respuesta al traumatismo, el epitelio modifica su metabolismo e incrementa su grosor para proteger a las estructuras subyacentes. Pero en su intento de protección, el epitelio bucal puede llegar a presentar alteraciones celulares con grados variables de severidad.

La queratosis friccional se presenta en la superficie de la mucosa bucal, es una lesión causada por traumatismo mecánico crónico; el estímulo provoca formación adicional de queratina y hace que clínicamente se observe de color blanco. Cuando la irritación se mantiene por períodos prolongados aparecen cambios celulares en la zona afectada, los cambios más leves se acompañan de acantosis, hiperparaqueratosis e hiperqueratosis. Pero si la lesión persiste durante un lapso prolongado aún después de retirar el estímulo, los cambios celulares van en aumento y pueden llegar a una serie de alteraciones acompañadas de algún grado de displasia epitelial.

La displasia epitelial debe considerarse una lesión de cuidado, ya que este tipo de patología puede desarrollar formas más graves en donde el carcinoma *in situ* es la entidad más leve de los procesos malignos.

ANTECEDENTES

TEJIDO EPITELIAL

Al conjunto de células y productos celulares que tienen una función común se le denomina tejido.¹ A pesar de lo complejo, el cuerpo humano sólo se constituye de cuatro tejidos básicos: epitelial, conjuntivo, muscular y nervioso. Los tejidos no están aislados, unos a otros se unen en proporciones variables para formar los distintos aparatos y sistemas.²

Los epitelios son componentes estructurales que cubren y revisten todas las superficies y cavidades corporales a excepción del cartílago de las cavidades articulares.¹ Están constituidos por células en yuxtaposición, lo que explica su forma poliédrica; así mismo, unas a otras se encuentran adheridas firmemente para formar capas continuas.²⁻⁴

El epitelio crea una barrera entre el medio externo y el tejido conjuntivo subyacente; divide el interior del cuerpo en compartimientos funcionales; forma barreras activas y pasivas que vigilan, controlan y modifican las sustancias que lo atraviesan.^{1-3,5}

Los vasos sanguíneos y linfáticos rara vez penetran en la lámina basal para invadir el epitelio,¹ de manera que el oxígeno y los nutrientes que llegan hasta este sitio son difundidos desde los capilares hasta las células epiteliales más superficiales a través del tejido conjuntivo, de la lámina basal y de las diferentes capas celulares; esta característica hace difícil la existencia de epitelios de gran espesor.^{2, 5} Sin embargo, a pesar de que los epitelios son tejidos avasculares reciben terminaciones nerviosas libres.¹

La función básica del epitelio es proteger al tejido conjuntivo del excesivo desgaste y la desecación por medio de cubiertas y revestimientos, a su vez, las sustancias intercelulares del tejido conjuntivo subyacente, brindan sostén y apoyo al epitelio.²

En el caso de la piel y algunas zonas de la cavidad bucal, la cubierta es gruesa y contiene un último estrato queratinizado que lo protege contra el desgaste. Cuando hay demasiada fricción en una zona, el epitelio incrementa su capa de queratina y forma un callo que protege a las estructuras subyacentes.²⁻⁵

Además de funcionar como barrera de protección, algunas células epiteliales presentan especializaciones que le permiten participar en procesos contráctiles, sensoriales, de secreción, absorción y transporte.²⁻⁴

RENOVACIÓN CELULAR

El epitelio se renueva constantemente mediante mitosis continua de las células basales y reemplazamiento de las superficiales.¹ La velocidad de renovación varía de acuerdo al tipo y grado de especialización epitelial, puede ser rápida como en el revestimiento intestinal (de dos a cinco días), o lenta como en el páncreas (aproximadamente cada 50 días).^{2, 5} La piel renueva sus células cada 28 días aproximadamente.^{2, 3}

El epitelio plano estratificado pierde constantemente células de la superficie; en los de gran espesor, las células basales no están del todo especializadas y sólo se dividen o funcionan como células madres. La proliferación de estos elementos permite que la descendencia se desplace a la superficie, tornándose más especializadas para brindar protección, al mismo tiempo que pierden la capacidad de división al alejarse del estrato basal.¹⁻⁷

Marques-Pereira y Leblond, realizaron un estudio con esófago de rata y descubrieron que en la actividad mitótica no había una regla estricta de lo que ocurría con las dos células hijas, ya que ambas, podían desplazarse hacia la superficie y diferenciarse en células de la capa más externa, podían permanecer en la capa basal para brindar más células madre, o bien, una podía desplazarse y diferenciarse en tanto que la otra serviría como célula madre. El azar definiría la función.⁵

Es por esta razón que el epitelio mantiene un estado estable relacionado con la cantidad de sus células, la descamación y la renovación se realizan con índices similares.

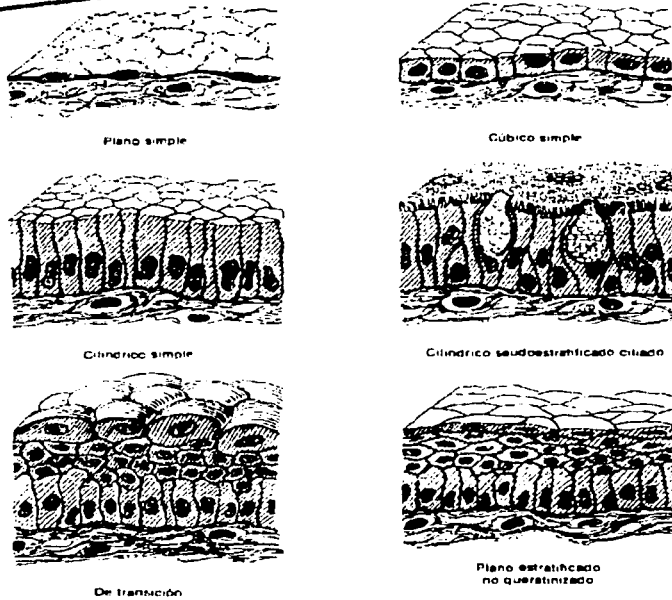
CLASIFICACIÓN

La dimensión y forma de una célula varía desde aplanada hasta prismática, pasando por todas las formas intermedias. Generalmente el límite entre ellas no se observa nítido, es por ello que la forma de los núcleos da indirectamente una idea de la forma celular e indica si están dispuestas en uno o varios estratos. Así, las células que se describen como cúbicas presentan un núcleo esférico, las cilíndricas corresponden a núcleos ovoides, y las identificadas como escamosas tienen el núcleo aplanado.⁴

Para clasificar un epitelio se toman en cuenta dos aspectos: el número de estratos y la forma de sus células superficiales; la combinación de estas dos características define los distintos epitelios del organismo. La **figura 1** muestra algunos tipos de epitelio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 1. Tipos de epitelio



Tomado de Cormack D. H. Histología de Ham.

EPITELIO PLANO SIMPLE. Está formado por una capa de células delgadas y aplanadas que contactan con la lámina basal y la superficie. Algunos ejemplos son el endotelio que cubre los vasos sanguíneos, el mesotelio que cubre las grandes cavidades del cuerpo (pleural, pericárdica y peritoneal), y la capa parietal de los corpúsculos renales.²⁻⁵ El epitelio plano simple funciona como barrera semipermeable entre compartimientos, cavidades o espacios.⁶

EPITELIO CÚBICO SIMPLE. Recibe su nombre por el aspecto cúbico de las células en cortes perpendiculares.⁵ Reviste las paredes de los túbulos renales, forma las paredes de los conductos de algunas glándulas, cubre la superficie libre del ovario y la superficie interna de la cápsula del cristalino. Ayuda a transportar productos de secreción y excreción, regula la concentración de iones y agua en ciertos conductos

salivales especializados (estriados), y en algunos sitios, puede actuar como barrera protectora.⁶

EPITELIO CILÍNDRICO SIMPLE. Capa única de células de forma cilíndrica y cuya superficie puede estar cubierta de microvellosidades o cilios. Reviste el estómago, intestino, recto, útero, entre otros. Participa en procesos de secreción y absorción, propulsión de moco, y con frecuencia actúa como barrera protectora.¹

EPITELIO PSEUDOESTRATIFICADO. Está constituido por una capa de células de forma y altura variable, sus núcleos se disponen en diferentes niveles dando la apariencia de varios estratos. Todas sus células se apoyan en la membrana basal pero no todas llegan a la superficie; las que lo hacen, frecuentemente son ciliadas,^{1, 6} las que no, probablemente son células madres que sirven a las más altas cuando estas últimas son renovadas.¹⁻⁵ Cuando este tipo de epitelio actúa como barrera protectora, moviliza el moco de la superficie y los detritos atrapados mediante los cilios que presenta. Además, reviste las vías respiratorias de mayor diámetro y algunas partes del aparato reproductor masculino.⁶

Los epitelios con más de dos estratos presentan mayor resistencia al desgaste y a la fricción, pero su estructura estratificada los torna inadecuados para la absorción y la secreción. En el epitelio estratificado la forma y altura de las células pueden variar de una a otra capa, pero sólo se utiliza el estrato más superficial para clasificarlo.

EPITELIO CÚBICO ESTRATIFICADO. Este epitelio está formado por dos o tres capas de células cuboidales, no es muy común localizarlo; reviste los conductos de algunas glándulas salivales y sudoríparas en donde funciona como transportador de iones.¹

EPITELIO CILÍNDRICO ESTRATIFICADO. Las células de superficie pueden ser ciliadas. Se presenta en zonas húmedas del cuerpo donde se necesita mayor

protección y absorción de líquido.⁵ Este tipo de epitelio al igual que el anterior, no es muy común encontrarlo. Reviste los conductos mayores de algunas glándulas de gran tamaño, forma la conjuntiva, se presenta en placas aisladas en algunas mucosas y algunas veces recubre la superficie respiratoria de la epiglotis.⁶

EPITELIO DE TRANSICIÓN. Epitelio formado por células globulosas y con la función de acomodarse a la distensión.² Cuando las células más superficiales están distendidas se observan aplanadas, cuando no lo están, se encuentran redondeadas.⁵ Este tipo de epitelio reviste la mayor parte de las vías urinarias (pelvis renal, uréteres, vejiga y porciones proximales de la uretra).⁶

EPITELIO ESCAMOSO ESTRATIFICADO. Se presenta como queratinizado y no queratinizado.

**EPITELIO ESCAMOSO ESTRATIFICADO QUERATINIZADO.* Las células de este tipo de epitelio distribuidas en varios estratos, experimentan metamorfosis de una capa de células vivas que se encuentran en íntima unión a un estrato suprayacente de células no vivas el cual está queratinizado.⁵

La capa queratinizada sometida a un desgaste gradual es sustituida constantemente, las células basales que se desplazan hacia la superficie tienen etapas progresivas de queratinización (cuando se acercan a la última capa mueren y se transforman en queratina).^{1,5} La piel y algunas zonas de la mucosa bucal presentan este tipo de epitelio, su función en estas zonas es servir como barrera especializada contra la fricción, abrasión, infección y pérdida de agua.

**EPITELIO ESCAMOSO ESTRATIFICADO NO QUERATINIZADO.* De estructura similar al anterior pero más delgado. Sus células superficiales no están queratinizadas o se encuentran paraqueratinizadas, conservan sus núcleos y son aplanadas.¹ El epitelio escamoso estratificado no queratinizado también es llamado mucosa o membrana mucosa, el término se emplea para

designar al epitelio y al tejido conjuntivo (lámina propia o corion) que reviste las cavidades húmedas.² Funciona como barrera protectora pero a diferencia del tipo queratinizado, es menos resistente a la pérdida de agua. Se observa en superficies húmedas sometidas a desgaste importante donde no es necesaria la absorción. El líquido utilizado para mantener húmeda la superficie lo proporcionan las glándulas situadas en el tejido conjuntivo subyacente. Algunos ejemplos son la boca, el esófago, la vagina y el conducto anal.^{1,2}

MUCOSA BUCAL

El aparato digestivo presenta un revestimiento húmedo llamado membrana mucosa. En la cavidad bucal se llama mucosa bucal, es continuación de la piel y presenta dos componentes tisulares básicos: epitelio y tejido conjuntivo.⁸⁻¹⁰

La mucosa bucal presenta zonas en donde la lámina propia se une directamente al hueso subyacente, el mucoperiostio. Algunas áreas presentan una tercera capa localizada entre la lámina propia y el músculo o hueso adyacente denominada submucosa; la submucosa está formada por tejido conjuntivo laxo con depósitos de células adiposas y glándulas salivales menores; ⁹⁻¹¹ en este sitio se encuentran grandes nervios y vasos sanguíneos. Muchas regiones de la boca no presentan submucosa y su límite con la lámina propia suele ser confuso.^{9,10}

Las glándulas salivales están presentes en la parte más profunda de la lámina propia y la submucosa. En la mucosa bucal hay glándulas sebáceas en situación heterotópica; en la entrada de la faringe se presentan importantes sitios de tejido linfóide conocidos como amígdalas lingual y palatina; nódulos linfoides más pequeños se encuentran en otras áreas de la mucosa.⁹

La mucosa bucal es protectora mecánica frente a las fuerzas compresivas y de desgaste o fricción; constituye la primera línea de defensa pues actúa como barrera frente a microorganismos y toxinas,^{1, 2, 5} así mismo, interviene en la defensa inmunitaria humoral y celular; dispone de una rica inervación que le proporciona sensibilidad táctil, propioceptiva, dolorosa y de los sabores;¹⁰ el papel de la mucosa bucal en la regulación de la temperatura no es tan significativa debido a la inexistencia de vasos sanguíneos especializados para controlar la transferencia de calor como en el caso de la piel.⁸

La estructura de la mucosa bucal en las diferentes regiones, los patrones de diferenciación y los ritmos de reposición celular hacen que se clasifique en tres categorías: mucosa especializada, masticatoria y de revestimiento.^{8, 9}

EPITELIO BUCAL

La cavidad bucal primitiva se desarrolla por la fusión del estomodeo embrionario con el intestino anterior, posterior a la ruptura de la membrana bucofaríngea a los 26 días de vida intrauterina. De manera que del ectodermo, deriva el epitelio bucal de las zonas del paladar, carrillo y encía; y el endodermo da origen al epitelio de la lengua, epiglotis y faringe.⁸

El epitelio que tapiza la cavidad bucal es de tipo escamoso estratificado y según la zona se encuentra queratinizado, paraqueratinizado o no queratinizado.^{9, 10} Su principal función es proteger a los tejidos más profundos.

El epitelio que tapiza la cavidad bucal es de tipo escamoso estratificado y dependiendo de la zona se encuentra queratinizado, paraqueratinizado o no queratinizado.^{9, 10} Su principal función es proteger a los tejidos subyacentes.

El epitelio bucal actúa como barrera entre el medio interno y externo, pero también presenta células especializadas con función de secreción y absorción. En el caso de la primera, las glándulas situadas por debajo del epitelio y que desembocan por medio de conductos cumplen la función de secreción.⁵ En el caso de la segunda, la permeabilidad de algunas zonas como la región sublingual, permite absorber ciertas sustancias como la nitroglicerina; los sitios con mayor permeabilidad son los no queratinizados, los de menor permeabilidad están queratinizados.¹²

El epitelio bucal está formado por los estratos basal, espinoso, granular y córneo, y a diferencia de la piel no existe el estrato lúcido.

ESTRATO BASAL. Son las células menos diferenciadas porque contienen todos los organelos celulares,^{9, 13} incluyendo a los tonofilamentos; estos últimos son una subclase de filamentos citoplásmicos llamados filamentos de tamaño intermedio. Los tonofilamentos aislados corresponden probablemente a filamentos de alfa-queratina epidérmica (filamentos de prequeratina) y se agrupan en haces electrodensos denominados generalmente tonofibrillas. Por otra parte, las células que abandonan el estrato germinativo atraviesan el epitelio como queratinocitos; al parecer, las células en proceso de maduración producen factores inhibidores que limitan la división celular mediante procesos de retroalimentación negativa. No se conoce exactamente el mecanismo que libera estos inhibidores, pero existen datos que sugieren la participación de factores de crecimiento de tipo polipeptídico que favorecen la proliferación y posiblemente la diferenciación celular. No se sabe cuál es el factor desencadenante pero cuando inicia, modifica las propiedades de adherencia y las células son "expulsadas" del estrato germinativo.^{9, 10, 14}

ESTRATO ESPINOSO. La transición del estrato germinativo al espinoso se caracteriza por la disminución de organelos celulares y la aparición de nuevos tipos de queratina que contribuyen a la formación de tonofibrillas más gruesas y evidentes.^{10, 15} La ligera contracción que se produce en la mayoría de las preparaciones histológicas hace que las células se separen en todos los puntos

donde los desmosomas no las mantienen unidas, lo que da a las células un aspecto espinoso, de ahí su nombre.^{9, 14} La cantidad de desmosomas (hemidesmosomas enfrentados) comparada con el estrato basal, indica que la unión celular es sólida.¹⁴ Las células de la porción superficial del estrato espinoso presentan el queratinosoma derivado probablemente del aparato de Golgi, se ha demostrado que contiene lípidos y enzimas lisosomales.⁹

ESTRATO GRANULAR. Las células son aplanadas, de mayor tamaño y muestran alto grado de maduración en comparación con las anteriores. El citoplasma lo ocupan tonofilamentos, un gran número de pequeñas estructuras denominados gránulos de queratohialina^{9, 10, 15} y el precursor de la filagrina (profilagrina). Los gránulos son vertidos al espacio intercelular, fenómeno que se asocia al desarrollo de una barrera en el epitelio que limita el movimiento de sustancias entre las células.⁹

ESTRATO CÓRNEO. La fase final de maduración de las células epiteliales es su transformación en una estructura acelular,¹⁴ los organelos celulares y los gránulos de queratohialina se desintegran por la activación de enzimas lisosomales. Las células del estrato córneo son aplanadas y se llenan de tonofilamentos densamente agrupados y rodeados de una matriz proteica, la filagrina; ésta mezcla constituye la queratina. Las células del estrato córneo se descaman continuamente y son sustituidas por las inferiores en forma constante. Los desmosomas se debilitan y desaparecen permitiendo la descamación. Su grosor es variable (hasta 20 células). En la capa córnea la involucrina establece enlaces cruzados (gracias a la enzima transglutaminasa) para formar una capa fina, muy resistente, electrodensa y cornificada que se sitúa inmediatamente por encima de la membrana plasmática. El desencadenante de este fenómeno probablemente es la muerte celular y la entrada del ion calcio; en la queratina también se establecen fuertes enlaces cruzados de tipo puente disulfuro que contribuyen a la resistencia mecánica y química de la capa.¹⁰

Por lo tanto, la queratinización es un proceso de diferenciación y no de degradación que consiste en la síntesis de una serie de proteínas que requieren energía y depende de células funcionales.¹³⁻¹⁵

En algunas zonas de la mucosa bucal el estrato córneo puede conservar sus núcleos, estos son pequeños y están contraídos. En tales circunstancias, las células se describen como paraqueratinizadas.¹⁰ La región del paladar blando se caracteriza por presentar epitelio paraqueratinizado.

En las células epiteliales no queratinizadas los tonofilamentos están menos desarrollados, más dispersos, no presentan gránulos de queratohialina y poseen organelos en la capa superficial. Por encima del estrato espinoso, las capas no están definidas de forma clara como en el epitelio queratinizado. Las capas externas suelen recibir el nombre de estrato intermedio y estrato superficial. Los núcleos se conservan en todo el espesor epitelial.^{9, 10}

En el epitelio, además de los queratinocitos, también se encuentran células llamadas no queratinocitos, son sinónimo de células estrelladas y representan casi el 10% de la población celular. El grupo incluye a los melanocitos (productores de pigmento), células de Langerhans (presentadoras de antígenos) y células de Merkel (terminaciones nerviosas para el tacto).^{9, 10, 13, 14} No poseen tonofilamentos ni desmosomas (excepto las de Merkel),¹⁰ y en cortes teñidos con hematoxilina y eosina adoptan el aspecto de núcleos rodeados por un espacio relativamente claro, por lo que también se les denomina células claras.^{9, 10, 14}

En ocasiones podemos observar células leucocitarias en la mucosa bucal. Los leucocitos polimorfonucleares aparecen sólo en presencia de procesos patológicos. Los linfocitos pueden hallarse en condiciones normales. También se han encontrado células cebadas intraepiteliales.⁹

PATRONES DE DIFERENCIACIÓN

Al fenómeno donde las células epiteliales entran en vías de maduración y experimentan una serie de cambios estructurales a medida que se desplazan a través de las sucesivas capas hacia la superficie, se le conoce como patrón de diferenciación. La mucosa bucal presenta dos tipos de diferenciación: la queratinización y la no queratinización.

La célula del epitelio escamoso estratificado queratinizado se denomina queratinocito, el cual, experimenta una diferenciación continua en su camino desde la capa basal hasta la superficie del epitelio. Así, una vez que abandona la membrana basal ya no se divide, pero conserva su capacidad para producir proteínas (tonofilamentos y gránulos de queratohialina). En la capa granular, el aparato productor de energía y las proteínas son degradadas por enzimas y convierten al queratinocito en una célula plana de queratina que posteriormente se descamará en la superficie tisular. El paladar duro y la encía son representativos del patrón de diferenciación de epitelio queratinizado.⁹

Cuando el contenido celular es uniforme y los organelos celulares se hallan ausentes del estrato córneo se dice que se encuentra ortoqueratinizado.

La paraqueratinización suele estar relacionada con una capa granulosa menos marcada, producto de la escasa queratohialina.

DIVISIÓN Y RENOVACIÓN

Para mantener su integridad funcional, la mucosa bucal es renovada constantemente. Las células del tejido conjuntivo poseen en promedio una larga vida, su recambio se da principalmente a través de la degradación y reconstrucción de fibrillas colágenas y otros productos de la matriz del espacio extracelular.⁹ En el

epitelio, la renovación es constante gracias al equilibrio dinámico que presenta su estructura mediante la formación y descamación de células.

Cada región presenta diferente proliferación epitelial; algunas zonas modifican su función y se ajustan a la demanda que se tenga que desempeñar. Si un epitelio está sometido a estrés, posee la capacidad de modificar su metabolismo y engrosar mediante la aceleración de su ritmo de división celular, de esta forma, se hace más apto para resistir los traumatismos.⁹

Comparado con un epitelio no queratinizado, el queratinizado tarda el doble de tiempo en renovarse. El tiempo de renovación del epitelio de la mucosa es de cinco a siete días aproximadamente, lo cual equivale a un ritmo tres o cuatro veces más rápido que en la piel.^{9, 13-15}

El mecanismo que controla el ritmo de recambio celular (división y diferenciación) no es bien conocido; es probable que interactúen concentraciones locales de algún inhibidor de la mitosis producido por las células suprabasales. El ritmo de división celular presenta variaciones diurnas, y consiste en que ocurre con mayor frecuencia durante los períodos de descanso que en los de actividad. La división y renovación también puede ser influida por una serie de factores como el estrés (adrenalina, cortisona) y la inflamación.⁹

QUERATOSIS E HIPERPLASIA EPITELIAL

La hiperplasia es el incremento en el número de células de un tejido u órgano; se presenta en aquellas células que sufren mitosis en la vida posembrionaria. La hiperplasia es una proliferación no neoplásica, difiere del crecimiento neoplásico porque puede controlarse y disminuir cuando se retira el estímulo desencadenante.

No obstante, como proceso proliferativo, constituye un riesgo para iniciar alguna transformación maligna.¹⁶

La hiperplasia puede desarrollarse en el epitelio bucal, los cambios celulares van de acuerdo a la intensidad del estímulo y a la zona en que se presente. Específicamente, cuando aparece relacionada con algún grado de queratinización, se observa una gama de alteraciones que van desde paraqueratosis, hiperqueratosis, hiperortoqueratosis u otro grado de queratinización epitelial. Es preciso entonces, definir algunos términos relacionados con este tipo de alteraciones celulares.

QUERATOSIS. Cuando las escamas se acumulan estratificándose sin desplazamiento, se constituye la denominada queratosis. Se observa como una zona blanca y engrosada. Histológicamente es sinónimo de queratinización y puede presentarse en diversas formas.¹⁷

PARAQUERATOSIS. Es una queratinización anómala que presenta engrosamiento del estrato córneo con retención de núcleos o fragmentos nucleares en la zona afectada.¹⁷⁻²⁰ En la piel se observan escamas o puede presentarse tendencia a la descamación como ocurre con la caspa, lo que indica una alteración. En la mucosa bucal el epitelio paraqueratósico es común en las personas sanas y no indica propiamente la presencia de enfermedad. Si la capa paraqueratósica es demasiado gruesa, el resultado clínico es una opacidad blanca.²⁰

HIPERPARAQUERATOSIS. La paraqueratina difiere de la ortoqueratina por la presencia de núcleos en el estrato superficial y porque la membrana celular no alcanza a fusionarse del todo entre sí, dando como resultado una capa cornea carente de coherencia y homogeneidad.¹⁸⁻²² Las zonas en donde la paraqueratina habitualmente no se encuentra, se le denomina hiperparaqueratosis. No es raro que en la cavidad bucal se observen ortoqueratosis e hiperparaqueratosis en una misma sección histológica.¹⁸

HIPERQUERATOSIS. Es el aumento anormal del espesor de la capa córnea del epitelio.^{17-20, 22} Se debe a una multiplicación excesiva de las células superficiales y a una adherencia anormal entre sí de las células queratinizadas.¹⁷ A pesar de que una capa de queratina de cierto grosor es normal en una zona, en otra área ese mismo grosor puede ser anormal;¹⁸ clínicamente se observa como una zona opaca y blanquecina en la mucosa bucal.²⁰

ORTOQUERATOSIS. Es una cornificación del epitelio cuya estructura es similar a la cornificación de la piel normal. Se acompaña de una capa granulosa y células córneas sin núcleo y sin vida fusionadas entre sí y formando una capa continua y homogénea de ortoqueratina.¹⁷

HIPERORTOQUERATOSIS. Es el engrosamiento de la capa ortoqueratinizada provocada por estímulos como la masticación, la irritación friccional que produce el cepillado dental, algún aparato protésico mal ajustado u otro factor de irritación mecánica.^{18, 21}

QUERATINIZACION INTRAEPITELIAL. La queratinización de las células es cercana a la superficie epitelial. La queratinización intraepitelial se produce prematuramente mientras las células aún se encuentran en el estrato espinoso. A pesar de que este tipo de queratinización se asocia con grados severos de irritación crónica de la mucosa, a menudo puede no ser una causa aparente de ello. Algunos casos pueden presentar atipia (células irregulares que no se ajustan al tipo habitual) en el área afectada. Las alteraciones ocurren en un epitelio que puede tornarse maligno y los cambios son considerados como signos de advertencia.²⁰

DISQUERATOSIS. En sentido estricto, el término se refiere a un simple trastorno en la formación normal de queratina sin llegar a presentar atipia celular, es decir, se presentan combinaciones de hiperqueratosis, paraqueratosis y acantosis.¹⁹ Algunos autores lo utilizan como sinónimo de queratinización intraepitelial.²⁰ En dermatología se hace la distinción entre disqueratosis benigna y maligna (con cambios

displásicos). En odontología el término se emplea generalmente como sinónimo de disqueratosis maligna. Debido a su relativa confusión y a los diferentes significados según el contexto en que se utilice, algunos autores prefieren evitar su empleo.^{19,20}

ACANTOSIS. El grueso de la capa de células espinosas también varía considerablemente entre las diferentes áreas del epitelio de la cavidad bucal. De igual forma, cierto grosor puede ser normal en una zona y anormal en otra. La acantosis se refiere al engrosamiento anormal del estrato espinoso en un lugar determinado, y puede estar o no asociada con hiperqueratosis o hiperparaqueratosis.^{18,20}

DISPLASIA EPITELIAL

La displasia es una lesión que se presenta en una parte o en todo el espesor del epitelio, y en donde las células reemplazadas muestran grados variables de atipia.^{11,23} La displasia es muy común en los epitelios; es un cambio premaligno que se caracteriza por la pérdida de uniformidad de las células individuales así como de su orientación estructural, debido a la proliferación celular desordenada que a menudo es precursora de una neoplasia.^{16,22,24}

Las células displásicas muestran considerable pleomorfismo (variación de tamaño, forma nuclear y celular) y con frecuencia poseen núcleos intensamente teñidos (hipercromáticos) que son anormalmente grandes para el tamaño de las células, las mitosis aparecen con frecuencia en localizaciones anormales del epitelio. En el epitelio escamoso estratificado displásico, las mitosis no están confinadas a las capas basales y pueden aparecer en todos los niveles, incluso en células de superficie.^{16,24}

El desarrollo de un proceso maligno en el epitelio plano estratificado tiene lugar espontáneamente, o bien, se da como un proceso gradual de irritación prolongada en el cual múltiples alteraciones menores individuales de las células y los tejidos culminan en clara malignidad. La combinación de los cambios tisulares observados en la transición gradual hacia la malignidad (pre malignidad) se denomina displasia epitelial.²²

La displasia epitelial cabalga sutilmente con el carcinoma *in situ*. En odontología, el término se emplea para hablar histológicamente de leucoplasia bucal e indica una gama de alteraciones celulares.^{19, 24}

La valoración de la displasia epitelial bucal varía considerablemente entre patólogos. Smith y Pindborg propusieron un sistema de 13 rasgos individuales para evaluar las displasias del epitelio bucal, y que en suma proporcionan un marcador semiobjetivo. Este sistema, a pesar de proporcionar datos muy objetivos de las lesiones, no es muy utilizado por los patólogos.²⁵

Los criterios que con frecuencia se emplean para diagnosticar la displasia epitelial se basan en una serie de 12 parámetros (**cuadro 1 y figuras 2 y 3**), mismos que han sido dictados por la O.M.S. e incluyen alteraciones celulares individuales y arquitectónicas.

Cuadro 1

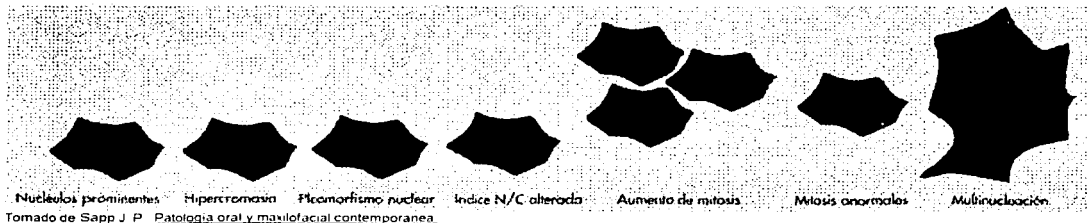
PARÁMETROS DE DISPLASIA EPITELIAL
1. Pérdida de polaridad y desorientación de células basales.
2. Hiperplasia de células basales.
3. Alteraciones en la relación núcleo/citoplasma (índice N/C alterado).
4. Formación de crestas epiteliales bulbosas o en gota.
5. Estratificación epitelial irregular
6. Figuras mitóticas anormales, mitosis en las capas altas del epitelio y número elevado de mitosis.
7. Polimorfismo nuclear y celular (discariosis).
8. Hiperchromatismo nuclear.
9. Nucléolos prominentes.
10. Pérdida de adherencia interceluar.
11. División de núcleos sin división de citoplasma (multinucleación o poiquilocarinosis).
12. Queratinización celular individual o en grupo (perlas epiteliales) en el estrato espinoso.

(*) Cada autor menciona los parámetros en diferente orden.

Tomado de 11, 18, 19, 22, 23, 26-33

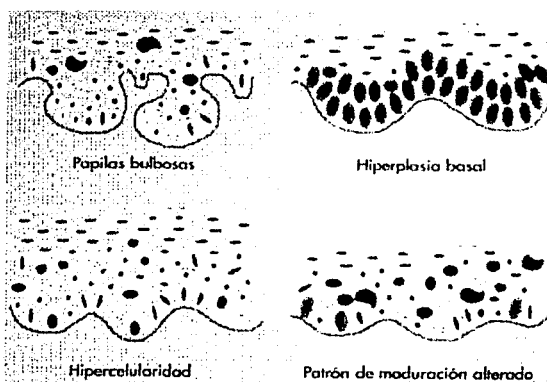
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Fig. 2. Cambios displásicos celulares individuales.



Tomado de Sapp J P Patología oral y maxilofacial contemporánea

Fig. 3. Cambios displásicos celulares arquitectónicos.



Tomado de Sapp J. P. Patología oral y maxilofacial contemporánea

Para diagnosticar que grado de severidad presenta una lesión, en 1990 la O.M.S. mediante su Clasificación Histológica Internacional para Tumores define los grados de displasia epitelial de la siguiente manera:³⁴

Displasia leve. Lesión intraepitelial de leve expansión. Puede observarse actividad mitótica, hiperchromatismo y pleomorfismo nuclear;³⁴ los cambios están confinados al estrato inferior epitelial (hilera basal y parabasal). Al menos dos rasgos displásicos están presentes.^{28, 30, 33} Normalmente la displasia leve no representa peligro para el paciente.¹¹

Displasia moderada. Se debe diagnosticar displasia moderada cuando la lesión intraepitelial presenta proliferación atípica³⁴ y ocupa dos tercios de los estratos inferiores del espesor epitelial (hasta la mitad del estrato espinoso). Se presentan entre dos y cuatro rasgos displásicos.^{28, 30, 33} Cuando aparece este tipo de lesión debe tenerse cuidado ya que representa un signo de advertencia.¹¹

Displasia severa. Es una lesión intraepitelial con proliferación atípica de la zona, abarca más de tres cuartos del espesor epitelial pero no llega a la totalidad.^{33, 34}

Pueden encontrarse cinco o más parámetros de displasia.^{28, 30} La displasia severa indica que se tiene un riesgo considerable para desarrollar una neoplasia.¹¹

Carcinoma *in situ*. También llamado carcinoma intraepitelial, es el estadio más grave de displasia epitelial. Afecta todo el espesor del epitelio pero mantiene intacta la membrana basal.^{22, 33, 34} La displasia y el carcinoma *in situ*, no deben ser considerados entidades separadas.²³ Se diagnostica carcinoma *in situ* cuando un área mayor de lo que podría ser focal comprende varios parámetros de displasia, cuando éstos están presentes en un grado muy intenso o cuando muestran un cambio del exterior al interior, en especial respecto a la hiperplasia basal, comprobando que la lesión no ha progresado hasta el punto de encontrarse con una invasión del tejido conjuntivo. Algunas lesiones intrabucales muestran del exterior al interior epitelial, las características mencionadas para displasia pero no existen signos de engrosamiento epitelial o alteraciones en el proceso de queratinización.¹⁸

Es importante señalar que el grado de displasia epitelial puede aumentar con el tiempo. Este factor varía ampliamente entre individuos, desde meses hasta años. Cuando se suprime el factor inductor, algunas formas leves e incipientes de displasia epitelial revierten y el epitelio vuelve a la normalidad; en otras formas, incluso con control de algún factor responsable la reversión puede no ser posible.

La velocidad de evolución a una forma más grave suele ser lenta; parece dudoso que las formas moderada y severa vuelvan a la normalidad por la simple eliminación del estímulo debido a que la membrana basal está invadida focalmente. Cuando el tejido conjuntivo subyacente es invadido por epitelio displásico, se le considera carcinoma epidermoide.²²

La displasia epitelial bucal es un término usado para describir y marcar cambios histopatológicos crónicos y progresivos en trastornos premalignos de la mucosa.^{28, 29,}
³³ La leucoplasia con displasia tienen mayor tendencia a la malignización que en

aquella en donde no existe displasia,^{35, 36} y éste es el factor más importante de cara al pronóstico. La correlación entre los diversos grados de displasia, la progresión con el tiempo y la influencia de otros cofactores en la transformación de las lesiones, no está aún bien aclarada.³⁶

Las áreas con displasia epitelial a menudo presentan infiltrado inflamatorio crónico en el tejido conjuntivo subyacente, y los linfocitos se extienden hacia la superficie penetrando en las capas más profundas del epitelio displásico. Si la displasia es leve y el infiltrado es intenso, existe la posibilidad de un diagnóstico erróneo. Una displasia epitelial asociada a un infiltrado denso de linfocitos se parece al trastorno mucocutáneo denominado liquen plano.²²

Afortunadamente la existencia de displasia no es común en la leucoplasia bucal. Sin embargo, puede haber displasia en cualquier leucoplasia y cada forma clínica tiene un diferente potencial de transformación maligna.³⁶

QUERATOSIS FRICCIONAL

Con frecuencia, diversos autores erróneamente clasifican a la queratosis friccional bajo el término general de "leucoplasia".

Las manchas blancas de la mucosa bucal en las que se puede determinar la causa, deben clasificarse de la forma correspondiente y no como leucoplasia. Como ejemplos están las relacionadas con la fricción, las "reacciones galvánicas", el mordisqueo de la mejilla y la alteración blanca de los sopladores de vidrio.²⁶

La queratosis friccional es una lesión de color blanca análoga a la callosidad cutánea causada por un estímulo crónico en la superficie de la mucosa bucal,

provocando queratinización del epitelio no queratinizado, y formación adicional de queratina en el queratinizado. La acción hística corresponde a una reacción protectora contra un traumatismo de baja intensidad que se mantiene durante períodos prolongados.^{26, 27, 37}

ETIOLOGÍA

La queratosis friccional en la encía marginal y alveolar de los maxilares dentados, a menudo se debe a un cepillado enérgico; también puede aparecer debajo de una prótesis dental mal ajustada entre el proceso alveolar y la encía queratinizada; lo mismo ocurre en un proceso edéntulo durante la masticación. Los dientes fracturados o perdidos, y el mordisqueo crónico de la mucosa de los carrillos o los labios, ya sea por interferencias, bruxismo o mal posición dentaria, con frecuencia queratiniza la zona afectada.^{27, 38, 39} La etiología de las lesiones por queratosis friccional es evidente y al ser eliminado el estímulo, la lesión desaparece en semanas o meses.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Cuando la mucosa bucal se irrita durante mucho tiempo, se desarrolla una mancha blanca y plana, pero a diferencia de las lesiones blancas que se desarrollan por la acumulación de alimentos, bacterias u hongos, la queratosis friccional no se desprende al ser raspada. El punto irritado aparece blanco porque el estrato epitelial ortoqueratinizado, queratinizado o paraqueratinizado se encuentra engrosado.⁴⁰

La queratosis friccional afecta tanto a hombres como a mujeres, aparece con mayor frecuencia a partir de la cuarta década de vida aunque puede hacerlo antes. La lesión presenta superficie rugosa, ligeramente dura e irregular en sus bordes; es

de color blanco o nacarado, limitada, única o múltiple y puede aparecer en cualquier zona de la mucosa bucal.³⁸

Casi siempre es el resultado de una respuesta de protección normal del epitelio bucal contra traumatismos crónicos. Pero en el proceso de formación de esta cubierta protectora, algunas células llegan a presentar atipia.^{40, 41}

Los aspectos histológicos indican que a nivel epitelial, la mayoría de las queratosis friccionales muestran hiperqueratosis marcada, hiperparaqueratosis y acantosis,³⁸ así mismo, en el tejido conjuntivo se observan pocas células inflamatorias. Por lo tanto, dado que los cambios displásicos en queratosis friccional son inexistentes, resulta difícil que ocurra transformación maligna.^{26, 27}

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la lesión se basa en la historia clínica y en un examen cuidadoso. Si se confirma una causa traumática no es necesaria la biopsia; pero debe advertirse al paciente que suspenda el hábito causal, entonces la lesión desaparece con el tiempo y el diagnóstico clínico se confirma. Lo anterior ayuda a identificar lesiones preexistentes que no se relacionen con traumatismos. Sin embargo, cuando hay duda en la etiología, la lesión no es opaca en su totalidad o presenta áreas de ulceración, induración o enrojecimiento, debe considerarse como una leucoplasia idiopática y la biopsia se realiza.²⁷

TRATAMIENTO

Dado que la queratosis friccional es una lesión reversible, el pronóstico es bueno y el tratamiento consiste en eliminar los factores locales y predisponentes que originan

la lesión. El tratamiento con vitamina A (25 000 UI) se emplea como complemento, ya que la misma, rige la integridad estructural y funcional de las células epiteliales.³⁸

LEUCOPLASIA

En 1851 James Paget estableció el concepto de leucoqueratosis relacionándolo con el hábito de fumar; posteriormente más de 75 conceptos distintos fueron empleados para definir la leucoplasia bucal.²⁸

El término de leucoplasia fue acuñado en 1877 por Ernest Schwimmer a partir de las palabras griegas leuco, blanco y plakos, placa.^{17, 29, 35} Durante muchos años fue sinónimo de displasia epitelial, sobre todo en dermatología, hasta que en 1978 la O.M.S. define a la leucoplasia como una lesión blanca de la mucosa bucal, que no se desprende por raspado y que no se puede confundir con ninguna otra lesión conocida.^{17, 21, 28, 30, 38, 42, 43}

En 1983, se realizó en Suecia el seminario internacional sobre leucoplasia bucal y lesiones relacionadas con el tabaco, en donde se acuerda introducir criterios etiológicos restrictivos en su definición.²⁸ Se definió a la leucoplasia como una placa blanca que no se desprende por raspado, que no se puede confundir clínica ni patológicamente con ninguna otra enfermedad, y no se asocia con agentes químicos o físicos, a excepción del tabaco.^{11, 17, 28, 29, 31, 35, 44} Esta definición no encontró aceptación entre patólogos debido a que no se incluían lesiones blancas con diferente etiología.¹⁷

En mayo de 1994, la O.M.S. y su grupo internacional de colaboradores para el estudio de las lesiones blancas en boca, se reunió nuevamente en Suecia a fin de redefinir dichas lesiones, en especial las precancerosas y las relacionadas con el

consumo de tabaco.²⁸ Definieron a la leucoplasia bucal como una lesión predominantemente blanca de la mucosa bucal que no puede ser caracterizada como ninguna otra lesión definida y que se puede transformar en cáncer.^{26, 28, 35, 39}

CLASIFICACIÓN

La leucoplasia bucal se clasifica de acuerdo a su etiología (factores desencadenantes), a su aspecto clínico (leucoplasia homogénea [plana, arrugada o tipo piedra pómez] o leucoplasia no homogénea [nodular, exofítica, ulcerada o eritroleucoplasia]), o bien, por su histopatología (ausencia o presencia de displasia epitelial [leve, moderada o severa]).^{17, 35}

Esta clasificación parece ser muy acertada, sin embargo, cada autor puede mencionar un sistema diferente, como en el caso de la clasificación LCP en donde L es el tamaño, C el tipo clínico y P la patología existente (cuadro 2). L y C dan un diagnóstico provisional, y P determina el diagnóstico definitivo. Esta clasificación no parece estar muy difundida y su uso no se ha generalizado.³⁵

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Cuadro 2

CLASIFICACIÓN LCP PARA LA LEUCOPLASIA		
TAMAÑO (L)	TIPO CLÍNICO (C)	HISTOPATOLOGÍA (P)
L1: menor a 2 cm	C1: homogéneo	P1: sin displasia
L2: de 2 a 4 cm	C2: no homogéneo	P2: displasia leve
L3: mayor a 4 cm	C3: no específico	P3: displasia moderada
Lx: no específico		P4: displasia severa
		P5: no específico

Tomado de Bascones M. A. Tratado de odontología.

Con estos datos se obtienen tres estadios (**cuadro 3**) en orden creciente de riesgo para transformarse en cáncer.

Cuadro 3

ESTADIOS LCP DE LA LEUCOPLASIA
Estadio 1: cualquier L, con C1, y P1 o P2
Estadio 2: cualquier L, con C2, y P1 o P2
Estadio 3: cualquier L, con cualquier C, y P3 o P4

Tomado de Bascones M. A. Tratado de odontología.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TRANSFORMACIÓN MALIGNA

La O.M.S. define la lesión precancerosa como un tejido de morfología alterada, más propenso a cancerizarse que el tejido equivalente de apariencia normal.^{17, 38}

La leucoplasia es la lesión precancerosa más frecuente. Es considerada así porque comúnmente se encuentra asociada al carcinoma epidermoide, y porque con el paso del tiempo las lesiones se llegan a malignizar.^{17, 18, 21, 29, 36}

Las cifras de hallazgos leucoplásicos con malignización varían ampliamente según los autores. La variación se debe a los datos obtenidos como son: período de observación que va de 1 a 30 años, zona bucal, hábitos de cada región de los individuos involucrados, criterio estandarizado para diagnosticar, entre otros.^{28, 36, 45} Se acepta como cifra media que de un 2 a un 5 % de todas las lesiones blancas pueden sufrir transformación maligna.^{22, 36, 43}

Cada forma clínica tiene un potencial de transformación maligna diferente. La leucoplasia homogénea de poco grosor rara vez sufre malignización sin antes evidenciar algún cambio clínico; las más gruesas pueden tener transformación maligna de un 1 a un 7 % de los casos. En la forma clínica no homogénea, hay

mayor probabilidad de desarrollar transformación maligna; la leucoplasia de superficie exofítica puede malignizarse de un 4 a un 15 %, y en la eritroleucoplasia el porcentaje aumenta según los distintos autores hasta en un 28 a 47 %.³⁶

FACTORES PREDISPONENTES

Algunos de los factores predisponentes asociados al riesgo de desarrollar leucoplasia y en especial aquella con transformación maligna son:

GÉNERO. En cuanto al género, la incidencia de leucoplasia bucal varía de acuerdo a los distintos autores. Entre 1932 y 1970, Easson y Palmer encontraron en los varones ingleses una mayor incidencia de lesiones bucales, pero en ese mismo lapso, la incidencia en mujeres también aumentaba.⁴⁵

Tradicionalmente la leucoplasia se ha considerado una enfermedad de varones, pero el predominio masculino ha bajado en los últimos 30 años.¹⁸ El hecho es que ahora tanto mujeres como hombres pueden desarrollar leucoplasia con mayor facilidad, especialmente la precancerosa y cancerosa, y esto se debe a que en las últimas décadas cada vez más mujeres consumen alcohol y tabaco, o se exponen a los mismos agentes causales que los hombres. La incidencia mucho depende de la sociedad y cultura a la que pertenezca el género.^{40, 41}

EDAD. El proceso de envejecimiento produce en los tejidos bucales una serie de cambios graduales, irreversibles y acumulativos que producen una mayor vulnerabilidad frente a los agentes traumáticos e infecciosos. La reducción gradual en el metabolismo celular, la mayor incidencia de enfermedades crónicas y degenerativas, y en ocasiones el consumo de medicamentos, pueden modificar la fisiología bucal. Algunos de los cambios que ocurren en la mucosa envejecida son: atrofia epitelial, incremento en la queratinización, disminución del número de células y degeneración de las fibras del tejido conjuntivo, atrofia progresiva de las glándulas

salivales menores, entre otros. Como consecuencia, el paciente de edad avanzada presenta más infecciones crónicas y enfermedades erosivas en la mucosa bucal que la población joven sin patología sistémica asociada.³⁷

Esto propicia que la leucoplasia se presente con mayor frecuencia en la edad adulta. La mayoría de estas lesiones aparecen en personas mayores de 40 años, siendo la edad promedio de 60 años.^{17, 41, 43, 45} El riesgo de que aparezca leucoplasia, en especial aquella con transformación maligna, aumenta con la edad, pero en los últimos veinte años este tipo de lesiones se ha incrementado en personas por debajo de los 40 años.⁴¹

TABACO. Aunque el uso de tabaco ha sido popular desde el siglo XVI, su papel en el desarrollo de la leucoplasia se ha estudiado recientemente. La preferencia por fumar cigarro en lugar de puro o pipa, según informes, permite un retraso de 20 años entre el comienzo del hábito y el desarrollo de la patología.⁴⁵

El calor producido por el tabaco y sus componentes químicos, así como los productos finales de combustión como el alquitrán y las resinas, pueden producir leucoplasia con cambios displásicos en la mucosa bucal,^{18, 38} y según la magnitud y localización, el pronóstico pueden ser bueno, mediano o malo. Algunos cambios displásicos leves pueden desaparecer cuando se deja de fumar. El hábito de fumar o masticar tabaco puede desarrollar acantosis en forma aislada,⁴⁶ o asociarse con hiperqueratosis que posteriormente sufrirá algún cambio celular serio.^{44, 46}

El tabaco provoca que en la mucosa bucal aparezca alguna leucoplasia que con el tiempo pueda premalignizarse o malignizarse debido a la irritación crónica que genera.^{41, 43, 46} Además, la nicotina afecta la circulación periférica causando vasoconstricción importante, disminuyendo con ello el aporte de elementos de reparación por parte de la sangre al tejido y por consiguiente, debilitando la capacidad de cicatrización.⁴⁶

Cuando aparecen cambios celulares graves en el epitelio bucal por el uso del tabaco, el carcinoma *in situ* es la forma más leve de este tipo de procesos.⁴⁶

ALCOHOL. Los primeros estudios sobre el papel que desempeña el consumo de alcohol en el desarrollo de leucoplasia bucal lo realizaron Wynder, Bross y Feldman; y Schwartz y cols., en la década de los cincuentas y sesentas respectivamente. Sin embargo, este factor ha demostrado una evaluación difícil debido a la asociación con otros agentes etiológicos, sobre todo el tabaco.⁴⁵ Una de las principales causas por las que el consumo crónico de alcohol aumenta el riesgo de malignidad de una leucoplasia, es por la irritación crónica a la que es sometida la mucosa bucal, pero el riesgo se da principalmente en personas que además son fumadores.^{18, 43, 45}

Los resultados no parecen confiables pues en experimentos, el alcohol por sí solo no ha mostrado ser cancerígeno. Se ha llegado a la hipótesis de que el riesgo se asocia con el tipo de alcohol al que el individuo se expone, especialmente al consumo de alcohol puro. Otros autores mencionan que no hay ninguna diferencia marcada respecto al tipo de alcohol ingerido, y que los cambios celulares se asocian más con la cantidad total de alcohol que se consume, que con la naturaleza de la bebida.⁴⁵

ALCOHOL/TABACO. Se ha detectado que un posible sinergismo entre el alcohol y el tabaco produce mayor riesgo de malignización de la leucoplasia bucal, además de los efectos adicionales de cada agente.^{29, 40, 45, 46}

Algunos estudios muestran que el uso de alcohol y tabaco lleva al desarrollo de cáncer bucal alrededor de 15 años más temprano comparado con aquellas personas que no fuman ni beben.⁴⁵

Aunque se ha estudiado mucho sobre el tabaco y el alcohol como posibles agentes etiológicos en la transformación maligna de la leucoplasia, hay pacientes no fumadores y no bebedores que desarrollan cáncer, e incluso se presenta en aquellos que han dejado ambos hábitos.^{44, 45, 47}

La leucoplasia bucal puede ocurrir cuando el paciente se encuentran comprometido sistémicamente, y la enfermedad se desarrolla con mayor facilidad al interactuar con otros factores como ocurre en las deficiencias de hierro y vitaminas.

En 1919 Kelly y Patterson estudiaron por separado un cuadro patológico que afectaba a la mayoría de las mujeres adultas³⁰ y que incluía disfagia crónica, atrofia de la mucosa del tracto gastrointestinal, atrofia de papilas linguales, fisuras en la comisura labial y deformidades en tejidos como la unión faringoesofágica. Las alteraciones, ahora conocidas como síndrome de Kelly-Patterson o Plummer-Vinson, afectaban a las mujeres suecas e incluía además anemia por deficiencia férrica, glositis y disfagia postcricoidea.^{29, 45} Un programa nacional de hierro y suplementos vitamínicos en Suecia en la década de 1950, disminuyó el número de casos con síndrome de Kelly-Patterson, al tiempo que la frecuencia de cáncer del tracto gastrointestinal superior era menor.⁴⁵ El síndrome de Plummer-Vinson desarrolla leucoplasias que posteriormente pueden transformarse en un carcinoma *in situ*.³⁸ Algunos estudios han sobreestimado su potencial neoplásico.^{11, 45}

IRRITACIÓN CRÓNICA. Las lesiones que se producen en la mucosa bucal por efectos de irritación mecánica, generalmente son causadas por prótesis mal ajustadas o prótesis antiguas que han perdido su ajuste.^{39, 43}

La transformación maligna no se relacionan con la presencia o deterioro de prótesis dental. Sin embargo, la irritación crónica que provocan los dientes fracturados, filosos o en mal posición, las restauraciones dentales mal ajustadas, e incluso prótesis en buen estado, al interactuar con otros factores pueden aumentar el riesgo para desarrollar algún grado de displasia epitelial.^{11, 29, 38-41, 44, 45}

HIGIENE BUCAL. La inflamación crónica de los tejidos causada por placa dentobacteriana debido a una pobre o nula higiene bucal, puede considerarse como un factor predisponente importante en el desarrollo de cambios celulares malignos en la leucoplasia, sin embargo, resulta difícil demostrar una relación causal directa;

pocos autores están de acuerdo con esta condición, y lo más probable es que la lesión se desarrolle por la interacción con otros elementos.^{29, 45, 47}

TIPO CLÍNICO

LEUCOPLASIA HOMOGÉNEA. Es una lesión blanca y uniforme de consistencia firme, poco espesor, superficie lisa o arrugada, que en ocasiones presenta surcos poco profundos, se presenta con mayor frecuencia que la no homogénea.^{35, 42}

La mayoría de las leucoplasias homogéneas son ortoqueratinizadas, hiperqueratinizadas o paraqueratinizadas, y presentan acantosis sin displasia epitelial, por lo que su tendencia a malignizarse es menor.^{17, 26, 29, 35} Pueden existir signos de tumefacción en la lámina propia. La actividad mitótica de una hiperparaqueratosis es más elevada que en la hiperortoqueratosis. De forma característica, las lesiones hiperparaqueratósicas muestran un epitelio más grueso que las hiperortoqueratósicas.²⁶

LEUCOPLASIA NO HOMOGÉNEA. Es una lesión blanca que puede alternar con zonas rojas y superficies irregulares, nodulares, exofíticas o ulceradas.³⁵ Frecuentemente se le asocia con displasia epitelial, carcinoma *in situ* o carcinoma epidermoide. Cualquier grado de displasia epitelial por mínimo que sea, significa un riesgo elevado de transformación.^{26, 35, 36, 39}

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La leucoplasia bucal es un término clínico inespecífico que se utiliza para agrupar algunas alteraciones degenerativas y reactivas que se presentan en el epitelio de la mucosa, las cuales se manifiestan como lesiones blancas.^{18, 19, 22, 26, 27}

La leucoplasia muestra una considerable variación respecto al tamaño, en algunos casos debido a su extensión clínica aparenta ser muy grave, pero desde un punto de vista histopatológico sólo se trata de queratosis muy marcada sin atipia celular. En contraste, algunas leucoplasias que clínicamente son muy pequeñas y moderadas resultan ser un carcinoma.¹⁸

En general, la leucoplasia que ha sufrido transformación maligna y que es menor a 15 mm de diámetro se pueden tratar fácilmente, por desgracia la mayoría se diagnostican cuando el cáncer ya se ha propagado. Debido a la detección tardía, el 25 % de los casos son mortales.⁴⁰

La leucoplasia aparece en cualquier zona de la mucosa bucal, aunque algunos autores determinen ciertos porcentajes para las diferentes áreas.^{17-19, 29, 32}

Las discrepancias entre los lugares anatómicos de preferencia, pueden explicarse por la distinta procedencia de los pacientes estudiados y por las variaciones personales de hábitos, costumbres u otras condiciones.¹⁹

Sin embargo, las áreas en donde más raramente aparecen estas lesiones blancas, como en la superficie ventral de la lengua o piso de boca, serán las que posiblemente sufran mayor índice de malignización.^{17, 28, 36}

La leucoplasia es asintomática; algunos pacientes pueden percibir una sensación de aspereza, pero la mayoría busca tratamiento más por su apariencia que por algún síntoma. Cuando duele, provoca anestesia de alguna zona, ulceración o sangrado, y la probabilidad de estar desarrollando una transformación maligna es elevada.^{27, 35, 37}

Varios autores han encontrado candida en epitelios leucoplásicos; esto ocurre en el 13 al 39% de las lesiones, aunque parece razonable que respondan a una infección secundaria sobreañadida. Es más frecuente encontrar candidiasis con leucoplasia nodular, y cuando existen conjuntamente, histopatológicamente suele

haber mayor displasia epitelial y por tanto, el epitelio presenta mayor tendencia a la malignización.¹⁷

En los últimos años se han indicado los enjuagues con azul de toluidina para detectar y diagnosticar lesiones cancerosas y precancerosas.²⁶ El azul de toluidina es un tinte básico con afinidad por las células con alto contenido en ácidos nucleicos, lo que le permite penetrar y retenerse de manera temporal en células cancerosas que se están dividiendo rápidamente *in vivo*. El azul de toluidina no tiñe la mucosa bucal normal.⁴⁸

En el carcinoma bucal, la prueba demuestra una especificidad y una sensibilidad elevada.²⁶ Las ventajas de esta técnica son: realización sencilla, no invasiva y no alérgica. La tinción no debe utilizarse como único método de diagnóstico y los resultados deben confirmarse con una biopsia para su estudio histopatológico.⁴⁸

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de una leucoplasia en su fase inicial es primordial para mejorar el pronóstico. Desgraciadamente la sintomatología no es suficiente y durante periodos prolongados el paciente no busca ayuda médica, por consiguiente, un proceso maligno en su fase inicial resulta problemático descubrirlo.^{7, 17, 45}

Se ha postulado que la característica primordial para diagnosticar este tipo de lesiones en una fase temprana es su agresividad intrínseca.⁴⁵ La literatura reporta que algunos de los pacientes que comenzaron con sintomatología no buscaron ayuda profesional a tiempo a pesar de ser conscientes de su lesión.^{7, 45}

Para conocer la causa de la lesión primero se realiza un diagnóstico presuntivo, una vez que se han eliminado los posibles factores etiológicos se identifica el factor

desencadenante y se realiza el diagnóstico definitivo, sin embargo la única forma de darlo es por medio del examen histopatológico.

El examen histopatológico debe incluir información precisa sobre la ausencia de displasia epitelial o su presencia y grado. En general, la leucoplasia con displasia muestra infiltrado inflamatorio intenso de predominio linfoplasmocitario.

La correlación entre los diversos grados de displasia, la progresión en el tiempo y la influencia de otros cofactores en la transformación de las lesiones, aún no son muy claros.³⁶

En la leucoplasia sin rasgos displásicos es necesario observar cuidadosamente si existe algún factor que provoque la intensa irritación. En estas lesiones el infiltrado inflamatorio es de escasa intensidad y sólo se observa un aumento del grosor epitelial a expensas de ortoqueratosis, hiperqueratosis, paraqueratosis o acantosis.^{17, 26, 29, 35} Este tipo de lesión desaparece en un período de dos a cuatro semanas posterior a la eliminación del estímulo.

TRATAMIENTO

El tratamiento depende de la etiología, el aspecto clínico y el resultado del diagnóstico histopatológico.

El tratamiento para una leucoplasia es en primer nivel preventivo, es decir, actuar sobre los factores etiológicos como el consumo excesivo de tabaco y alcohol, cuidar la salud e higiene bucal, así como las deficiencias nutricionales y la promoción del consumo de frutas y verduras.^{17, 21, 30, 36, 40}

Simultáneamente, se debe realizar una biopsia para comprobar la existencia o no de displasia epitelial y establecer un diagnóstico definitivo para dar el tratamiento

adecuado.^{7, 17, 36} Si existe displasia, la extirpación de la lesión debe ser mediante tratamiento quirúrgico, en estos casos no es conveniente utilizar el láser CO₂, pues lo mejor es extirparla por métodos convencionales y analizarla en toda su extensión. Si no existe displasia, se recomienda tratar los posibles factores etiológicos y revisar cada 6 meses. Si al cabo de este tiempo no hay mejoría, la extirpación se realizará con láser CO₂ o criocirugía (utilizando nitrógeno líquido).^{17, 36}

Los tratamientos complementarios con vitamina A y sus derivados (retinoides y carotenos) en dosis elevadas, lo han empleado desde hace más de tres décadas diversos autores.^{17, 21, 26, 30, 33, 36, 38} Actualmente se usa más el ácido retinoico, es decir, el ácido 13-cis-retinoico o el etretinato. Ambos son muy efectivos pero tienen la desventaja de ser hepatotóxicos y producir efectos colaterales como descamaciones en la piel, prurito, sequedad de las mucosas, alopecia, vómito y cefalea intensa;^{17, 36, 38} se puede aplicar también en pomada al 0.1 %.¹⁷ La vitamina A en dosis elevadas puede remitir la lesión, aunque después de suspender su administración las lesiones aparecen nuevamente.³⁸

Debido a la toxicidad del ácido 13-cis-retinoico se ha ensayado el uso de beta-carotenos;¹⁷ son menos tóxicos pero menos efectivos y en ambos casos se han evidenciado recidivas al abandonar el tratamiento.³⁶

El alfa-tocoferol (vitamina E), según investigaciones realizadas por Benner y cols. en 1993, puede resultar benéfico en el tratamiento de la leucoplasia con displasia y además, no presenta efectos secundarios. La Vitamina C no ha mostrado efectividad.^{17, 36}

Por lo que respecta a la quimioterapia de uso tópico como la solución de podofilino, la bleomicina o el cisplatino, no ayudan a que desaparezca la lesión y sólo se han comunicado casos aislados.³⁶

OTRAS LESIONES BLANCAS

LIQUEN PLANO

Enfermedad mucocutánea crónica relativamente común y de causa desconocida. Es una lesión blanca bilateral típica que en ocasiones se acompaña de ulcera.²⁷ Dado que muchas displasias presentan infiltrado linfocitario en la misma localización de la lesión, es posible que algunos casos considerados histopatológicamente como liquen plano precursor de neoplasia, fueran en realidad casos de displasia epitelial.²²

Etiopatogenia. Se le considera un proceso mediado por vía inmunológica que en el examen microscópico hace pensar en una reacción de hipersensibilidad. La patología se caracteriza por infiltrado intenso de células T (CD4+ y en especial CD8+), localizado en la interfase del tejido epitelial y conjuntivo. Otras células inmunológicas que se encuentran alteradas cuando se presenta liquen plano son los macrófagos, dendrocitos XI-IIIa+ y células de Langerhans. El mecanismo de acción puede describirse de la siguiente manera: un factor o episodio precipitante, liberación focal de citocinas reguladoras, regulación de moléculas de adherencia vascular, agrupamiento y retención de linfocitos T, y citotoxicidad para queratinocitos basales mediados por linfocitos T. Además, los queratinocitos que cubren el liquen plano cumplen una función significativa en el desarrollo de la enfermedad, ya que pueden ser otra fuente de citocinas quimioatrayentes y proinflamatorias que al parecer, son el blanco inmunológico de los linfocitos atraídos.²⁷

Características clínicas. Se presenta en hombres y mujeres de edad media. Los niños raras veces son afectados. La gravedad de la enfermedad suele ser paralela al grado de estrés del individuo. Se ha sugerido una relación entre el liquen plano e infección por hepatitis C.²⁷

Existen varios tipos de liquen plano en la cavidad bucal. El tipo habitual es la forma reticular, caracterizada por las abundantes líneas queratósicas blancas y

entrelazadas (estrías de Wickham) que crean un patrón en forma de encaje. La mucosa bucal es el sitio afectado con mayor frecuencia, aunque también se puede presentar sobre la lengua, encía y labio. El liquen plano también se presenta con aspecto clínico en forma de placa, atrófico, erosivo y buloso.^{22, 27}

Histopatología. Las características histopatológicas varían según el tipo clínico de liquen plano. El liquen plano reticular consiste en áreas focales de hiperplasia epitelial en cuya superficie existe una gruesa capa de ortoqueratina o paraqueratina^{17, 18, 22} con engrosamiento de la capa granular.¹⁸ El estrato de células espinosas puede estar engrosado (acantosis), con crestas epiteliales cortas y puntiagudas ("en dientes de sierra").^{18, 22} La capa espinosa sufre degeneración por necrosis o licuefacción, característica que se observa como una banda delgada de coágulo eosinófilo.²² Las células de la capa basal se encuentran degeneradas y edematizadas, llegando a unirse unas con otras produciendo auténticas cavidades.¹⁷ Se observa infiltrado de células linfocitarias y plasmáticas en el tejido conjuntivo subyacente.¹⁸ Las áreas engrosadas del epitelio son las que clínicamente se observan como estrías de Wickham. Entre estas áreas el epitelio está adelgazado (atrófico), con pérdida de crestas.²² Dentro del epitelio, específicamente en la capa basal y en la profundidad de la capa espinosa, en ocasiones existen cuerpos eosinófilos amorfos, redondos u ovalados conocidos como cuerpos de Civatte.^{17, 18, 22, 27} Se cree que representan queratinocitos apoptóticos (muertos) u otros componentes epiteliales necróticos,^{18, 20} los cuales, son transportados al tejido conjuntivo para su fagocitosis.²²

En pacientes con enfermedad de larga evolución, ocasionalmente se observan folículos linfoides en las zonas del tejido conjuntivo.²²

El liquen plano erosivo muestra un epitelio considerablemente adelgazado, con áreas que han perdido por completo sus crestas epiteliales. Se presenta un denso infiltrado de linfocitos T que oculta la membrana basal y se extiende hasta las capas media y superior del epitelio. En la mayoría de las áreas se observa licuefacción de

la membrana basal, vacuolización y destrucción de las células basales, y en ocasiones, se produce una separación subepitelial. A menudo se pierde el epitelio quedando expuesto el tejido conjuntivo subyacente. Los linfocitos se sitúan sólo en una banda estrecha en las capas superficiales del tejido conjuntivo.²²

El liquen plano en placa presenta una histología similar al liquen plano reticular, pero sin áreas atróficas intermitentes en el epitelio. Consiste en una hiperortokeratosis o hiperparaqueratosis generalizada combinada con acantosis. Puede existir pérdida de crestas en el límite entre epitelio y tejido conjuntivo o una alteración de su forma, adquiriendo un patrón en "dientes de sierra". La membrana basal se encuentra engrosada. La banda de linfocitos T presente en el tejido conjuntivo superficial es menos densa que en el liquen plano reticular, y presenta pocas células inflamatorias en las capas profundas del epitelio.²²

En general, el diagnóstico histológico del liquen plano es a menudo difícil y resulta muy útil el empleo de inmunofluorescencia,²² aunque no es decisivo para el diagnóstico puesto que se observa un patrón parecido en el lupus eritematoso y el eritema multiforme.²⁷ Todas las formas de liquen plano serán negativas para anticuerpos IgG, IgM e IgA, pero positivas para el fibrinógeno.²²

Tratamiento. Normalmente la transformación maligna del liquen plano parece ser baja, y sólo se presenta en las formas erosiva y atrófica, o en aquellas personas con antecedentes de abuso de tabaco y alcohol.

No existe tratamiento específico, pero algunos fármacos resultan paliativos. Los corticosteroides se emplean por su capacidad para modular las reacciones inflamatorias e inmunológicas. Por su efecto antiqueratinizante e inmunomodulador, se pueden suministrar análogos de la vitamina A.²⁷

LEUCOEDEMA

Es una alteración del epitelio bucal caracterizado por la acumulación de líquido (edema) en la capa de células espinosas.²²

Etiología. Se desconoce la causa que origina la lesión y por su relativa frecuencia entre ciertos grupos raciales, no se le considera enfermedad sino más bien una variante de normalidad.^{22, 27}

Características clínicas. Generalmente se descubre como un dato incidental. Es asintomático, de distribución bilateral y aparece sobre la mucosa bucal. Presenta aspecto de una superficie membranosa (blanca o blanca grisácea) y difusa. En los casos más pronunciados se puede observar una capa blanquecina con cambios de textura en la superficie, incluyendo arrugas o pliegues. Al traccionar la mucosa bucal, se disipa el color opaco, excepto en los casos más avanzados. Con mayor frecuencia se observa en personas de raza negra.^{22, 27}

Los grados leves de leucoedema son frecuentes y a menudo pasan inadvertidos.²²

Histopatología. Los aspectos microscópicos del leucoedema consisten en aumento del grosor epitelial,¹⁸ el cual se manifiesta por la presencia de paraqueratosis y acantosis.²⁷ Se observa notable edema intracelular y acumulo de glucógeno en la capa espinosa, lo cual produce células hipertróficas con citoplasma claro y núcleos picnóticos retraídos.²² Las células edematosas que aparecen demasiado grandes y pálidas presentan un patrón reticular.¹⁸ No hay alteraciones en la capa germinativa, ni cambios inflamatorios en el tejido conjuntivo subyacente.^{18, 27}

El aspecto clínico de la lesión se debe a que en la capa superficial se encuentran retenidas células paraqueratósicas.¹⁸

Tratamiento. No requiere tratamiento.

NEVO ESPONJOSO BLANCO

Es una enfermedad autosómica dominante. Aparece antes de la pubertad, es asintomática, intensamente plegada, de color blanca o gris y afecta varios sitios de la mucosa bucal de manera bilateral y simétricamente. Las lesiones son gruesas y poseen consistencia esponjosa. Aparece en la mucosa bucal aunque también puede hacerlo en los bordes laterales de la lengua.²⁷

Microscópicamente, el epitelio está engrosado y presenta espongiosis, acantosis y paraqueratosis. En el estrato espinoso se observa transformación hidrópica, condensación de citoplasma eosinofílico alrededor del núcleo y queratinización individual. Se pueden identificar columnas de paraqueratina extendidas desde la capa espinosa hasta la superficie.^{22, 27}

La lesión no requiere tratamiento.

DISQUERATOSIS INTRAEPITELIAL BENIGNA (DIBH)

También llamada enfermedad de Witkop, es una rara afección hereditaria autosómica dominante. Regularmente se inicia antes del primer año de vida e incluye conjuntivitis bulbar y lesiones bucales blancas, estas últimas, consisten en pliegues blancos, blandos y asintomáticos, y placas de mucosa esponjosa. Aparecen sobre la mucosa bucal, labial, comisura labial, piso de boca, superficies laterales de la lengua, encía y paladar.²⁷

Histopatológicamente presenta hiperplasia epitelial y acantosis, con alteraciones hidrópicas. Las células disqueratóticas, se observan en la mitad superficial del epitelio; las células normales se encuentran en la capa basal y espinosa inferior. Hay mínima infiltración de células inflamatorias en la lámina propia.^{22, 27}

No requiere tratamiento.

LESIONES BLANCAS RELACIONADAS CON TABACO NO FUMADO

La edad, los períodos prolongados y la asociación con otros factores hacen que el tabaco no fumado desarrolle un patrón de queratinización semejante a piedra pómez en áreas de la mucosa bucal que en condiciones normales no se queratiniza.²⁷

La aspiración de rapé (tabaco finamente picado) aparentemente causa lesión con mayor rapidez comparado con el hábito de mascar tabaco. Los efectos irritantes del tabaco causan inflamación y queratosis. A continuación pueden aparecer cambios displásicos con el riesgo de una transformación maligna. La lesión es asintomática y se desarrolla en el área inmediata a la colocación del tabaco. El epitelio alterado presenta un aspecto de granular a rugoso y en los casos severos presenta pliegues intensos.²⁷

Histológicamente se observa paraqueratosis, hiperplasia epitelial y los estratos superficiales pueden mostrar vacuolización o edema. Hay infiltración de células inflamatorias y algunas veces displasia.²⁷

El tratamiento incluye la interrupción del consumo de tabaco, biopsia y tratamiento quirúrgico de la lesión.

LEUCOPLASIA PILOSA

Representa una infección oportunista relacionada con la presencia del virus de Epstein-Barr (EBV). Afecta a individuos inmunodeprimidos.²²

Es una lesión blanca ubicada a lo largo de los bordes laterales de la lengua, con estructura variable que va desde una lesión plana en forma de placa, hasta prolongaciones papilares o filiformes; en los casos más graves todo el dorso de la lengua se encuentra afectado. Puede ser unilateral o bilateral y aún no se comprende por que la superficie lateral de la lengua es el sitio predilecto.^{22, 27}

Histopatológicamente, la superficie presenta hiperqueratinización con formación de irregularidades y crestas. Se identifican hifas de *C. albicans*. Las células espinosas sufren degeneración esferocítica y transparencia perinuclear. El infiltrado de células inflamatorias es mínimo y las células de Langerhans están dispersas. Los estudios de inmunopatología demuestran la presencia de EBV en las células.²⁷

No existe tratamiento específico. Los paleativos utilizados frecuentemente son el aciclovir, ganciclovir, tretinoína y podofilina.²⁷

CANDIDIASIS

Es la infección micótica más común en boca. Es causada por *C. albicans* y especies relacionadas. Se han identificado un gran número de formas, pero la más común es la pseudomembranosa aguda. Puede desarrollarse en cualquier sitio. Las características clínicas muestran lesiones en forma de placa y de consistencia blanda, que al desprenderse con alguna gasa deja una superficie eritematosa, erosionada o ulcerada y muchas veces dolorosa. Cuando la lesión no se ha desprendido debido a su evolución, los síntomas son mínimos.^{27, 36}

En la histopatología se observan hifas con extensión de acuerdo a la intensidad de la lesión. Hay infiltración del epitelio con neutrófilos y formación de microabscesos superficiales.²⁷

El tratamiento depende de la severidad de la lesión y va desde aplicaciones tópicas de nistatina o clotrimazol, hasta administración sistémica con anfotericina B, ketoconazol, fluconazol o itraconazol.²⁷

QUEMADURAS EN LA MUCOSA

Las quemaduras en la mucosa bucal se relacionan con la aplicación de fármacos, soluciones blanqueadoras, enjuagues que contengan alcohol e incluso con el uso de pastas dentales. Si la lesión es leve aparece un eritema leve localizado, pero si la concentración del agente agresor es mayor, ocurre necrosis coagulativa superficial y como resultado se forma una membrana de color blanco. Por debajo de la membrana, la superficie es dolorosa y sangra con facilidad durante la manipulación.²⁷

Histopatológicamente hay necrosis coagulativa en todo el espesor. El tratamiento va de acuerdo al agente causal.²⁷

HISTOPATOLOGÍA DE LA LESIÓN VIRAL

Durante el período prodrómico a la formación de la vesícula viral, las células epiteliales infectadas muestran tumefacción citoplásmica debido al edema intracelular que comienza a desarrollarse; esto le da al citoplasma un aspecto vacuolar denominado degeneración vacuolar.²² Además, algunas células presentan cambios nucleares que consisten en marginación de la cromatina (material nuclear fuera del perímetro de la membrana nuclear).^{22, 27}

En la lesión viral, se forman grandes cuerpos de inclusión eosinófilos intranucleares o cuerpos de inclusión de Lipschütz. Estos cuerpos de inclusión son

estructuras eosinófilas, ovoides y homogéneas presentes dentro del núcleo, los cuales, tienden a desplazar periféricamente al nucléolo y a la cromatina nuclear; este desplazamiento produce a menudo un halo de periinclusión.^{17, 18}

Es posible que varias células adyacentes se fusionen para producir células gigantes (policariones multinucleados).^{16, 17, 24} Sus núcleos son homogéneos y de apariencia clara, con evolución a un aspecto de vidrio deslustrado.¹⁷

Las cualidades adhesivas de la célula disminuyen debido a que los puentes intercelulares comienzan a desaparecer, producto de la acumulación de edema intra e intercelular (acantólisis), lo que da como resultado lisis celular.^{22, 24, 27} Lo anterior explica las vesículas intraepiteliales que se observan clínicamente.¹⁶ En esta etapa, ocasionalmente se presentan células epiteliales gigantes multinucleadas.^{16, 22, 24}

El examen microscópico de una vesícula intacta revela una vesícula intraepitelial llena de líquido que contiene fibrina, células epiteliales degeneradas vacuoladas, células multinucleadas y células inflamatorias. El gran número de virus liberados no es visible al microscopio óptico. La base de la lesión puede presentar una capa de células basales intacta, o con mayor frecuencia una zona inflamada de tejido conjuntivo o tejido de granulación.²²

Cuando se rompen las vesículas, las cuales están formadas principalmente de trasudado claro, la superficie del tejido se cubre de un exudado formado de fibrina, leucocitos polimorfonucleares y células degeneradas.^{18, 22}

Los coilocitosis se observan en la lesión viral. Son células espinosas superficiales o células superficiales del epitelio con atipia nuclear (núcleos hiper cromáticos irregulares) que presentan un halo perinuclear claro (citoplasma vacuolado claro), considerados estos, efectos citopáticos del virus.^{16, 22, 24}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Uno de los principales problemas a los que nos enfrentamos los alumnos y los Cirujanos Dentistas de práctica general, es al correcto diagnóstico clínico de las lesiones que se presentan en la cavidad bucal, en especial, aquellas que son blancas y que se relacionan con algún grado de displasia epitelial.

JUSTIFICACIÓN

Los cambios celulares en las lesiones hiperqueratósicas diagnosticadas clínicamente como queratosis friccional son de tipo hiperplásico. Este último, como proceso proliferativo, constituye riesgos para desarrollar algún grado de displasia epitelial.

HIPÓTESIS

Es posible que en una lesión blanca diagnosticada clínicamente como queratosis friccional, se puedan encontrar cambios displásicos.

HIPÓTESIS NULA

Las lesiones blancas provocadas por traumatismo crónico, como en el caso de la queratosis friccional, no presentan cambios displásicos.

OBJETIVO GENERAL

Analizar y describir las alteraciones epiteliales de lesiones diagnosticadas clínicamente como queratosis friccional, las cuales fueron proporcionadas por el laboratorio de patología, para la búsqueda de casos con displasia epitelial.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Buscar cambios displásicos en queratosis friccional.

Tratar de relacionar el diagnóstico emitido por el clínico y tomado de los expedientes del laboratorio de patología, con los hallazgos histopatológicos encontrados.

Digitalizar las imágenes de los casos para mayor comprensión de los mismos.

MATERIAL Y MÉTODO

Se utilizaron 30 casos de lesiones diagnosticadas clínicamente como queratosis friccional existentes en el archivo del Laboratorio de Patología Clínica y Experimental de la Facultad de Odontología de la U.N.A.M.

El material utilizado estaba incluido en parafina y fue teñido con la técnica rutinaria de hematoxilina y eosina que consiste en:

- Fijar el tejido en formalina al 10% durante un periodo de 12 a 24 horas.

- Lavar a chorro de agua de tres a seis horas para eliminar del tejido la solución fijadora.
- Colocar el tejido en el histokinette: deshidratación (alcohol 60°, alcohol 70°, alcohol 80°, alcohol 96°, alcohol 96°, alcohol 100°, alcohol 100°, alcohol 100°, xilol, xilol, xilol) e infiltración en parafina (parafina, parafina) por un período de 17 horas aproximadamente.
- Orientación e inclusión en parafina. La parafina que se utiliza en este paso deberá estar en estufa a 56° C.
- Congelar.
- Cortes en parafina de cuatro a seis micras.
- Extender los cortes histológicos en el portaobjetos, utilizando para ello alcohol al 30 %; posteriormente se coloca el tejido en una tina de flotación a una temperatura menor al punto de fusión de la parafina, es decir, a 40° C, esto servirá para extender al máximo el tejido y evitar que el corte presente dobleces.
- Con la ayuda de un portaobjetos, "pescar" el tejido extendido en la tina y dejarlo secar. Una vez seco el tejido, la laminilla se coloca en una plancha de calor a una temperatura de 58 a 60° C por un período de 10 a 15 minutos, esto ayudará a que el corte se adhiera al portaobjetos.
- Llevar el portaobjetos con el corte al tren de tinción para:
 - a) Desparafinar e hidratar hasta agua corriente.
 - b) Teñir con hematoxilina de tres a cinco minutos.
 - c) Lavar en agua corriente por cinco minutos.
 - d) Virar en solución Scott por un minuto.
 - e) Lavar en agua corriente por cinco minutos.
 - f) Contrastar con eosina por un minuto u 80 baños más o menos.
 - g) Deshidratar, aclarar y montar.

Una vez que las laminillas fueron teñidas, se observaron al microscopio óptico.

Se describieron las características celulares de cada uno de los casos.

Se tomaron microfotografías de las lesiones más representativas con un fotomicroscopio AXIOPHOT marca Carl Zeiss. Las microfotografías incluyeron toma de diapositivas y fotografías impresas en papel mate.

A las fotografías impresas en papel mate, se les tomo una nueva fotografía con una cámara digital MAVICA.

Las imágenes fueron capturadas en disco de 3^{1/2} y digitalizadas en el programa Paint.

Con la fotografía de fondo, se digitalizó la imagen en el programa Paint, y se resaltaron las características celulares más importantes.

Se agruparon los hallazgos histopatológicos más importantes de las lesiones, por medio del programa Microsoft Excel.

Se obtuvo el porcentaje de las lesiones estudiadas y se representaron en gráficas por medio del programa Microsoft Excel.

RESULTADOS

DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA DE LOS CASOS

FOI 262 98. Se observa un epitelio escamoso estratificado hiperortoqueratinizado con algunas zonas de hiperparaqueratinización. Hay hiperplasia basal. Algunas zonas del epitelio muestran acantosis severa y otras zonas muestran acantosis moderada. El edema intracelular es muy notorio. Los gránulos de queratohialina, se convierten gradualmente en ortoqueratina a medida que se acercan al estrato superficial. Presenta una mitosis por campo óptico a *400 aumentos*. Resultado: hiperortoqueratosis.

FOI 263 98. El corte muestra un epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado. Hay hiperplasia basal. La presencia de acantosis es leve. Existe edema intracelular. El infiltrado de células inflamatorias que se observa es crónico linfoplásmocitario. En algunas áreas, el epitelio se encuentra disrupcionado y con hemorragia. Se observa menos de una mitosis por campo a *400 aumentos*. Resultado: paraqueratosis. Algunos de los detalles de la lesión se muestran en las **figuras 4 A y 4 B**.

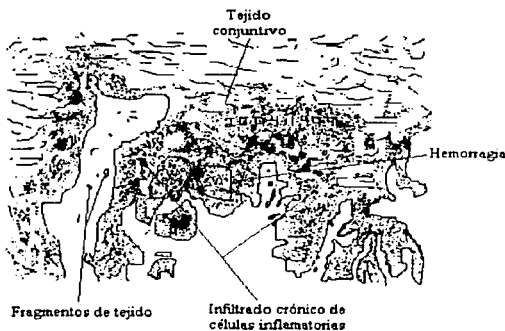


Fig. 4 A.



Fig. 4 B. Microfotografía a 100A.

FOI 264 98. Se observa un epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado. Presenta hiperplasia basal y la acantosis es severa. Existe edema intracelular. La capa superficial del epitelio tiene una gran cantidad de células nucleares, esto indica la paraqueratinización; a este nivel, observamos una zona con leucoedema. El infiltrado inflamatorio es difuso. Observamos menos de una mitosis por campo a 400 aumentos. Resultado: paraqueratosis.

FOI 265 98. El epitelio es plano estratificado hiperqueratinizado con algunas zonas de hiperparaqueratinización. La acantosis es severa en algunas zonas y moderada en otras. El edema intracelular es notorio. En el corte podemos observar clavos epiteliales, papilas e islas de tejido conectivo. Se observa menos de una mitosis por campo a 400 aumentos. Resultado: hiperqueratosis. **Figuras 5 A y 5 B.**

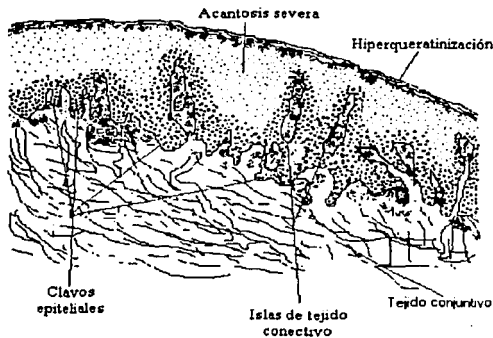


Fig. 5 A.

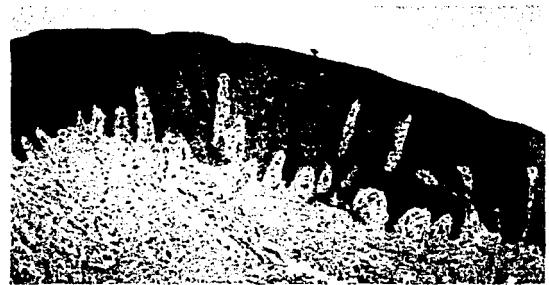


Fig. 5 B. Microfotografía a 100A.

FOI 266 98. Observamos epitelio escamoso estratificado hiperparaqueratinizado. Presenta hiperplasia basal; hay zonas localizadas de acantosis severa y acantosis moderada. Observamos edema intracelular. Presenta una mitosis por campo óptico a 400 aumentos. Resultado: hiperparaqueratosis.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FOI 267 98. En el corte se observa epitelio escamoso estratificado hiperortoqueratinizado, el cual presenta hiperplasia basal, hiperchromatismo y acantosis leve, también se observa queratinización individual. El estrato que contiene los gránulos de queratohialina es de gran espesor; el edema intracelular es localizado, hay degeneración hidrónica. Observamos pérdida de la interfase entre el epitelio y el tejido conjuntivo, también se puede observar desprendimiento del epitelio. Presenta infiltrado de células inflamatorias linfocitario en banda. El epitelio muestra más de una mitosis por campo a *400 aumentos*. Resultado: liquen plano. Las características histopatológicas de la lesión se muestran en las **figs. 6 A** al **6 H**.

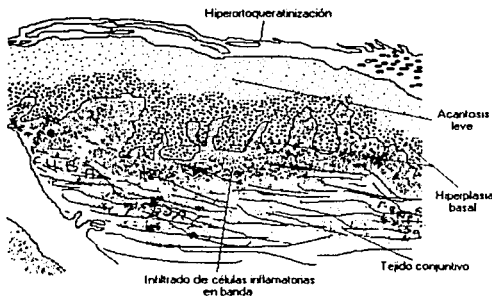


Fig. 6 A.

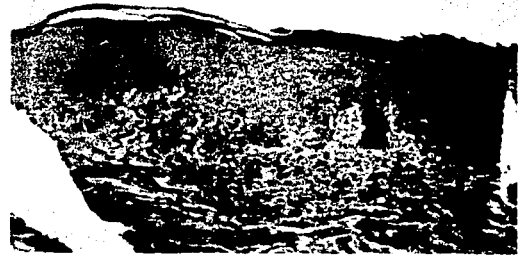


Fig. 6 B. Microfotografía a 100A.

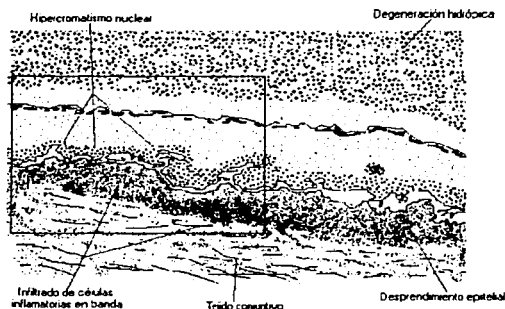


Fig. 6 C.

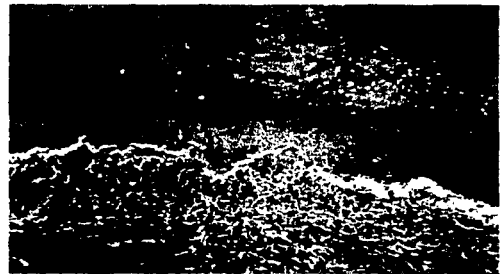


Fig. 6 D. Microfotografía a 100A.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

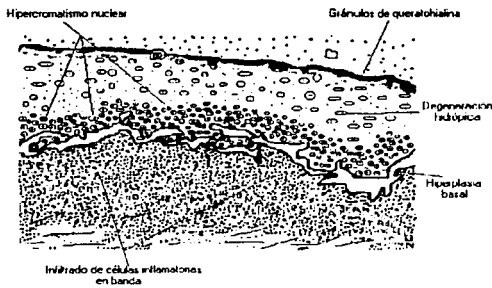


Fig. 6 E.

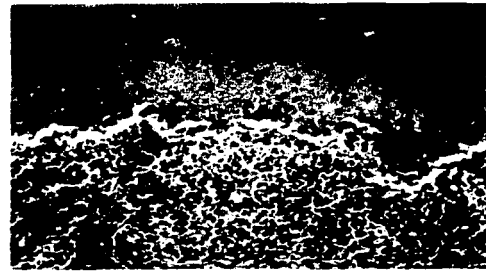


Fig. 6 F. Microfotografía a 200A.

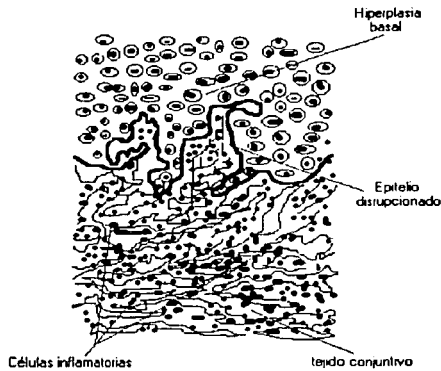


Fig. 6 G.

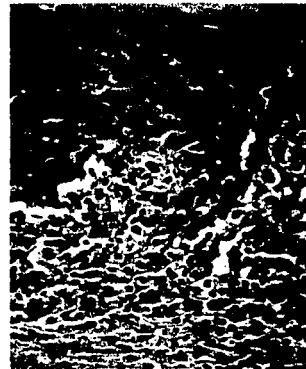


Fig. 6 H. Microfotografía a 400A.

FOI 268 98. El epitelio que se muestra es escamoso estratificado hiperortoqueratinizado con zonas de paraqueratinización. Se observa hiperplasia basal y acantosis severa. Los gránulos de queratohialina en el estrato granular son muy notorios. El edema intracelular es acentuado. Podemos observar la presencia de melanina en diferentes partes del corte. El corte histológico muestra numerosas islas de tejido conjuntivo. Hay menos de una mitosis por campo a 400 aumentos. Resultado: hiperortoqueratosis.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FOI 269 98. El epitelio que se observa en el corte histológico, es plano estratificado hiperortoqueratinizado con zonas de hiperqueratinización. El infiltrado de células inflamatorias es difuso de tipo linfoplasmocitario. La presencia de acantosis es moderada en algunas zonas y leve en otras. Los gránulos de queratohialina se encuentran bien marcados en la capa granular. La capa córnea presenta células aplanadas, libres de organelos celulares. Se aprecian clavos epiteliales largos y delgados e islas de tejido conjuntivo. A *400 aumentos* se observa menos de una mitosis por campo. Resultado: hiperortoqueratosis.

FOI 270 98. El corte histológico muestra epitelio escamoso estratificado hiperortoqueratinizado. Se observa hiperplasia basal, hiperchromatismo nuclear y acantosis severa. Existe formación de papilas bulbosas, presenta edema intracelular y el infiltrado de células inflamatorias es denso con algunas zonas localizadas difusas. Los gránulos de queratohialina se encuentran bien marcados. Se pueden apreciar mas de tres mitosis por campo a *400 aumentos*. Resultado: displasia moderada. Las **figs. 7 A** al **7 L** muestran el patrón representativo de la lesión.

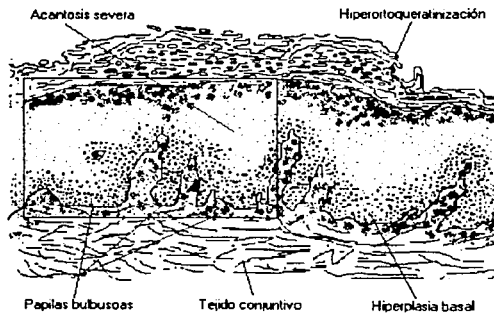


Fig. 7 A.

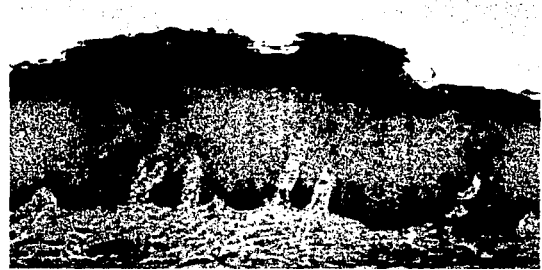


Fig. 7 B. Microfotografía a 100A.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

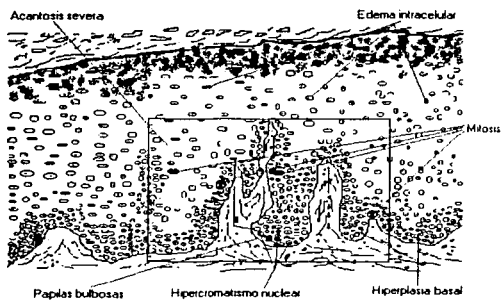


Fig. 7 C.



Fig. 7 D. Microfotografía a 200A.

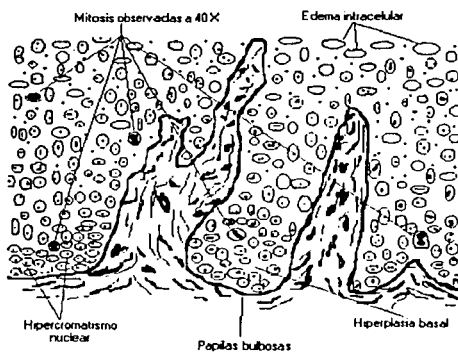


Fig. 7 E.

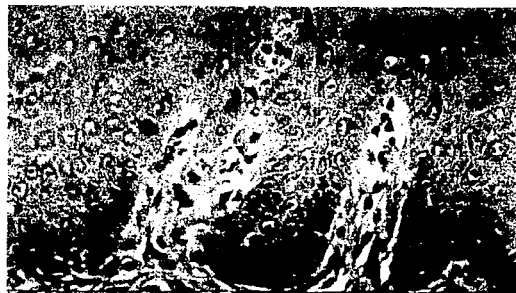


Fig. 7 F. Microfotografía a 400A.

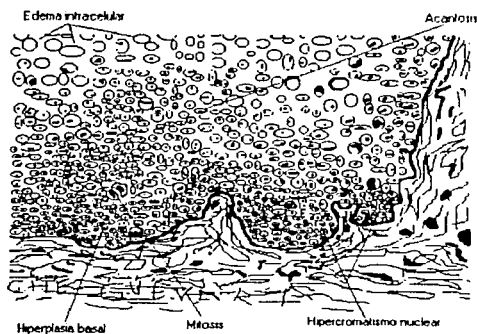


Fig. 7 G.

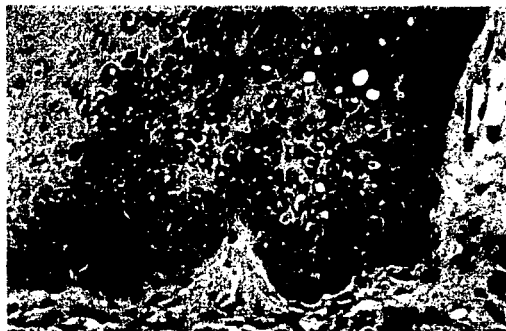


Fig. 7 H. Microfotografía a 400A.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

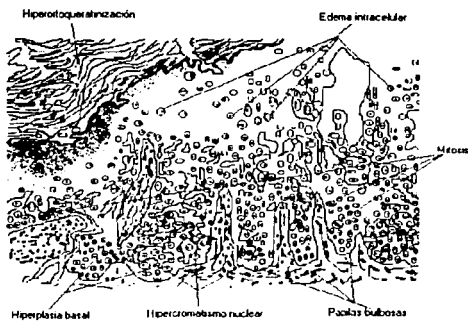


Fig. 7 I.



Fig. 7 J. Microfotografía a 200A.

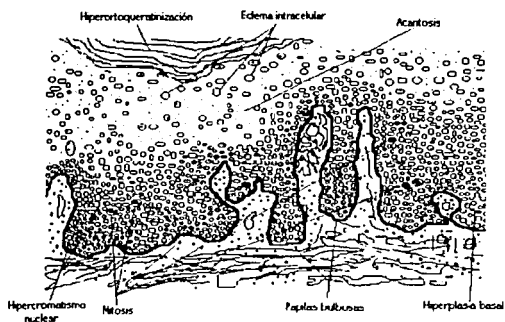


Fig. 7 K.

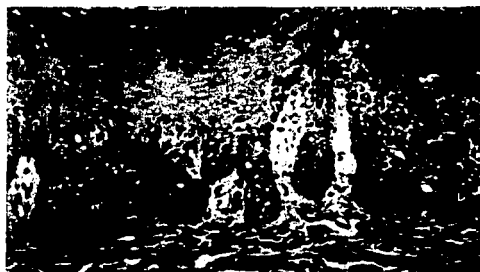


Fig. 7 L. Microfotografía a 200A.

FOI 271 98. El epitelio observado es plano estratificado paraqueratinizado con algunas zonas de queratinización. Presenta hiperplasia basal. Muestra acantosis leve. Hay edema intracelular e infiltrado focal crónico localizado de células inflamatorias. El tejido muestra menos de una mitosis por campo a 400 aumentos. Resultado: paraqueratosis.

FOI 272 98. Epitelio plano estratificado hiperortoqueratinizado con zonas de paraqueratinización. Presenta hiperplasia basal, hiper cromatismo nuclear y acantosis severa; existe edema intracelular. En el corte se observa formación de papilas

bulbosas en forma localizada (**figuras 8 A al 8 D**). Se observan más de dos mitosis por campo a *400 aumentos*. Resultado: displasia leve localizada.

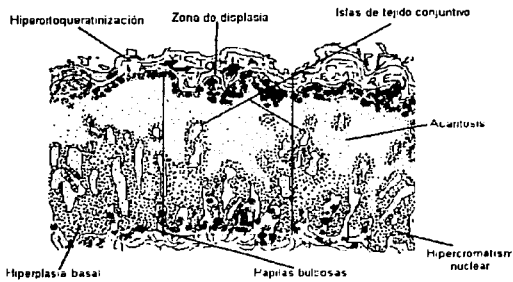


Fig. 8 A.



Fig. 8 B. Microfotografía a 100A.

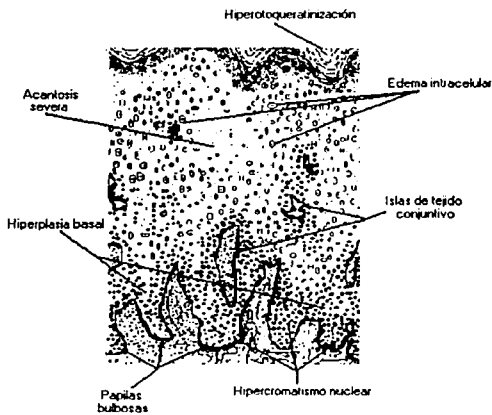


Fig. 8 C.



Fig. 8 D. Microfotografía a 200A.

FOI 273 98. En el corte se observa epitelio escamoso estratificado hiperqueratinizado. Presenta hiperplasia basal e hiperplasia nuclear. La acantosis es leve. Hay edema intracelular y el infiltrado de células inflamatorias es difuso leve. Presenta menos de una mitosis por campo óptico a *400 aumentos*. Resultado: displasia leve.

FOI 274 98. Se observa epitelio escamoso estratificado hiperparaqueratinizado; presenta hiperplasia basal y acantosis leve. El estrato más superficial muestra gran cantidad de células aplanadas y nucleadas. Hay menos de una mitosis por campo óptico a *400 aumentos*. Resultado: hiperparaqueratosis.

FOI 275 98. El epitelio que se observa es plano estratificado hiperparaqueratinizado. Presenta hiperplasia basal, hiper cromatismo nuclear y acantosis severa. El edema intracelular es acentuado. Las mitosis son menos de una por campo a *400 aumentos*. Resultado: displasia leve.

FOI 276 98. El epitelio es escamoso estratificado hiperparaqueratinizado con zonas de paraqueratinización. Presenta hiperplasia basal, hiper cromatismo nuclear y acantosis severa. Hay edema intracelular y el infiltrado de células inflamatorias es denso localizado. A *400 aumentos* se observa menos de una mitosis por campo. Resultado: liquen plano. Los detalles de la lesión se aprecian en las **figs. 9 A y 9 B**.

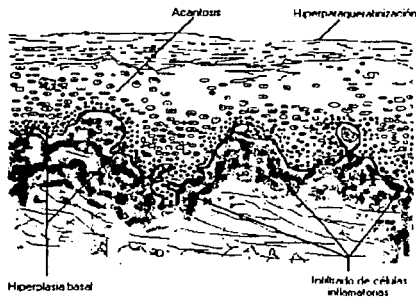


Fig. 9 A.

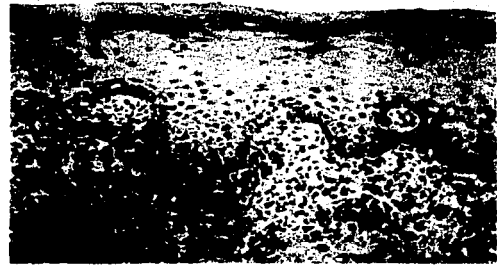


Fig. 9 B. Microfotografía a 200A.

FOI 277 98. Las **figuras 10 A** al **10 D** muestran un epitelio escamoso estratificado hiperparaqueratinizado con zonas de hiperqueratinización. Presenta hiperplasia basal, hiper cromatismo nuclear y acantosis severa. Hay edema intracelular localizado, así como infiltrado de células inflamatorias localizado. Se observa una

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

zona focal de necrosis. Presenta menos de una mitosis por campo a *400 aumentos*. Resultado: displasia leve localizada cercana al área de necrosis.

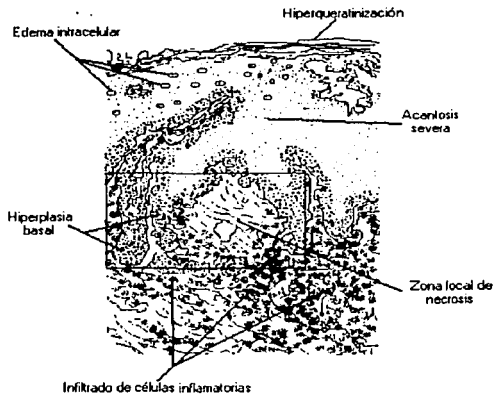


Fig. 10 A.



Fig. 10 B. Microfotografía a 100A.

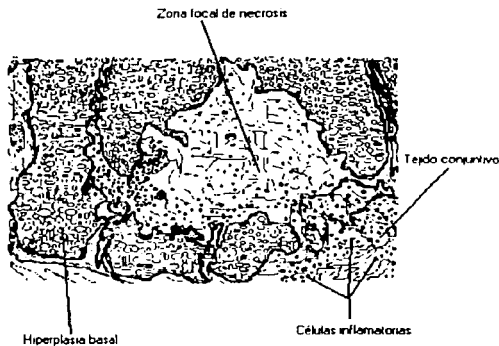


Fig. 10 C.

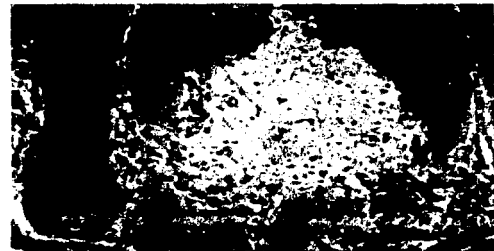


Fig. 10 D. Microfotografía a 200A.

FOI 278 98. El epitelio observado es plano estratificado hiperparaqueratinizado. Presenta hiperplasia basal, acantosis moderada, así como queratinización individual. Los clavos epiteliales son gruesos y profundos. Presenta menos de una mitosis por campo óptico a *400 aumentos*. Resultado: hiperparaqueratosis. Las **figuras 11 A** a **11 D** muestran los rasgos histológicos de la lesión.

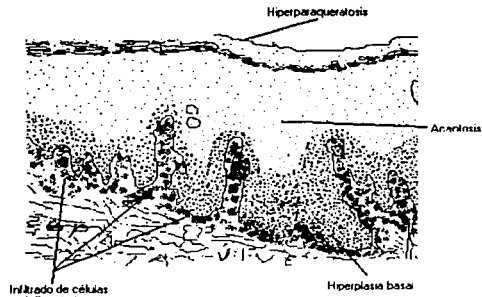


Fig. 11 A.

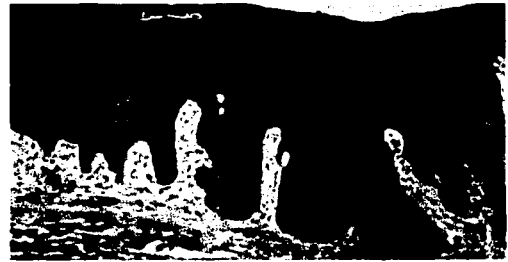


Fig. 11 B. Microfotografía a 100A.

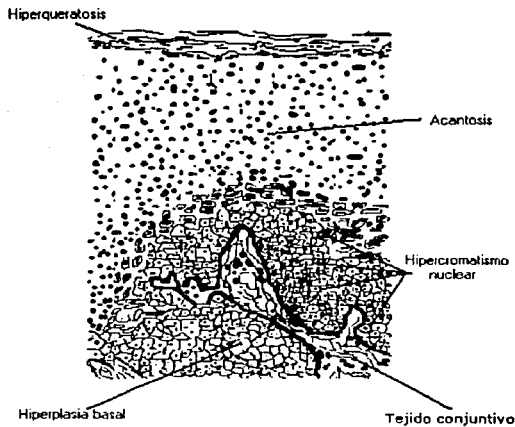


Fig. 11 C.

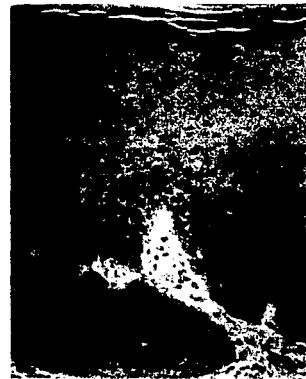


Fig. 11 D. Microfotografía a 200A.

FOI 279 98. El epitelio es escamoso estratificado hiperparaqueratinizado. Presenta hiperplasia basal, acantosis moderada y edema intracelular. El corte histológico está muy vascularizado. Podemos observar menos de una mitosis por campo óptico a 400 aumentos. Resultado: hiperparaqueratosis.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FOI 280 98. Las **figuras 12 A** y **12 B** presentan un corte histológico de epitelio escamoso estratificado hiperortoqueratinizado con zonas de paraqueratinización. En el epitelio se observa hiperplasia basal e hiper cromatismo nuclear. Presenta zonas localizadas de acantosis tanto leve como severa. Se observa una mitosis por campo óptico a *400 aumentos*. Resultado: hiperortoqueratosis.

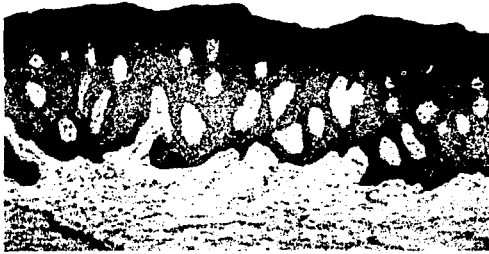


Fig. 12 A. Microfotografía a 100A.

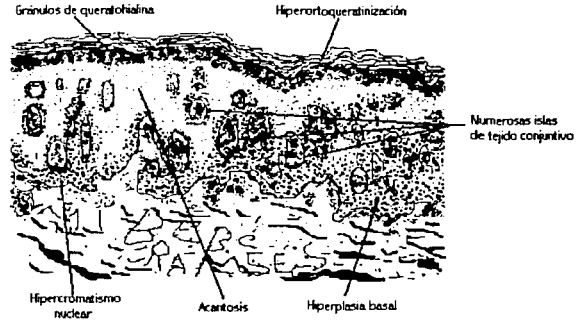


Fig. 12 B.

FOI 281 98. El epitelio que se observa es escamoso estratificado no queratinizado. Presenta acantosis moderada, el edema intracelular es acentuado y el infiltrado de células inflamatorias es leve. A *400 aumentos* se observa menos de una mitosis por campo. En las **figuras 13 A** y **13 B** se aprecia el patrón histológico de la lesión. Resultado: leucoedema.

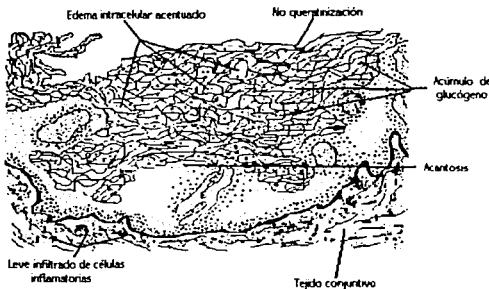


Fig. 13 A.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Fig. 13 B. Microfotografía a 100A.

FOI 282 98. El corte histológico muestra un epitelio escamoso estratificado hiperqueratinizado. Presenta hiperplasia basal, acantosis leve y edema localizado. Los clavos epiteliales son delgados y profundos. Se observa una mitosis por campo óptico a *400 aumentos*. Resultado: hiperqueratosis.

FOI 283 98. Observamos un epitelio escamoso estratificado hiperortoqueratinizado con hiperplasia basal, acantosis severa y edema intracelular localizado. Se observa más de una mitosis por campo a *400 aumentos*. Resultado: hiperortoqueratosis. En las **figuras 14 A y 14 B** podemos apreciar dos células en actividad mitótica.

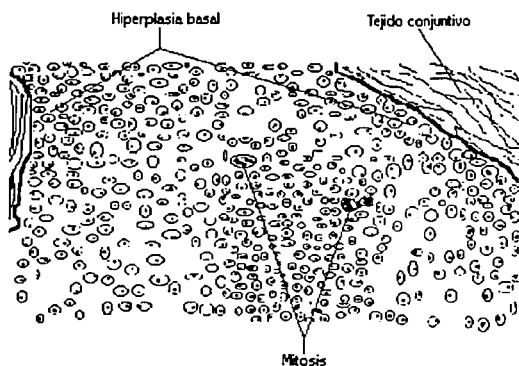


Fig. 14 A.

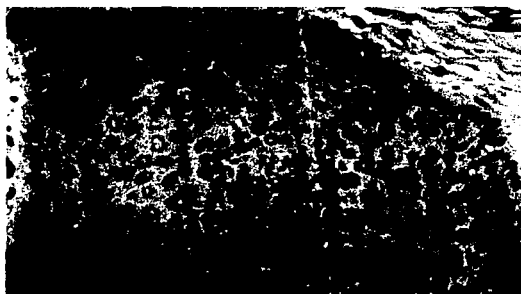


Fig. 14 B. Microfotografía a 400A.

FOI 284 98. El corte histológico presenta un epitelio escamoso estratificado no queratinizado. Se observa hiperplasia basal, acantosis severa, edema intracelular y el infiltrado de células inflamatorias es localizado difuso. Los clavos epiteliales que se observan son gruesos. Observamos una mitosis por campo a *400 aumentos*. Resultado: lesión viral. En las **figuras 15 A al 15 D** se pueden observar algunas características histopatológicas de la lesión viral.

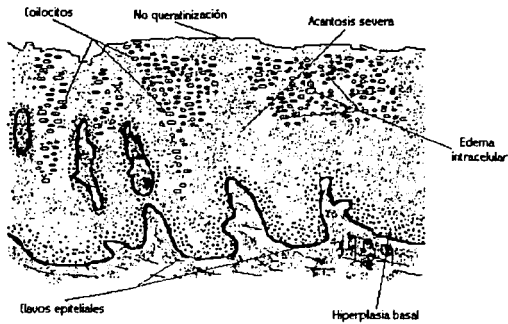


Fig. 15 A.



Fig. 15 B. Microfotografía a 100A.

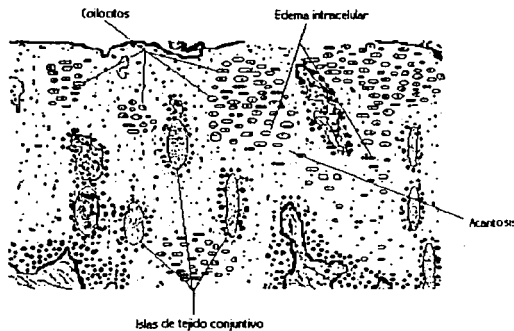


Fig.15 C.

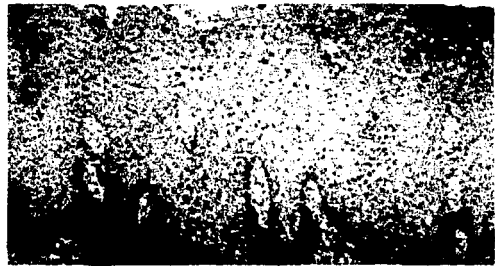


Fig. 15 D. Microfotografía a 100A.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FOI 285 98. El epitelio es escamoso estratificado hiperortoqueratinizado. Presenta hiperplasia basal, hiper cromatismo nuclear y acantosis leve. Existe edema intracelular localizado. El tejido muestra clavos epiteliales gruesos. Se observa una mitosis por campo a 400 aumentos. Resultado: hiperortoqueratosis.

FOI 286 98. Observamos un epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado. El epitelio muestra hiperplasia basal, acantosis severa y edema intracelular. A 400 aumentos se presenta menos de una mitosis por campo. Resultado: leucoedema. Las figuras 16 A y 16 B muestran las características histopatológicas del corte.

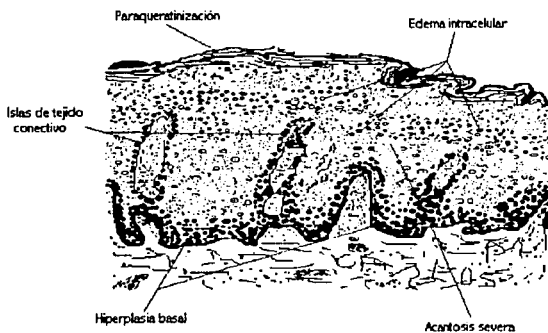


Fig. 16 A.

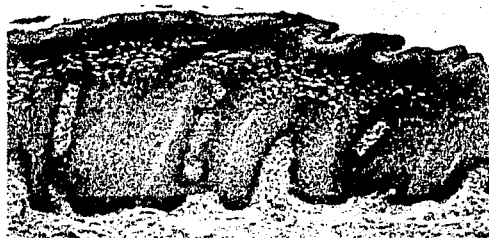


Fig. 16 B. Microfotografía a 100A.

FOI 287 98. El epitelio es escamoso estratificado hiperparaqueratinizado. Presenta hiper cromatismo nuclear y acantosis severa. Existe leve queratinización individual. El epitelio muestra congestión vascular. Las mitosis son menos de una por campo óptico a *400 aumentos*. Resultado: hiperparaqueratosis.

FOI 288 98.

Se observa un epitelio escamoso estratificado hiperortoqueratinizado con zonas de hiperqueratinización. Se puede observar hiperplasia basal e hiper cromatismo nuclear. Presenta áreas con acantosis severa y otras con acantosis moderada. Hay queratinización individual y presenta edema intracelular localizado. En el epitelio se observa más de una mitosis por campo a *400 aumentos*. Resultado: hiperortoqueratosis.

FOI 289 98. En las **figs. 17 A y 17 B** observamos un epitelio escamoso estratificado hiperparaqueratinizado con zonas de hiperqueratinización. El epitelio presenta hiperplasia basal, hiper cromatismo nuclear, acantosis moderada y edema intracelular. Se observa una mitosis por campo a *400 aumentos*. Resultado: hiperparaqueratosis.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

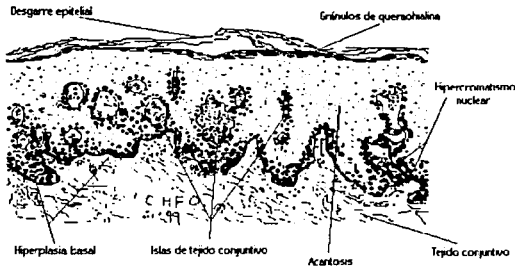


Fig. 17 A.



Fig. 17 B. Microfotografía a 100A.

FOI 290 98. El epitelio es escamoso estratificado hiperortokeratinizado con zonas de hiperqueratinización y no queratinización. Presenta hiperplasia basal, hiperchromatismo nuclear, acantosis moderada y edema intracelular. El corte histológico presenta áreas con leucoedema. Hay una mitosis por campo a 400 aumentos. Resultado: hiperortokeratosis.

FOI 291 98. El epitelio es escamoso estratificado hiperparaqueratinizado. Se puede observar la presencia de hiperplasia basal y acantosis severa. Se aprecia una mitosis por campo a 400 aumentos. Resultado: hiperparaqueratosis.

PORCENTAJE DE LAS LESIONES EN BASE A LOS HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS ENCONTRADOS

Tejido epitelial.

En el estudio histopatológico consideramos la presencia de las siguientes características: hiperplasia de células basales, hiperchromatismo nuclear, acantosis, edema intracelular y patrón de queratinización.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El epitelio mostró una gama de características histológicas que se manifestaron de la siguiente manera: de los 30 casos, en 26 (86.66 %) se presentó hiperplasia basal; 13 (43.33 %) mostraron hiper cromatismo nuclear; cuatro (13.33 %) tuvieron queratinización individual; en dos (6.66 %) se encontró formación de papilas bulbosas; en 30 (100%) se observó acantosis; el edema intracelular se presentó en 22 casos (73.33 %) y sólo en uno (3.33 %) se observó necrosis epitelial.

Respecto al grado de queratinización epitelial de los 30 casos, se obtuvieron los siguientes porcentajes: dos no queratinizadas (6.66 %); cuatro con paraqueratinización (13.33 %); 10 con hiperparaqueratinización (33.33 %); tres con hiperqueratinización (10 %); y 11 con hiperortoqueratinización (36.66 %).

Tejido conjuntivo.

El infiltrado de células inflamatorias se presentó con una distribución topográfica predominante en el tejido conjuntivo.

La intensidad del infiltrado de células inflamatorias se catalogó como leve, moderado y severo. En 20 casos (66.66 %) no se encontró infiltrado de células inflamatorias. Cuatro casos (13.33 %) presentaron infiltrado leve; en dos casos (6.66 %) se observó infiltrado moderado; y en cuatro casos (13.33%) se presentó infiltrado de células inflamatorias severo.

De los 30 casos estudiados, uno (3.33%) presentó congestión vascular; en igual número encontramos hemorragia; y uno más, estuvo altamente vascularizado. La pérdida de la interfase entre el epitelio y el tejido conjuntivo se observó en dos casos (6.66 %). Los hallazgos histopatológicos más representativos de las lesiones estudiadas se agrupan en la **tabla 1**.

	HIPERPLASIA BASAL	HIPERCROMATISMO NUCLEAR	ACANTOSIS	QUERATINIZACIÓN INDIVIDUAL	FORMACIÓN DE PAPILAS BULBOSAS	EDEMA INTRACELULAR	CÉLULAS INFLAMATORIAS	CLAVOS EPITELIALES	NECROSIS	GRÁNULOS DE QUERATOHIALINA	HIPERVASCULARIZACIÓN	CONGESTIÓN VASCULAR	HEMORRAGIA VASCULAR	MELANINA	PÉRDIDA DE INTERFASE	NO QUERATINIZACIÓN	PARAQUERATINIZACIÓN	HIPERPARAQUERATINIZACIÓN	HIPERQUERATINIZACIÓN	HIPERORTOQUERATINIZACIÓN	MITOSIS POR CAMPO	PARAQUERATOSIS	HIPERPARAQUERATOSIS	HIPERQUERATOSIS	HIPERORTOQUERATOSIS	DISPLASIA	LIQUEN PLANO	LEUCOEDEMA	LESIÓN VIRAL
FOI 262 98	*		*							*								*			-								
FOI 263 98	*		*				*			*									*		-1	*							
FOI 264 98	*		*				*			*							*		*		-1	*							
FOI 265 98	*		*				*			*								*		-1	*								
FOI 266 98	*	*	*	*	*	*	*			*			*					*		-1	*		*						
FOI 267 98	*	*	*	*	*	*	*			*			*		*			*		+1	*					*			
FOI 268 98	*		*		*	*	*			*	*			*				*		-1	*			*					
FOI 269 98	*		*		*	*	*	*		*	*			*				*		-1	*			*					
FOI 270 98	*	*	*	*	*	*	*	*		*	*			*				*		+3	*			*		*			
FOI 271 98	*		*		*	*	*			*	*			*				*		-1	*			*		*			
FOI 272 98	*	*	*	*	*	*	*			*	*			*				*		+2	*			*		*			
FOI 273 98	*	*	*	*	*	*	*	*		*	*			*				*		-1	*			*		*			
FOI 274 98	*		*		*	*	*			*	*			*				*		-1	*		*		*				
FOI 275 98	*	*	*	*	*	*	*	*		*	*			*				*		-1	*			*		*			
FOI 276 98	*	*	*	*	*	*	*	*		*	*			*				*		-1	*			*		*		*	
FOI 277 98	*	*	*	*	*	*	*	*		*	*			*				*		-1	*			*		*		*	
FOI 278 98	*		*	*	*	*	*	*		*	*			*				*		-1	*		*		*		*		
FOI 279 98	*		*	*	*	*	*	*		*	*			*				*		-1	*		*		*		*		
FOI 280 98	*	*	*	*	*	*	*	*		*	*			*				*		-1	*		*		*		*		
FOI 281 98			*		*	*	*	*		*	*			*		*		*		-1	*		*		*		*		*
FOI 282 98	*		*		*	*	*	*		*	*			*				*		-1	*		*		*		*		
FOI 283 98	*		*		*	*	*	*		*	*			*				*		+1	*		*		*		*		
FOI 284 98	*		*		*	*	*	*		*	*			*		*		*		-1	*		*		*		*		*
FOI 285 98	*	*	*	*	*	*	*	*		*	*			*				*		-1	*		*		*		*		*
FOI 286 98	*		*		*	*	*	*		*	*			*				*		-1	*		*		*		*		*
FOI 287 98	*	*	*	*	*	*	*	*		*	*	*		*				*		-1	*		*		*		*		*
FOI 288 98	*	*	*	*	*	*	*	*		*	*			*				*		+1	*		*		*		*		*
FOI 289 98	*	*	*	*	*	*	*	*		*	*			*				*		-1	*		*		*		*		*
FOI 290 98	*	*	*	*	*	*	*	*		*	*			*				*		-1	*		*		*		*		*
FOI 291 98	*		*		*	*	*	*		*	*			*				*		-1	*		*		*		*		*
PORCENTAJE	866	433	1000	133	66	733	333	20	33	366	33	33	33	33	66	66	133	333	10	366	MED -1	10	233	66	266	166	66	66	33

Tabla 1. Hallazgos histopatológicos de las lesiones

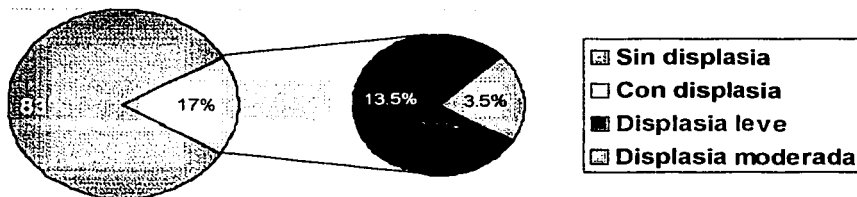
Displasia epitelial.

Se describió la presencia y ausencia de displasia epitelial de acuerdo a los 12 parámetros de la O.M.S., mismos que ya fueron mencionados.

De las 30 muestras, cinco (FOI 270, FOI 272, FOI 273, FOI 275 y FOI 277) presentaron rasgos de displasia epitelial, lo que representó el 16.66 % del total de casos.

Siguiendo con las características de displasia epitelial, de los cinco casos encontrados (17 %), solo uno presentaba displasia moderada (FOI 270), esto representa una frecuencia del 3.5 %. El grupo con mayor incidencia fue la displasia leve localizada con cuatro casos, este grupo constituye el 13.5 % de displasias encontradas. Los resultados de la displasia epitelial se encuentran representados en la **gráfica 1**.

DISPLASIA EPITELIAL



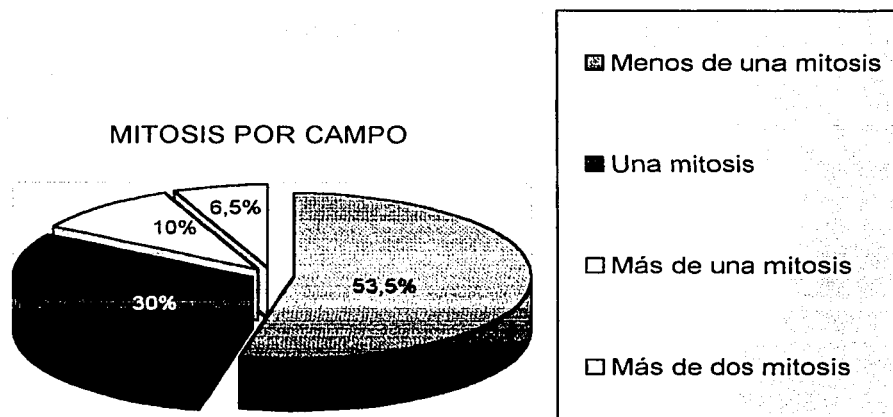
Gráfica 1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los resultados de nuestros casos muestran la existencia de varios parámetros de displasia epitelial, pero hay unos que se presentan con mayor frecuencia que otros.

En este sentido, la hiperplasia de células basales y el hiperchromatismo nuclear han sido los parámetros de presentación más frecuentes. Por otra parte, la presencia de papilas en forma de gota y el aumento de actividad mitótica, son los rasgos con menor frecuencia, pero no por ello dejan de ser importantes.

Respecto a los hallazgos de mitosis por campo óptico, se realizaron observaciones al microscopio a 400 aumentos. Los porcentajes obtenidos fueron los siguientes: 16 lesiones (53.44 %) con menos de una mitosis por campo óptico, nueve muestras (30 %) con una mitosis por campo óptico; tres (10 %) con más de una mitosis por campo y dos lesiones (6.66 %) con más de dos mitosis por campo.



Gráfica 2

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Displasia epitelial en relación con el patrón de queratinización.

El patrón de queratinización encontrado en los casos que presentaron displasia epitelial fue el siguiente: dos casos con hiperortoqueratinización (6.66 %); un porcentaje similar se observó con hiperparaqueratinización; y sólo un caso (3.33 %) presentó hiperqueratinización.

Las variantes de estos casos fueron las siguientes: de los dos casos que se encontraron con hiperortoqueratinización, uno de ellos presentaba zonas combinadas de paraqueratinización. Respecto a los casos de hiperparaqueratinización, uno alternaba con zonas con hiperqueratinización. El caso de hiperqueratinización no tuvo combinación.

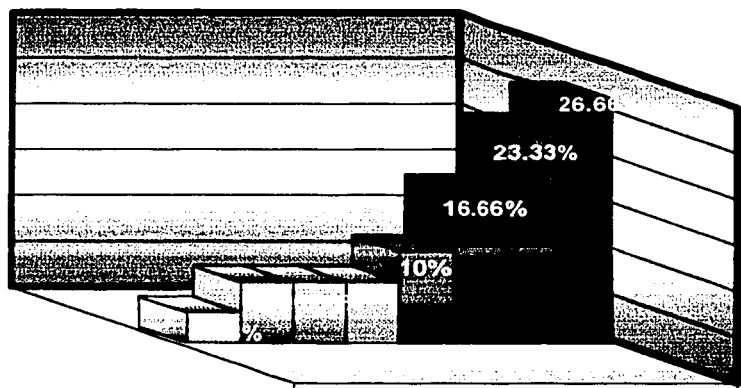
Al catalogar a las 25 lesiones restantes que no presentaron displasia epitelial (83.33 %), encontramos que nueve (30 %) presentaron hiperortoqueratinización, de las cuales seis poseían combinación con otro tipo de queratinización; ocho (26.66 %) mostraron hiperparaqueratinización, de las cuales dos casos tuvieron otro tipo de queratinización; cuatro lesiones (13.33 %) presentaron paraqueratinización, de las cuales una tuvo combinación; dos casos (6.66 %) se hallaron con hiperqueratinización, y uno de ellos con combinación; y en dos casos (6.66 %) se presentó una no queratinización sin combinación.

Respecto al infiltrado de células inflamatorias que presentaron los casos que se hallaron con displasia epitelial, este fue de predominio linfocitario, tres de ellos (10 %) presentaron infiltrado inflamatorio leve o moderado localizado, y dos casos (6.66 %) no presentaron infiltrado inflamatorio.

Resultado histopatológico de las lesiones.

De los 30 casos estudiados (**gráfica 3**), ocho lesiones (26.66 %) presentaron rasgos de hiperortoqueratosis (FOI 262, 268, 269, 280, 283, 285, 288 y 290), siete casos (23.33 %) presentaron hiperparaqueratosis (FOI 266, 274, 278, 279, 287, 289 y 291), cinco muestras (16.66 %) resultaron ser displasias (FOI 270, 272, 273, 275 y 277), tres casos más (10 %) fueron paraqueratosis (FOI 263, 264 y 271) y dos lesiones (6.66 %) se presentaron con hiperqueratosis (FOI 265 y 282). Así mismo, se encontraron dos casos (6.66%) con leucoedema (FOI 281 y 286), dos (6.66%) liquen plano (FOI 267 y 276) y sólo un caso (3.33 %) presentó lesión viral (FOI 284).

RESULTADO HISTOPATOLÓGICO DE LAS LESIONES



■ Lesión viral	■ Liqueen plano	■ Leucoedema
■ Hiperqueratosis	■ Paraqueratosis	■ Displasia
■ Hiperparaqueratosis	■ Hiperortoqueratosis	

Gráfica 3

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN

Las alteraciones en el epitelio bucal se presentan en diversas formas y grados. En el caso de la queratosis friccional, los cambios que se originan son el reflejo de la gran actividad celular que hay en la lesión. La hiperplasia, como proceso proliferativo, constituye un riesgo para desarrollar una entidad más severa como es el caso de la displasia epitelial. Cuando se presenta algún grado de displasia, la lesión puede clasificarse de acuerdo a ciertos parámetros, que entre otras características, basan sus criterios en el tamaño, forma y distribución de las células afectadas. De esta manera, se correlacionan las lesiones y se determina cuando existe una alteración mayor, para así poder pronosticar el curso de una patología.

Reichart,¹⁶ Bagán²¹ y Shklar,²⁹ mencionan que histopatológicamente, la mayoría de las queratosis friccional presentan hiperqueratosis, hiperparaqueratosis y acantosis, ello se debe a la acción hística que corresponde a una reacción protectora contra el traumatismo que se presenta. Lo anterior concuerda con el estudio que realizamos, ya que de las 30 lesiones que se diagnosticaron clínicamente como queratosis friccional, 10 presentaron hiperortoqueratosis, tres lesiones mostraron hiperqueratosis, en igual número se presentó la paraqueratosis y nueve fueron hiperparaqueratosis. Sin embargo, hubo cinco lesiones que no correspondieron a queratosis friccional, de las cuales dos presentaron características de leucoedema, dos con rasgos de liquen plano y una con histopatología correspondiente a lesión viral. En los casos de queratosis donde encontramos rasgos de displasia epitelial, observamos que en dos de las lesiones se presentó hiperortoqueratinización, dos con hiperparaqueratinización y una con hiperqueratinización. Así mismo, en todas ellas se observaron grados variables de acantosis.

Reichart¹⁶ y Regezi,²⁰ señalan que en la queratosis friccional a nivel de tejido conjuntivo se presentan pocas células inflamatorias; de las 30 lesiones que estudiamos, en 20 casos (66.6 %) no observamos infiltrado de células inflamatorias y en los 10 casos restantes se encontró un infiltrados de leve a moderado, a excepción

de los casos de liquen plano en donde el infiltrado fue acentuado, tal como lo indican Shafer¹⁷ y Sapp¹⁸.

Para los casos en los que encontramos rasgos de displasia epitelial, en tres de ellos observamos infiltrado de células inflamatorias y en dos de ellos no se encontró infiltrado. Sapp,¹⁸ señala que las áreas con displasia epitelial a menudo presentan infiltrado de células inflamatorias en el tejido conectivo subyacente y que las células se extienden hacia las capas más profundas del epitelio. Es posible que los casos en los que no observamos infiltrado, se haya presentado la ausencia debido al tiempo de evolución de la lesión o al número de factores inductores de la misma.

Reichart¹⁶ y Regezi,²⁰ indican que por su naturaleza, en la queratosis friccional es difícil que ocurra transformación maligna, sin embargo, nuestros resultados señalan que de las 30 lesiones estudiadas, cinco (17 %) presentaron características de displasia epitelial. Estos resultados son significativos, debido a que la literatura no reporta a la queratosis friccional como patología que presente algún grado de displasia epitelial, y bajo esta condición, nuestro estudio puede servir para ser comparado con otros.

Kramer,¹¹ Sapp,¹⁸ Shklar,²⁹ Silverman⁴⁴ y Rich,⁴⁵ señalan que el proceso de displasia en el epitelio plano estratificado se da como un proceso gradual de irritación prolongada en el cual múltiples alteraciones menores individuales de las células y los tejidos culminan en daños muy severos. Nuestras observaciones en el presente estudio indican que la queratosis friccional puede corresponder hispotatológicamente a displasia epitelial.

CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos en el presente estudio, se concluye que pueden presentarse cambios displásicos en queratosis friccional, su aparición es en un mínimo porcentaje, pero la importancia de ello radica en los hallazgos histopatológicos en este tipo de lesiones.

Siempre que una lesión se diagnostique clínicamente como queratosis friccional, y que una vez retirado el estímulo que la provoca no desaparezca, se debe realizar el estudio histopatológico correspondiente para confirmar la presencia o ausencia de cambios displásicos en el epitelio de la lesión.

El menor estímulo provocado sobre la superficie epitelial de la mucosa bucal, puede desencadenar cambios que van desde un simple engrosamiento de las capas celulares, hasta cambios acompañados de atipia, los cuales pueden llegar culminar en grados variables de displasia.

Los hallazgos histopatológicos de las lesiones estudiadas, y en particular en aquellas en donde se encontró displasia epitelial, muestran una elevada actividad celular, lo que indica que debido a la proliferación celular, los cambios atípicos pueden presentarse con mayor facilidad.

En casos muy particulares, la queratosis friccional puede presentar cambios displásicos, pero estos cambios se dan en proporción al número de factores predisponentes a los que se exponga una persona, y a la intensidad de los mismos.

Para poder generalizar y decir que la queratosis friccional puede culminar en displasia epitelial, no debemos basarnos únicamente en los resultados obtenidos en el presente estudio, es necesario realizar estudios de tipo prospectivo en donde se de seguimiento al paciente, para observar la evolución de la lesión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leeson, Thomas S.; Leeson, Roland C. y Paparo, Anthony A. Texto y atlas de histología. México: Interamericana/Mac Graw-Hill, 1989: 101-25.
2. Junqueira, L. C. U. y Carneiro, José. Histología básica: texto y atlas. 4ª edición. Barcelona; México: Masson, 1996: 51-75.
3. Ross, Michel H.; Romrell, Lynn J. y Kaye, Gordon I. Histología: texto y atlas a color. 3ª edición. México, D.F. : Medica Panamericana, 1997: 54-91.
4. Paulsen, Douglas F. Histología básica. México, D.F. : Manual Moderno, 1991: 63-73.
5. Stevens, Alan y Lowe, James S. Histología humana. 2ª edición. Madrid; México, D.F. : Harcourt Brace, 1998: 33-48.
6. Cormack, David H. Histología de Ham. 9ª edición. México: Harla, 1988: 169-88.
7. Folsom, Tyler C.; White, Charles P.; Bromer, Louis; Canby, Henry F. y Garrington, George E. Oral exfoliative study: review of the literature and report of a three-year study. Oral Surg 1972; **33** (1): 61-74.
8. Ten Cate, A. R. Histología oral: desarrollo, estructura y función. 2ª edición. Buenos Aires; México: Medica Panamericana, 1986: 400-46.
9. Mjör, Ivar A. y Fejerskov, Ole. Embriología e histología oral humana. Barcelona; México: Salvat, 1989: 195-224.
10. Berkovitz, B. K. B.; Holland, G. R. y Moxham, B. J. Atlas en color y texto de anatomía, histología y embriología oral. 2ª edición. Madrid; México: Mosby/Doyma, 1995: 199-205.
11. Kramer, I. R. H.; Lucas, R. B.; Pindborg, J. J.; Sobin, L. H. et al. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. Oral Surg 1978; **46** (4): 518-39.
12. Hall, W.; Ogden, G. R.; Saleh, A. H.; Hopwood, D. y Ross, P. E. Fluid phase endocytosis in oral epithelia: variation with site and effect of cancer. J Oral Pathol Med 2000; **29**: 220-5.

13. Glickman, I. Periodontología clínica de Glickman. 7ª edición. México: Interamericana/Mc Graw-Hill, 1993: 18-22, 27.
14. Lindhe, Jean et al. Periodontología clínica. Buenos Aires; México: Medica Panamericana, 1986: 19-39.
15. Genco, Robert J.; Goldman, Henry M. y Cohen, D. Walter. Periodoncia. México: Interamericana/Mc Graw-Hill, 1990: 7-10.
16. Robbins, S. L. y Kumar V. Patología humana. 4ª edición. México: Interamericana/Mc Graw-Hill, 1990: 185-8.
17. Bagán, Sebastian J. V.; Ceballos, Salobreña A.; Bermejo, Fenoll A.; Aguirre, Urizar J. M. y Peñarrocha, Diago M. Medicina oral. Barcelona; México: Masson, 1995: 73, 166-73.
18. Shafer, William G.; Hine, M. K. y Levy, B. M. Tratado de patología bucal. 4ª edición. México: Interamericana, México, 1988: 92-105.
19. Thoma, Kurt Hermann. Thoma: patología oral. Barcelona: Salvat, 1980: 889-96.
20. Spouge, J. D. Patología bucal. Buenos Aires: Mundi, 1978: 371-5.
21. Bánóczy, Jolán y Csiba, Árpád. Comparative study of the clinical picture and histopathologic structure of oral leukoplakia. Cancer 1972; **29** (5): 1 230-34.
22. Sapp, J. Philip; Eversole, Lewis R. y Wysocki, George P. Patología oral y maxilofacial contemporánea. Madrid: Harcourt, 1998: 164-7, 170-3.
23. Pindborg, Jens J.; Daftary, Dinesh K. y Mehta, Fali S. A follow-up study of sixty-one oral dysplastic precancerous lesions in Indian villagers. Oral Surg 1977; **43** (3): 383-90.
24. Robbins, S. L. et al. Patología estructural y funcional. 5ª edición. Madrid: Mac Graw-Hill/ Interamericana, 1995: 275-8.
25. Oliver, Richard J.; Mac Donald, D. Gordon y Felix, David H. Aspects of cell proliferation in oral epithelial dysplastic lesions. J Oral Pathol Med 2000; **29**: 49-55.
26. Reichart, Peter A. y Phillipsen, Hans Peter. Atlas de patología oral. España/Alemania: Masson, 1999: 70, 73-74, 76-77, 79, 154, 184.

27. Regezi, Joseph A. y Sciubba, James J. Patología bucal: correlaciones clinicopatológicas. 3ª edición. México: Mac Graw-Hill/Interamericana, 1999: 90-92, 110.
28. Seoane, J.; Bascones, A.; Ortiz, S. y Asenjo, J. A. Oral leukoplakia: histopathologic study of 55 cases. Oral Med 1996; **1**: 70-8.
29. Shklar, G. Oral cancer: the diagnosis, therapy, management and rehabilitation of the oral cancer patient. E. E. U. U. : W. B. Saunders Company, 1984: 1-7, 15-8, 26-8, 31-9.
30. Bánóczy, Jolán y Csiba, Árpád. Ocurrence of epithelial dysplasia in oral leukoplakia: analysis and follow-up study of 12 cases. Oral Surg 1976; **42** (6): 766-74.
31. Waldron, Charles A. y Shafer, William G. Leukoplakia revisited: a clinicopathologic study of 256 oral leukoplakias. Cancer 1975; **36** (4): 1 386-92.
32. Portilla, R. J.; Gaitán, C. L. A. y Aguirre, M. de O. A. Texto de patología oral. México: Ateneo, 1989: 32-4.
33. Lumerman, Harry; Freedman, Paul y Kerpel, Stanley. Oral epithelial dysplasia and the development of invasive squamous cell carcinoma. Oral surgery, oral medicine, oral pathology 1995; **79** (3): 321-29.
34. Morita, Masaru; Kuwano, Hiroyuki; Yasuda, Mitsuhiro et al. The multicentric occurrence of squamous epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma in the esophagus. Cancer 1994; **74** (11): 2 889-95.
35. Bascones, M. A. Tratado de odontología. Tomo III. 3ª edición. Madrid: Avances médico-dentales, 2000: 3 073-90.
36. García-Pola, M. J. y López-Arranz, J. S. Criterios clínicos para calcular el riesgo de malignización de las lesiones leucoplásicas. Av. Odontoestomatol. 1991; **7**: 89-102.
37. Mosqueda, T. A.; Díaz, F. M.; Irigoyen C. M. E. et al. Prevalencia de alteraciones de la mucosa bucal en el adulto mayor: estudio en dos grupos del sur de la Cd de México.
http://cueyatl.uam.mx/temas_selectos/Prevalencia_de_alteracione.htm

38. Lesiones premalignas y malignas de la cavidad bucal.
<http://perso.wanadoo.es/casuscelli/leprema.htm>
39. Lesiones precancerosas. <http://www.odontocat.com/patorallepre.htm>
40. Transtornos de la boca y de los dientes: cáncer y otros tumores de la boca.
http://www.msd.es/publicaciones/mmerck_hogar/seccion_08/seccion_08_098.html
41. Arthur, Nouel A. y Arthur, Rodger M. Factores de riesgo del cáncer de la boca.
http://www.infocompu.com/adolfo_arthur/factores_r1.htm
42. Mehta, Fali S.; Pindborg, J. J.; Gupta, P. C. y Daftary, D. K. Epidemiologic and histologic study of oral cancer and leukoplakia among 50 915 villagers in India. Cancer 1969; **24** (4): 832-49.
43. Baric, Jean M.; Alman, John E.; Feldman, Roy S. y Chauncey, Howard H. Influence of cigarette, pipe and cigar smoking, removable partial dentures, and age on oral leukoplakia. Oral Surg 1982; **54** (4): 424-29.
44. Silverman, Sol; Gorsky, Meir y Lozada, Francina. Oral leukoplakia and malignant transformation. Oral Surg 1996; **82**: 117.
45. Rich, A. M. y Radden, B. G. Squamous cell carcinoma of the oral mucosa: a review of 244 cases in Australia. J Oral Pathology 1984; **13** (5): 459-71.
46. La influencia del tabaco en los tejidos bucales y su efecto sobre la cicatrización.
<http://bajio.delasalle.edu.mx/portacademia/odontologia/tabaco.htm>
47. Ogden, G. R.; Copwe, J. G. y Green, M. W. Detection of field change in oral cancer using oral exfoliative cytologic study. Cancer 1991; **68** (7): 1 611-15.
48. Lobos, N. y Canales M. Correlación del diagnóstico histológico con test de azul de toluidina y citología exfoliativa en lesiones benignas, precancerosas y cancerosas de la mucosa oral. Av. Odontoestomatol. 1993; **9**: 421-5.
49. Geneser, Finn. Atlas a color de histología. Madrid: Medica Panamericana, 1990.
50. Cawson, Roderick. A.; Binnie, William H. y Eveson, John W. Color atlas of oral disease: clinical and phatologic correlations. 2ª edición. Hong Kong: Wolfe, 1993.