



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS SUPERIORES
UNIDAD LEÓN**

TÍTULO:

**NÓDULOS ASINTOMÁTICOS EN BORDE
LATERAL DE LENGUA. REPORTE
DE UN CASO CLÍNICO.**

**FORMA DE TITULACIÓN:
CASO CLÍNICO**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADA EN ODONTOLOGÍA**

P R E S E N T A:

Lizeth Fabiola Rizo Guzmán



TUTOR: Mtro. Fernando Tenorio Rocha

ASESOR: Mtra. Paola Campos Ibarra

León, Guanajuato, año 2017



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.

ÍNDICE

DEDICATORIA.....	- 4 -
AGRADECIMIENTOS	- 5 -
RESUMEN	- 7 -
Palabras clave.....	- 11 -
INTRODUCCION.....	-12-
CAPÍTULO 1.....	- 13 -
MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES	- 14 -
1. Mucosa bucal.	- 14 -
1.1 Componentes tisulares de la lengua	- 21 -
2. Clasificación Metabólica, Inflamatoria, Neoplásica y del Desarrollo (MIND) ..	- 21 -
3. Desórdenes potencialmente malignos.....	- 23 -
3.1 Eritroplasia	- 24 -
3.2 Leucoplasia.....	- 25 -
3.3. Eritroleucoplasia.....	- 26 -
4. Definición de displasia	- 26 -
4.1 Displasia epitelial oral.....	- 27 -
4.1.1. Definición	- 27 -
4.1.2. Criterios para el diagnóstico de displasia.....	- 27 -
4.1.3. Grados de displasia	- 29 -
4.1.4. Etiopatogenia	- 32 -
4.1.4.1. Factores de riesgo.....	- 35 -
4.1.5. Edad y género.....	- 35 -
4.1.6. Localización	- 37 -
4.1.7. Frecuencia	- 37 -
4.2. Características clínicas	- 37 -
4.2.1. Eritroplasia oral	- 38 -
	- 2 -

4.2.2. Leucoplasia oral.....	- 38 -
4.2.3. Eritroleucoplasia oral	- 39 -
4.3.1. Displasia coilocítica.....	- 40 -
4.4. Diagnósticos diferenciales.....	- 41 -
4.5. Tratamiento	- 41 -
4.6. Auxiliares de diagnóstico.....	- 44 -
4.7. Pronóstico	- 50 -
 CAPÍTULO 2.....	 - 52 -
OBJETIVO GENERAL	- 53 -
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	- 53 -
 CAPÍTULO 3.....	 - 54 -
CASO CLÍNICO	- 55 -
RESULTADOS.....	- 61 -
 CAPÍTULO 4.....	 - 62 -
DISCUSIÓN	- 63 -
CONCLUSIONES	- 65 -
BIBLIOGRAFIA	- 67 -

DEDICATORIA

A Dios,

Por darme el don de la vida y permitirme cumplir día a día con mis sueños.

A mis chicos Santy y Johnny,

Por la gratitud de su existencia y la bendición de tenerlos en mi vida durante
estos 7 años.

A mis padres y hermanas,

Por todo el apoyo incondicional que recibo de cada uno de ustedes, infinitas
gracias.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México,

Por darme la enorme dicha de pertenecer a la grandeza de esta institución y poder identificarme con su historia y sus valores.

A la Escuela Nacional de Estudios Superiores,

Por permitirme vivir tan bonita trayectoria estudiantil donde pase una de las mejores etapas de mi vida.

Al maestro Javier de la Fuente Hernández,

Por su enorme corazón y todo su esfuerzo que manifiesta con tanto entusiasmo para mejorar la calidad de educación de todos sus alumnos.

A mis tutores los maestros Paola Campos y Fernando Tenorio,

Por haber sido parte fundamental de mi formación académica, serán mi motivación para “saltar tan alto como tú quieras”. Éste trabajo ha sido gracias a ustedes, por todo su empeño que muestran con alegría.

A mi pequeña familia,

Por ayudarme en este proyecto de vida, por todo su acompañamiento durante estos cuatro años. Mi Santy cada día me da tanto orgullo ser tu mami. Jonathan gracias por no desistir en este camino que emprendimos juntos y que tantas satisfacciones nos ha dado.

A mis padres,

Por compartir este gran logro en mi vida, y aprender de sus buenos ejemplos, por cuidar de mi pequeño con tanto amor.

A Vicky, Erika y Mou,

Mis queridas hermanas, que bonito es tenerlas a ustedes, mi vida es más feliz y divertida, gracias por existir.

A Andrea Villegas Reyes,

Por la alegría de que nuestros caminos se hayan juntado, por tantos momentos que pasamos juntas.

A todos mis profesores,

Por la enorme paciencia que significa educar, por compartir todos sus conocimientos sin esperar nada a cambio.

A Carlos Ponce,

Por la existencia de personas dispuestas a escuchar, comprender y remendar a los demás, gracias por demostrarme que el mundo sigue y de los errores se aprende.

A todas las personas que se cruzaron en mi carrera,

Ya sea como amigos, compañeros, a mis estimados pacientes que tuvieron la valentía de confiar en mis manos inexpertas. Gracias a todos ustedes por la calidez humana que mostraron para conmigo.

A ustedes que se han tomado su tiempo para leer tan importante proyecto para mí, de corazón gracias.

RESUMEN

Introducción

Algunas alteraciones presentes en la región de cabeza y cuello se han visto íntimamente involucradas en el desarrollo de lesiones premalignas o potencialmente malignas. El propósito principal de identificar lesiones orales en estadios tempranos es prevenir la transformación maligna o bien que pueda involucrar la invasión a estructuras anatómicas contiguas. Las modalidades de tratamiento son muy variadas entre ellas la identificación y supresión de factores de riesgo, terapia farmacológica, o bien tratamientos invasivos como la escisión quirúrgica convencional, criocirugía o escisión con láser.

El presente trabajo relata el caso de un paciente masculino de 46 años de edad que presenta dos nódulos en borde lateral de lengua. Por indicación del área de Patología Bucal se realizó la biopsia excisional de las lesiones para su posterior análisis histológico.

Antecedentes y marco teórico

Un gran número de condiciones patológicas pueden afectar cabeza y cuello, desde condiciones comunes hasta las más raras, la clasificación MIND, abarca 4 divisiones: metabólica; asociada a cuestiones nutricionales, genéticas, hormonales y adquiridas, inflamatoria; debido a factores extrínsecos, lesiones reactivas, de origen infeccioso y las de origen inmunológico; neoplásica; puede ser de dos tipos benigna o maligna, y del desarrollo; incluye cambios patológicos que se dan durante la formación de estructuras orales.

El término Desórdenes Potencialmente Malignos (DPM) se decretó oficialmente como un grupo heterogéneo de condiciones que incluye eritroplasia, leucoplasia no homogénea, liquen plano erosivo, fibrosis oral submucosa y queratosis actínica. Aunque no todos los DPM sufren una transformación maligna y algunos sitios afectados inclusive se revierten, de igual manera, algunos Carcinomas

Orales de Células Escamosas (COCE), se pueden desarrollar de lesiones donde no se había diagnosticado displasia epitelial con anterioridad. Las lesiones más comúnmente reconocidas en la cavidad bucal como potencialmente malignas son leucoplasia y eritroplasia.

La leucoplasia puede ser reconocida por pliegues blancos de riesgo cuestionable excluyendo enfermedades o desórdenes presentes en el paciente que no incrementan el riesgo de cáncer. Si no se confirma otro desorden de la mucosa, se indica la toma de biopsia, la lesión se caracteriza por leucoplasia con o sin displasia. La presencia de displasia epitelial indica fuerte predictibilidad a malignizarse. La eritroplasia es considerada la lesión oral con el mayor potencial de malignización, la OMS la define como una placa de color rojo intenso que no puede ser caracterizada clínica o patológicamente como ninguna otra enfermedad ya definida. Frecuentemente se presenta una mezcla de lesiones blancas y rojas, lo que suele denominarse “eritroleucoplasia”.

El estándar de oro para el diagnóstico de un DPM es la evaluación microscópica por medio de tinciones de hematoxilina y eosina, para la localización de cambios arquitectónicos y citológicos, que son frecuentemente referidos en patología maxilofacial como displasia epitelial oral (DEO). Una interfase irregular con proyecciones citoplasmáticas del epitelio caracteriza a la malignización.

Las lesiones displásicas positivas al Virus del Papiloma Humano (VPH) presentan una completa pérdida de diferenciación del estrato escamoso y proliferación anormal, los cuales consisten en el efecto oncogénico de VPH de alto riesgo. La frecuencia de infección por VPH en DEO es variable, aquellos estudios que incluyen zonas aledañas al anillo de Waldeyer reportan una mayor proporción en la presencia de VPH.

El propósito de la identificación de un DPM es evitar su transformación maligna. La identificación de factores de riesgo ayuda a prevenir a los pacientes con una lesión

premaligna que se puede desarrollar a un carcinoma. A pesar de que la DEO no se encuentra comúnmente asociada a una apariencia clínica, la leucoplasia y eritroplasia son lesiones asociadas con cambios displásicos. Las opciones de tratamiento no quirúrgicas de lesiones orales con evidencia de DEO incluyen citas de control regular, reducción de factores de riesgo tales como fumar o alcohol, terapia farmacológica con retinoides o antimicóticos. Los tratamientos quirúrgicos incluyen láser, criocirugía o biopsia excisional o incisional. Las lesiones que muestran más grados de displasia, se recomienda hacer la incisión con bordes de seguridad.

Objetivo general: Identificar lesiones premalignas del epitelio oral y su tratamiento.

Objetivos específicos

- Evaluar las manifestaciones clínicas en el paciente de las lesiones orales en borde lateral de lengua.
- Definir ruta clínica y plan de tratamiento.
- Realizar tratamiento quirúrgico de las lesiones para su examen histopatológico e inmunohistoquímica.
- Valorar resultados e informar al paciente.
- Realizar un seguimiento de la lesión al uno, tres, seis, doce, dieciocho, veinticuatro, treinta, treinta y seis, y cuarenta y ocho meses.

Presentación del caso clínico

Paciente masculino de 46 años de edad se presenta a la clínica de Admisión de las Clínicas Odontológicas de la Escuela Nacional de Estudios Superiores, Unidad León, por hallazgo clínico se localizan dos nódulos en borde lateral derecho de lengua, posterior a la identificación de factores de riesgo y la interconsulta con Patología Oral, se indica la realización de la biopsia excisional de ambas lesiones para su posterior estudio histopatológico.

Implicaciones éticas

No tiene implicación ética, el paciente firmó un consentimiento informado para la realización del tratamiento.

Análisis de resultados

Se realizaron citas de control posteriores a la realización de la cirugía, al paciente se le informó de su condición y se le dieron recomendaciones tales como disminuir o de ser posible detener el consumo de cigarrillos. Cuatro años posteriores a la realización de la cirugía el paciente no muestra recidiva de las lesiones.

Discusión

La presencia de DPM en la cavidad bucal ha sido ampliamente documentada como una entidad que se encuentra de manera frecuente a partir de la tercera década de vida. A pesar de que estas lesiones pueden aparecer debido a diversos factores, el pico de incidencia se encuentra en pacientes a partir de la quinta década de vida. Existe gran controversia de acuerdo a alguna predilección de sexo, ya que los diversos estudios que se han realizado indican que la prevalencia depende en gran medida de la zona geográfica que ha sido estudiada. Las regiones anatómicas que se han reportado con mayor afinidad a la presencia de lesiones premalignas son el paladar blando, el piso de boca y la mucosa oral. Se consideran los mismos factores etiológicos del cáncer bucal para los DPM: tabaco ya sea fumado o mascado, ingesta de alcohol, tipo de dieta, inmunosupresión, presencia de algunos virus, entre otros.

Conclusiones

1. Los DPM son lesiones que presentan una incidencia mundial de hasta 2%, de origen neoplásico, que está relacionado a la presencia de factores de riesgo.
2. Las características clínicas que indiquen la presencia de displasia en las lesiones de la cavidad oral, requieren de biopsia para determinar un diagnóstico completo y dar un tratamiento integral.

3. Su etiopatogenia va muy relacionada al cáncer oral de células escamosas, por lo que la identificación de dichos desórdenes es de vital importancia para prevenir su malignización.

Cronograma de actividades

Actividades/Meses	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
0. Definición del Prtocolo de caso clínico																									
a. Validación del Protocolo de caso clínico																									
1. Revisión y análisis de la literatura científica																									
2. Diagnóstico, pronóstico y plan de tratamiento																									
a. Periodo de tratamiento																									
b. Diagnóstico histopatológico																									
c. Control clínico a los dos meses																									
d. Control clínico a los seis meses																									
e. Control clínico a los 12 meses																									
h. Control clínico a los 24 meses																									
3. Elaboración de tesina																									
a. Marco teórico																									
b. Objetivos																									
c. Caso clínico y resultados																									

Palabras clave: desórdenes potencialmente malignos, neoplasia, displasia, displasia coilocítica, cáncer oral de células escamosas.

INTRODUCCIÓN

Los desórdenes potencialmente malignos (DPM) se definen como un grupo heterogéneo de condiciones que incluye eritroplasia, leucoplasia no homogénea, liquen plano erosivo, fibrosis oral submucosa y queratosis actínica¹. El cáncer oral puede ser precedido por un DPM². Para el diagnóstico histopatológico de un DPM, se requiere la presencia de displasia epitelial oral (DEO), que se encuentra comúnmente asociada a leucoplasias y eritroplasias³. La eritroplasia y la eritroleucoplasia tienen los mayores rangos de transformación maligna, seguido de la fibrosis submucosa⁴. La leucoplasia es el DPM más frecuente, con un rango global de transformación maligna bastante amplio, que va del 1.36% por año aplicado a la prevalencia de la condición⁵.

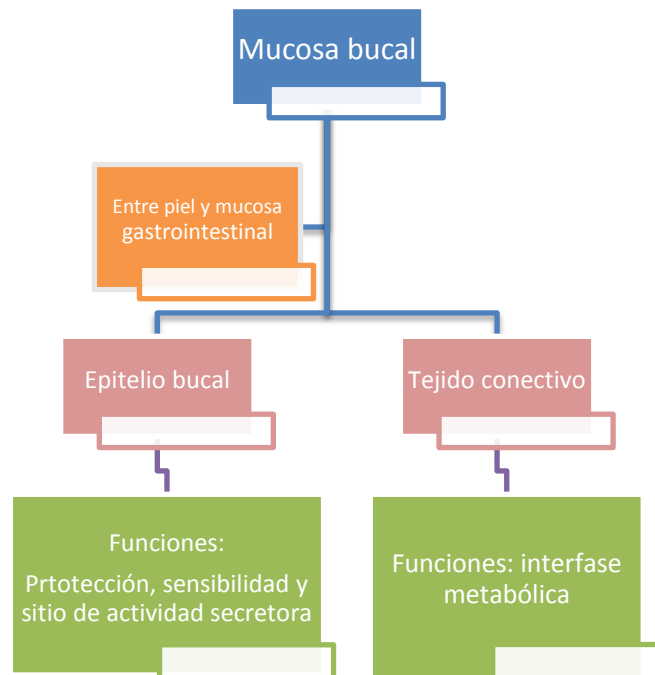
Una variante de la DEO es la displasia coilocítica, la cual exhibe las características histopatológicas propias de la displasia epitelial oral en conjunto con la presencia de células coilocíticas; las cuales hacen referencia a células largas epiteliales con núcleo hipercrómico relativamente pequeño rodeado por halos claros⁶. El virus del papiloma humano (VPH) juega un papel fundamental en los estadios tempranos de la carcinogénesis, predisponiendo a las células a acumular lesiones genéticas, que modifican el tejido y lo hacen propenso a la malignización fenotípica⁷.

El presente trabajo relata el caso clínico de un paciente masculino de 46 años de edad que se presenta a la clínica de Admisión de las clínicas Odontológicas de la Escuela Nacional de Estudios Superiores, Unidad León, para simple revisión, por hallazgo clínico se localizan dos nódulos en borde lateral derecho de lengua, asintomáticos, de tiempo de evolución desconocido. Por indicación del Área de Patología Bucal, se realiza biopsia excisional de ambas lesiones, mostrando un éxito clínico a 4 años de evolución.

CAPÍTULO 1

MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

1. Mucosa bucal.



Cuadro 1. Características de la mucosa bucal. Fuente propia

La mucosa oral se localiza anatómicamente entre la piel y la mucosa gastrointestinal, mostrando características de cada una (Cuadro 1). Se compone de dos tejidos: el epitelio de recubrimiento y debajo el tejido conectivo⁸.

Entre las funciones de la mucosa oral se encuentra la protección de tejidos más profundos de la cavidad oral; aparte de aportar sensibilidad y servir como sitio para la actividad glandular y la secreción⁸.

Los dos componentes de la mucosa oral son epitelio escamoso estratificado, llamado epitelio oral y la subyacente capa de tejido conectivo, llamada lámina propia, que son los homólogos de la epidermis y dermis en la piel. La interfase

entre ambos tejidos es irregular⁸, las porciones de tejido conectivo que se proyectan en el epitelio se llaman papilas de tejido conectivo o papilas coriales y están separadas entre sí por las crestas epiteliales llamas papilas dérmicas (Fig. 1)⁹.



Fig. 1 Microfotografía que muestra los límites del epitelio y el tejido conectivo, con su interfase, la capa papilar. (Fuente propia).

Los queratinocitos constituyen el 90% de la población celular del epitelio, el restante está compuesto por melanocitos, células de Langerhans, células de Merkel y células inflamatorias. Se conocen como “células claras” las últimas cuatro debido a que el área que rodea su núcleo aparece más clara que la que rodea a los queratinocitos. Aparte de que estas células poseen forma estrellada y procesos citoplasmáticos de forma y dimensiones que varían de la de los queratinocitos⁹.

Los melanocitos sintetizan pigmento, independientemente del color de piel de la persona, ya sea de raza clara u oscura⁹, se localizan en el estrato basal⁸ (Fig. 2). Las células de Langerhans desempeñan un papel en el mecanismo de defensa de la mucosa, al iniciar una respuesta inmunitaria primaria que impide la penetración de antígenos al epitelio⁹, se localizan predominantemente suprabasales⁸. Mientras que las células de Merkel poseen una función sensitiva⁹, se localizan en el estrato

basal⁸. Los linfocitos se localizan de manera variable en los estratos del epitelio y están asociados con la respuesta inflamatoria de la mucosa oral⁸.

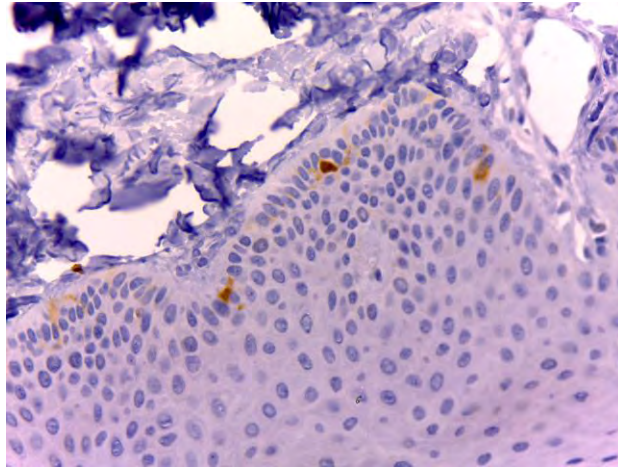


Fig. 2 Identificación de melanocitos por medio de Inmunohistoquímica. (Fuente propia).

De acuerdo al grado de diferenciación de los queratinocitos, el epitelio puede ser dividido en estratos celulares (Fig. 3), de la capa más interna a la externa:

1. Capa basal (estrato basal)
2. Capa de células espinosas (estrato espinoso)
3. Capa de células granulosas (estrato granuloso)
4. Capa de células queratinizadas (estrato córneo)⁹

En el estrato basal las células son cúbicas o cilíndricas y contactan con la membrana basal, inmediatamente superior al tejido conectivo. Las células basales tienen la capacidad de dividirse por actividad mitótica. Posterior a la formación de dos células hijas (CH), una célula basal adyacente senil (CBS), es conducida al estrato espinoso como queratinocito para empezar su recorrido hasta el estrato córneo, donde se descama aproximadamente a los 30 días, por consiguiente, en un epitelio sano, la renovación y pérdida celular se encuentra en equilibrio⁹.

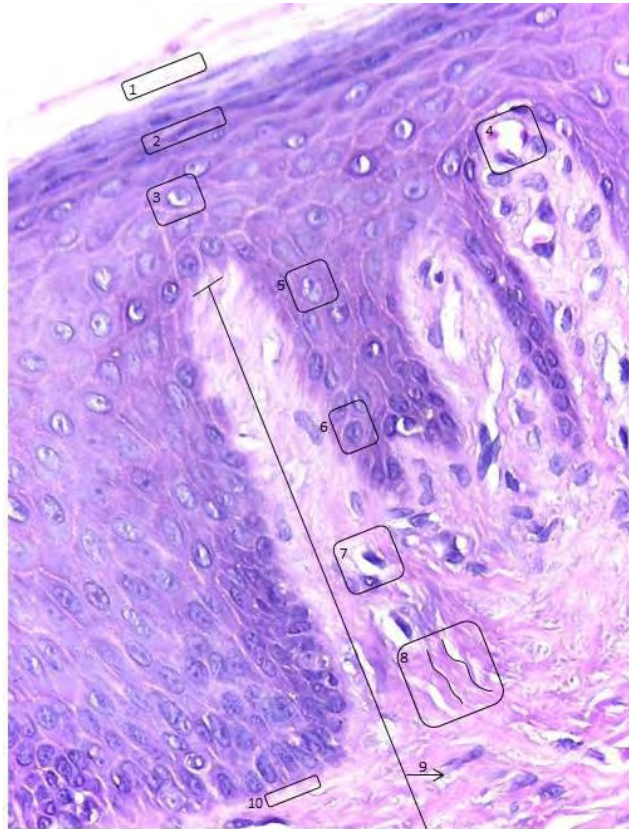


Fig. 3 Histología del epitelio (90x). 1) Célula del estrato córneo. 2) Célula del estrato granuloso. 3) y 5) Célula del estrato espinoso. 4) Luz de vaso sanguíneo. 6) Queratinocito basal. 7) Fibroblasto. 8) Fibras de colágeno. 9) Submucosa. 10) Membrana basal. (Fuente propia)

El estrato espinoso consta de 10 a 20 capas de células poliédricas grandes, los procesos citoplasmáticos cortos le dan un aspecto espinoso a la célula (Fig. 3). La cohesión de las células es mediada mediante desmosomas (Fig. 4)⁹. La capa basal en conjunto con la espinosa constituyen de la mitad a los dos tercios de grosor del epitelio⁸.

A su paso por las diferentes capas del epitelio, los queratinocitos van sufriendo diversos cambios de diferenciación y especialización. De la capa basal a la granulomatosa aumentan los tonofilamentos en el citoplasma y los desmosomas, mientras que las mitocrondrrias, el retículo endoplásmico rugoso y el aparato de Golgi disminuyen. En el estrato granuloso hay cuerpos electrodensos de queratohialina y grupos de gránulos de glucógeno que se cree se asocian con la

producción de queratina⁹. Los gránulos de queratohialina son la mayor característica de la capa granulosa del epitelio queratinizado. Los gránulos son irregulares de forma y probablemente son sintetizados por los ribosomas que se aprecian que rodean a los gránulos⁸.

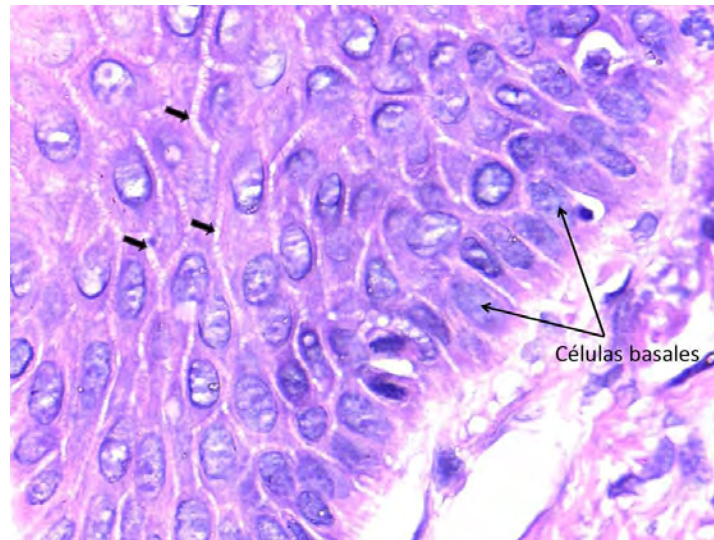


Fig. 4 Se observa la unión de las células epiteliales mediante los desmosomas (flechas negras). La división celular se puede apreciar en la capa basal del epitelio. (Fuente propia).

La transformación a una escama córnea es abrupta, debido a la súbita queratinización del citoplasma de los queratinocitos. En el estrato córneo, el citoplasma está lleno de queratina y los organelos para la producción de energía se han perdido, el patrón de maduración de éstas células se nombra ortoqueratinización. Sin embargo, en el epitelio paraqueratinizado las células del estrato córneo aún contienen restos de sus núcleos (Fig. 5)⁹ que se muestran picnóticos (ya que están muy condensados) y están retenidos en muchas de las escamas hasta la exfoliación¹⁰; la mucosa masticatoria, partes del paladar duro y gran parte de la encía muestran ésta variación⁸.



Fig. 5 Microfotografía que muestra la transición de un epitelio queratinizado (derecha) hacia un epitelio paraqueratinizado (izquierda)¹⁰.

La mucosa de revestimiento que incluye los labios, la mucosa bucal y alveolar, el paladar blando, la zona ventral de la lengua y el piso de la boca, se compone de epitelio no queratinizado. En este tipo de epitelio, la capa granulosa no se encuentra presente, y las células de la capa superficial contienen núcleo. Las capas de éste epitelio actúan normal en apariencia en las capas basal y espinosa, pero en las capas siguientes se dividen arbitrariamente en estrato intermedio y superficial⁸.

En la capa intermedia del epitelio no queratinizado, las células incrementan su tamaño así como la acumulación de glucógeno. En ocasiones excepcionales, se pueden observar gránulos de queratohialina pero difieren de forma ya que se presentan como estructuras regulares esféricas no asociadas con tonofilamentos. En la capa superficial, las células se ven más aplanadas y contienen tonofilamentos dispersos y núcleo, los otros organelos disminuyen notablemente⁸.

En regiones de la cavidad oral existe cúmulos de tejido linfático cercano a invaginaciones del epitelio en la lámina propia, su contenido es de linfocitos y células plasmáticas. Estas células juegan un papel de relevante importancia en la

defensa de infecciones. La zona que contiene la mayor cantidad de tejido linfático es la parte posterior de la cavidad oral, conocida como anillo de Waldeyer⁹.

La región donde el tejido conectivo de la lámina propia y el epitelio bucal se unen, es de vital importancia debido a que ésta interfase representa un intercambio metabólico para el epitelio, ya que éste no contiene vasos sanguíneos. La lámina basal corre paralela a la membrana basal adyacente a las células epiteliales y ésta consiste en tres zonas: la lámina lúcida, lámina densa y lámina fibroreticular. La lámina densa esencialmente contiene un canal de polímeros para actuar como un andamio, mientras que la lámina lúcida contiene proteínas que insertan a las células a la lámina basal. La lámina fibroreticular es producida por células del tejido conectivo como los fibroblastos⁸.

Diversos defectos genéticos y enfermedades autoinmunes causan interrupciones en la lámina basal, tales como el penfigoide que debido a la ruptura de la lámina lúcida, resulta en la producción de anticuerpos que atacan a un componente específico de la lámina basal⁸.

La lámina propia contiene células, vasos sanguíneos, elementos neurales y fibras embebidas en una sustancia amorfa. Se puede dividir en dos capas: la capa superficial papilar, asociada a las crestas epiteliales; y la capa reticular, que va de la capa papilar a estructuras subyacentes. La principal diferencia radica en la cantidad de fibras de colágeno presentes, en la capa papilar son delgadas y se pierden constantemente mientras que en la capa reticular las fibras son gruesas y tienden a correr paralelas al plano superficial⁸.

Las células que contiene la lámina propia son diversas, fibroblastos, macrófagos, mastocitos y células inflamatorias. Las principales células son los fibroblastos, que son los responsables de la elaboración de la sustancia esencial⁸.

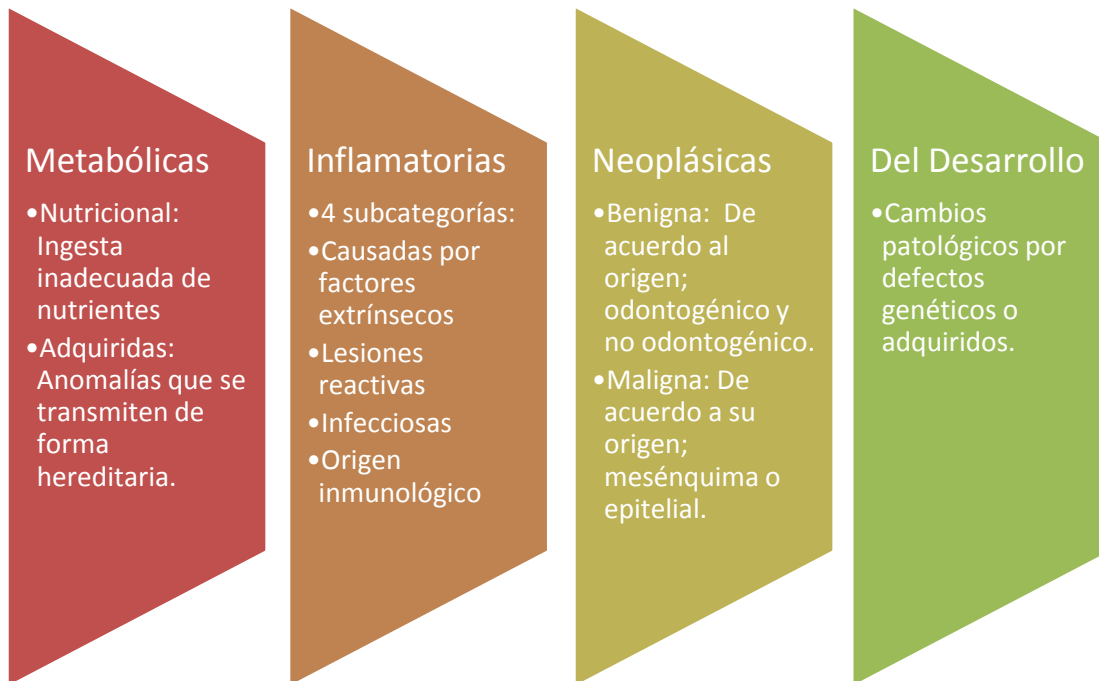
1.1 Componentes tisulares de la lengua

La lengua es un órgano muscular que se proyecta del piso de la boca a la cavidad oral. Se compone de epitelio estratificado plano donde podemos encontrar regiones queratinizadas mientras que en otros sitios no existe queratinización. La superficie dorsal de la lengua contiene papilas sensitivas de tipo filiforme, fungiforme y calciforme¹⁰.

La lengua se encuentra integrada por músculo estriado voluntario del tipo intrínseco y extrínseco. Existen tres planos de músculos estriados entrelazados, lo que le confiere una organización única¹⁰.

2. Clasificación Metabólica, Inflamatoria, Neoplásica y del Desarrollo (MIND)

Las enfermedades que pueden llegar a afectar cabeza y cuello, desde condiciones comunes hasta las más raras, se clasificaron¹¹ de acuerdo a su enfoque etiopatogénico, a ésta clasificación se le llama MIND, la cual abarca 4 divisiones (Cuadro 2):



Cuadro 2. Clasificación MIND¹¹.

- 1) Metabólica: Se subdivide en nutricional y hormonal; que a la vez cada una se dividen en genéticas y adquiridas. Los defectos adquiridos nutricionales se pueden ver en el esqueleto en general, como es el caso de la vitamina C, D, y el metabolismo de Ca/P asociado a una ingesta deficiente. Otra condición que afecta el metabolismo de tipo genético es la hipofosfatasia.
- 2) Inflamatoria: se subdivide en cuatro subcategorías:
 - Causadas por factores extrínsecos: agentes de radiación y químicos que pueden provocar lesiones como osteonecrosis, denominadas osteoradionecrosis u osteonecrosis asociada a medicamentos.
 - Lesiones reactivas: se producen en respuesta a una inflamación crónica, como granuloma central de células gigantes y el quiste óseo aneurismático.
 - Infecciosas: las infecciones bacterianas son las que se ven más comúnmente en el hueso alveolar, conducen a una periodontitis apical debido a la necrosis pulpar que a su vez llevan a lesiones inflamatorias periapicales como quistes o granulomas.

-Origen inmunológico: la artritis reumatoide se incluye en ésta categoría, que se puede presentar como trastorno de la articulación temporomandibular.

3) Neoplasia: se divide en dos tipos, benigna y maligna. De acuerdo al tejido de origen, las neoplasias benignas se subcategorizan en odontogénicas (ameloblastoma, odontoma) y no odontogénicas (osteoblastoma, fibroma osificante). Las neoplasias malignas se subdividen de acuerdo a su origen; los sarcomas tienen su origen en el mesénquima (osteosarcoma, condrosarcoma) y los carcinomas son de origen epitelial, y se desarrollan por la alteración de los residuos odontogénicos (epitelio reducido del esmalte, lámina de Serres).

4) Desarrollo: cambios patológicos en el hueso por defectos genéticos o adquiridos, la etiología no está bien determinada. Se ligan al desarrollo facial o de la osteogénesis (quiste nasio-palatino, quiste folicular)¹¹.

3. Desórdenes potencialmente malignos

La evidencia científica apoya la idea de que algunas lesiones o desórdenes de la mucosa oral son “precancerosas” debido a que las alteraciones identificadas como tal, han evolucionado hacia lesiones malignas durante el periodo de seguimiento. Lesiones con parches rojos y blancos particularmente, se han visto que coexisten en los márgenes de carcinomas orales de células escamosas¹².

Anteriormente las presentaciones clínicas de las lesiones precancerígenas eran clasificadas como lesiones o condiciones, en las cuales una “lesión precancerígena” se consideraba un tejido alterado morfológicamente en el cual el cáncer bucal es más probable que ocurra que en otro tejido aparentemente sano. Mientras que una “condición precancerígena” era un estado generalizado asociado con un incremento significativo de riesgo a cáncer. A partir de que estos términos se acuñaron, se consideraba que el origen de la malignificación de una lesión

precancerígena depende del sitio de precancer, mientras que en una condición, el cáncer puede surgir de mucosa oral aparentemente sana¹².

Debido a las diferencias entre la etiología de las lesiones y condiciones, en el Workshop de la Organización Mundial de la Salud (OMS) celebrado en 2005, se discutió la terminología, definición y clasificación de las lesiones o condiciones orales. El término “desórdenes potencialmente malignos” (DPM), se decretó oficialmente¹³ como un grupo heterogéneo de condiciones que incluye eritroplasia, leucoplasia no homogénea, liquen plano erosivo, fibrosis oral submucosa y queratosis actínica. El cáncer oral puede ser precedido por un DPM², aunque no todos los DPM sufren una transformación maligna y algunos sitios afectados inclusive se revierten, de igual manera, algunos Carcinomas Orales de Células Escamosas (COCE), se pueden desarrollar de lesiones donde no se había diagnosticado displasia epitelial con anterioridad⁵.

El estándar de oro para el diagnóstico de un DPM es la evaluación microscópica por medio de tinciones de hematoxilina y eosina, para la localización de cambios arquitectónicos y citológicos, que son frecuentemente referidos en patología maxilofacial como Displasia Epitelial Oral (DEO)¹⁴.

A pesar de que la DEO no se encuentra comúnmente asociada a una apariencia clínica, la leucoplasia y eritroplasia son lesiones asociadas con cambios displásicos³. La eritroplasia y la eritroleucoplasia tienen los mayores rangos de transformación maligna, seguido de la fibrosis submucosa⁴. La leucoplasia es el DPM más frecuente, con un rango global de transformación maligna bastante amplio, que va del 1.36% por año aplicado a la prevalencia de la condición⁵.

3.1 Eritroplasia

El término eritroplasia se describe para las lesiones de la mucosa oral que contrastan con la leucoplasia oral. La OMS define a la eritroplasia como una lesión

de la mucosa oral que presenta placas aterciopeladas rojas brillantes que no pueden ser caracterizadas clínica o histopatológicamente como cualquier otra condición reconocida¹⁵. Los factores etiológicos con más peso involucran el consumo de alcohol y el uso de tabaco¹³.

Principalmente la eritroplasia se desarrolla en la edad media y en la vejez. No hay preferencia de sexo. Se puede encontrar diversas partes de la cavidad oral y de la orofaringe involucradas. Cuando se presenta de manera aislada, que es por lo general, es más preciso realizar la diferenciación de liquen plano, lupus eritematoso y candidiasis eritematosa, ya que estas lesiones por lo regular se presentan de manera bilateral¹³.

La eritroplasia presenta por lo menos algún grado de displasia y comúnmente carcinoma in situ o carcinoma invasivo. La mayoría de la leucoplasias sufren de transformación maligna por lo que es prioritario tratarlas para evitar su malignización. La cirugía es la mejor modalidad de tratamiento¹³.

3.2 Leucoplasia

La leucoplasia definida por la OMS (leuko = blanco; plakia = placa¹⁶) es una placa blanca que no se cataloga ya sea de manera clínica o histopatológica dentro de alguna enfermedad y no se atribuye a causas reactivas, friccionales o traumáticas¹⁷, el término es únicamente clínico y no representa la alteración histológica tisular¹⁶. La leucoplasia es la lesión más común anterior a la invasión del cáncer. De un 16 a 36% de las displasias desarrollan carcinoma invasivo. Las zonas no queratinizadas presentan una mayor incidencia a malignizarse¹⁷.

Suele afectar a personas de 40 años o más. La prevalencia aumenta con la edad, especialmente para los hombres. Casi el 70% se localiza en el borde bermellón del labio, la mucosa oral y la encía. Las lesiones que se presentan en lengua, el

borde del labio y el piso de la boca, muestran displasia o carcinoma en un 90% de los casos¹⁷.

La leucoplasia oral no homogénea presenta un riesgo alto de transformación a cáncer¹.

Los factores de riesgo para la posible malignización de una leucoplasia oral son: grado de la displasia, predilección por el sexo femenino, edad avanzada, tamaño de la leucoplasia que exceda los 200 mm², y que sea del tipo no homogéneo o eritroleucoplasia¹.

3.3. Eritroleucoplasia

Término designado a las lesiones que muestran una mezcla de áreas rojas y blancas de las mucosa oral¹⁶. Las leucoplasias no homogéneas o eritroleucoplasias presentan un mayor riesgo a malignizarse que las lesiones homogéneas. La presencia de displasia epitelial oral está relacionada con un alto riesgo a desarrollar cáncer bucal¹⁸.

4. Definición de displasia

En 1910, Rubin designa el concepto de cáncer incipiente para nominar el concepto de transformación neoplásica confinada al grosor del epitelio¹⁹. En 1949, Papanicolau introduce el término “displasia” en histopatología y “discariosis” en citología para designar otros patrones menos severos que el carcinoma in situ (CIS)²⁰.

En 1961, en el Primer Congreso Internacional de Citología en Viena, la lesión displásica fue graduada como leve, moderada y severa, el CIS ya había sido descrito²⁰.

Cuando se describen las lesiones del cérvix, el término displasia y neoplasia intraepitelial, se usan como sinónimos. Sin embargo, otros términos como neoplasia escamosa intraepitelial o neoplasia oral intraepitelial, no han sido aceptados aún¹⁷.

4.1 Displasia epitelial oral

4.1.1. Definición

Se refiere a los cambios histopatológicos asociados con un incremento en el riesgo de malignizarse. Se le denomina atipia celular a los cambios celulares individuales²¹. La atipia celular involucra cambios en el tamaño y forma de los queratinocitos, que al estar acompañada de cambios arquitectónicos, aplica el término displasia¹⁴.

Los criterios histológicos que muestran cambios celulares y tisulares fueron definidos por la OMS y están relacionados a las alteraciones en la proliferación celular y maduración del epitelio²².

La displasia epitelial no se asocia a una lesión clínica en específico. Aun así, la leucoplasia y eritroplasia se relacionan con cambios displásicos. Los cambios de coloración blancos, rojos o ambos mezclados revelan frecuentemente displasia epitelial²¹.

Se acepta la presencia de displasia epitelial, generalmente, como uno de los mayores predictores del desarrollo maligno de lesiones premalignas²¹.

4.1.2. Criterios para el diagnóstico de displasia

Para el diagnóstico y la determinación del grado de displasia epitelial oral, es necesario la observación de cambios arquitectónicos y citológicos, cabe resaltar que ésta evaluación es subjetiva¹⁴.

Cambios arquitectónicos

- Estratificación epitelial irregular
- Pérdida de polaridad de las células basales
- Hiperplasia basal celular
- Crestas epiteliales en forma de gota
- Mitosis anormales superficiales
- Queratinización prematura de las células (disqueratosis)²³
- Proliferación epitelial papilar o verrugosa
- Hiperqueratosis con atrofia en la ausencia de inflamación
- Perlas de queratina entre las crestas epiteliales¹⁷

Cambios citológicos

- Variación anormal del tamaño nuclear (anisonucleosis) y de la forma del núcleo (pleomorfismo nuclear)
- Variación anormal del tamaño celular (anisocitosis) y de la forma de la célula (pleomorfismo celular)
- Incremento del radio nuclear-citoplasmático
- Incremento del tamaño nuclear
- Figuras mitóticas atípicas
- Incremento del número y tamaño de nucléolos
- Hiperchromatismo²³
- Presencia de bandas linfocíticas en la interfase, como una respuesta de las células T a los antígenos alterados de los queratinocitos displásicos¹⁷

4.1.3. Grados de displasia

A pesar de la relación estadística de los desórdenes potencialmente malignos y las lesiones displásicas epiteliales y su progresión a cáncer, los mecanismos aún no están bien entendidos. Por eso, la clasificación de los grados de la displasia es un indicativo del potencial de progresión de las lesiones premalignas orales¹⁴ Fig. 6.

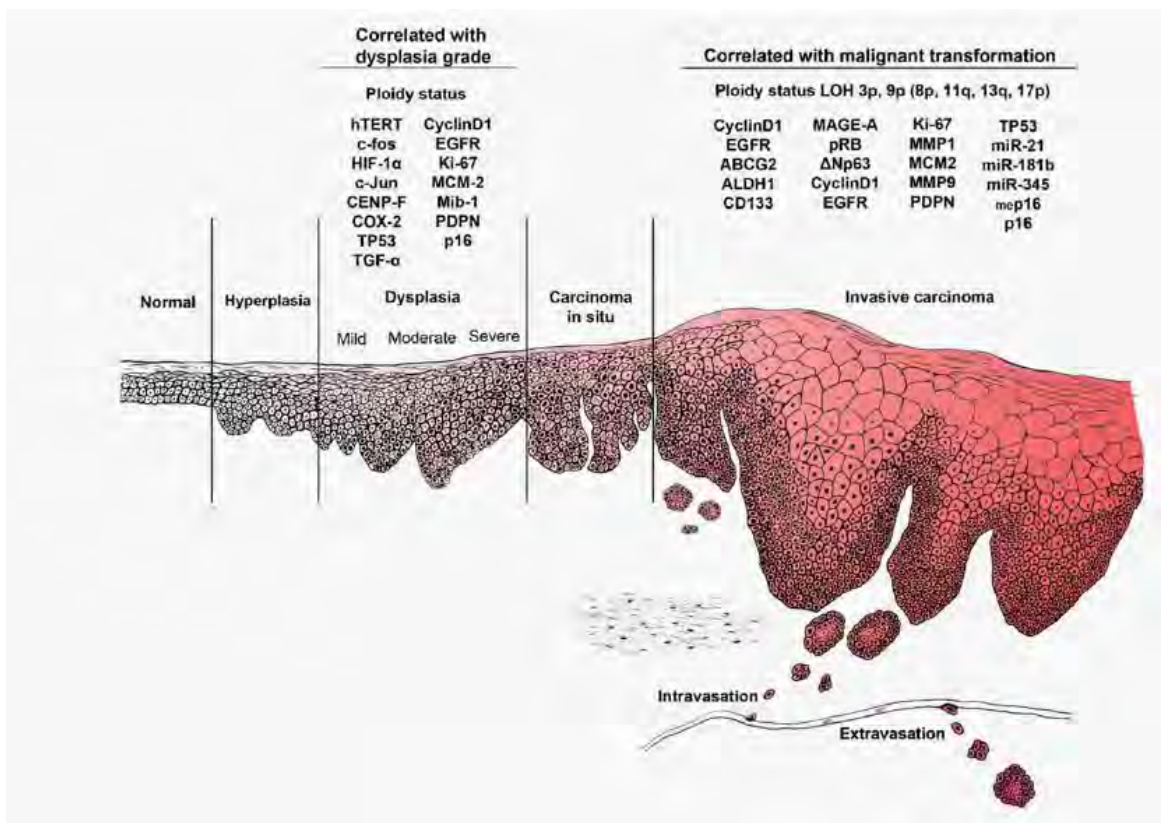


Fig. 6 Cambios genéticos que se observan en diferentes etapas de la carcinogénesis²⁴.

De acuerdo a la histopatología, la evaluación de los desórdenes potencialmente malignos, se clasifican en tres grados: displasia leve, moderada y severa¹⁴.

En la displasia leve (grado I) se muestra proliferación o hiperplasia de células de las capas tanto basales como parabasales que no se extiende más allá del tercio

inferior del epitelio. La atipia de las células es leve, con pleomorfismo moderado de las de las células y del núcleo. Las mitosis no son prominentes y si se llevan a presentar se localizan en el estrato basal. Son mínimos los cambios arquitectónicos¹⁴ (Fig. 7).

En la displasia moderada (grado II), se muestra una proliferación de células atípicas que se extiende más allá del tercio inferior del epitelio, pero sin llegar al tercio superior. Los cambios citológicos son más notorios, tales como hiperchromatismo, y pleomorfismo celular y nuclear prominente. Las mitosis anormales son más frecuentes, pero se limitan a las áreas basales. Los cambios arquitectónicos se ven en la mitad inferior del epitelio, se observa también la pérdida de polaridad de las células basales y la hiperplasia inicialmente en las crestas epiteliales bulbosas. La estratificación y maduración son aparentemente normales, frecuentemente con hiperqueratosis¹⁴ (Fig. 8).

En la displasia severa (grado III), hay una proliferación anormal desde la capa basal hasta el tercio superior del epitelio. Los cambios citológicos y arquitectónicos son destacados. Los cambios que se ven en los grados leve y moderado son vistos, aparte de que se les aumenta un marcado pleomorfismo. Las mitosis prominentes y suprabasales son evidentes usualmente con formas de estrella. Los cuerpos apoptóticos son sobresalientes. La completa pérdida de estratificación es severa, con queratinizaciones profundas y formación de perlas de queratina. Las formas de las crestas epiteliales bulbosas son importantes para el diagnóstico de displasia severa. Las formas de gota de las crestas epiteliales y las pequeñas ramificaciones son signos tempranos de invasión. A pesar de que el epitelio se encuentra engrosado, la displasia severa muestra marcada atrofia¹⁴ (Fig 9).

El CIS representa la forma más severa de displasia epitelial, caracterizada por el completo compromiso epitelial. Para algunos autores representa el desarrollo premaligno mientras que para otros es actualmente la evidencia del cambio maligno aun sin presentar la invasión contigua¹⁴ (Fig 10).

Los cambios a considerar particularmente significantes incluyen pleomorfismo celular y nuclear marcado, crestas epiteliales en forma de gota y mitosis anormales. Se puede ascender de categoría una lesión cuando muestra cambios citológicos marcados¹⁴.

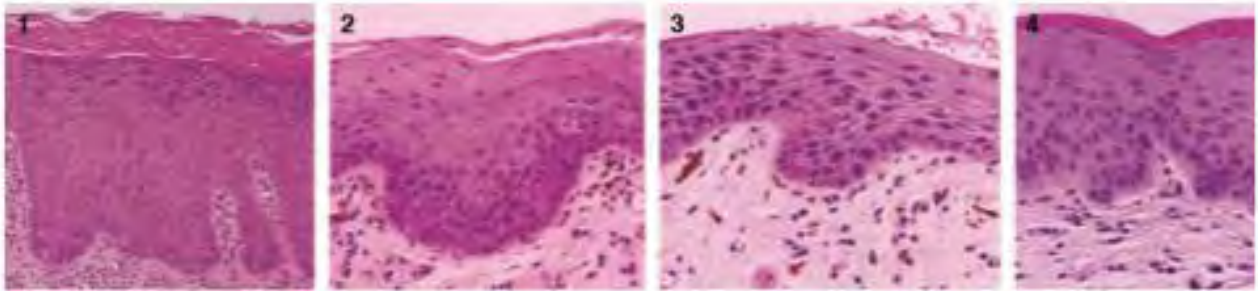


Fig. 7 Epitelio escamoso que muestra queratosis, hiperplasia del estrato espinoso e incrementada maduración sin cambios en la arquitectura. No se presenta atipia celular. Grado – no displasia (1, 2), cambios arquitectónicos en el tercio inferior del epitelio. Atipia celular leve se observa. Grado – displasia leve. (3, 4)¹²

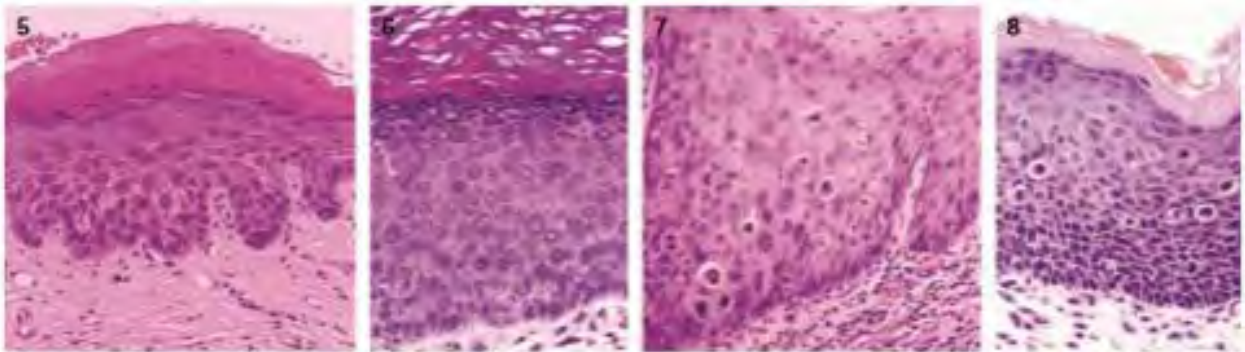


Fig. 8 Cambios arquitectónicos se extienden al tercio medio. Atipia celular moderada. Grado – Displasia moderada. (5, 6). Los cambios arquitectónicos se extienden al tercio superior del epitelio. Atipia celular marcada. Grado – displasia severa. (7, 8)¹²

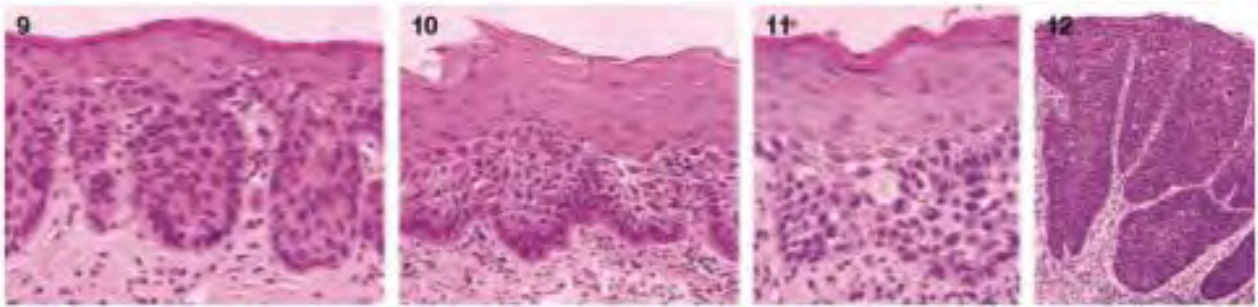


Fig 9. Los cambios arquitectónicos se extienden al tercio superior sin embargo, la atipia celular es moderada. Grado – displasia moderada. (9), Los cambios arquitectónicos se muestran en el tercio medio del epitelio pero en vista de la marcada atipia celular se asciende de categoría. Grado – displasia severa. (10, 11) Los cambios arquitectónicos se extienden casi a todo el espesor del epitelio, una marcada atipia celular se puede apreciar. Grado – Carcinoma *in situ*. (12) ¹²

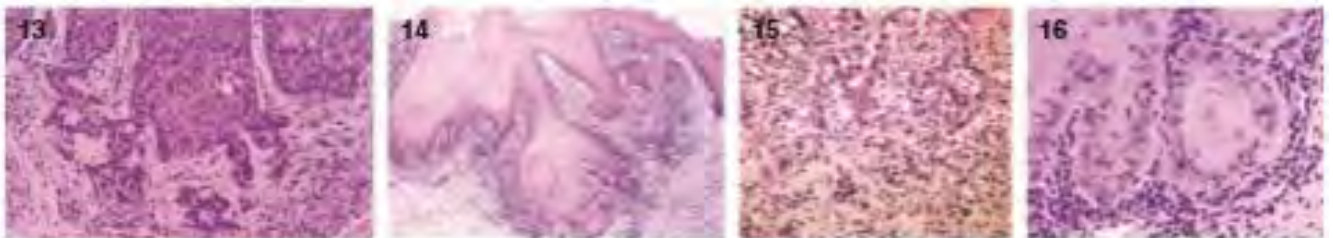


Fig. 10 La interfase irregular entre en epitelio y el tejido conectivo con proyecciones puntiagudas del epitelio indica invasión temprana. (13) Las islas epiteliales separadas de la superficie epitelial indican carcinoma de invasión temprana. (13 – 16) ¹²

4.1.4. Etiopatogenia

Para las lesiones premalignas se consideran los mismos factores etiológicos del cáncer bucal. Del 2% que representan las neoplasias bucales del organismo humano, el 95% es carcinoma de células escamosas²⁵.

Existen diversos factores etiológicos implicados en el desarrollo del cáncer bucal. El tabaco ya sea fumado o mascado, la ingesta de alcohol, el tipo de dieta, la inmunosupresión, la presencia de algunos virus; tales como el Virus del Papiloma Humano (VPH), la presencia de lesiones premalignas y, los factores traumáticos locales; éstos últimos aún en discusión, son factores de gran importancia²⁵.

La mayoría de los casos relacionados a eritroplasia oral tienen como factor etiológico el uso de tabaco y alcohol. Otros factores de riesgo incluyen la relación con el tabaco mascado, el índice de masa corporal, y el consumo de vegetales, frutas, vitaminas y hierro¹⁵.

La mayoría de las leucoplasias son causadas por el tabaco, alcohol y el uso de betel quid, resultando una evolución secuencial del desorden¹. La leucoplasia se presenta 6 veces más frecuente en pacientes fumadores que en los no fumadores. El alcohol es un factor de riesgo independiente del tipo de bebida y el patrón de la adicción¹³.

Diferentes tipos de nitrosaminas producidas por las especies de *Cándida* se han aislado de leucoplasias no homogéneas con displasia epitelial oral. Aunque aún el papel que juega la *Cándida* en la etiología o malignización de las leucoplasias no está bien establecido, la eliminación del agente micótico permite que la lesión disminuya de gravedad²⁸.

Diversos virus, como el VPH, el Virus del Epstein-Barr (VEB), el Virus del Herpes Humano 8 (VHH-8), se han visto implicados en el desarrollo del cáncer^{22,27}. El VEB pertenece a la familia de los virus del herpes, se ha establecido su contribución en la transformación maligna de los linfocitos B, aunque su influencia en la patogénesis del COCE no se ha estudiado bastante. Se ha reportado prevalencia del virus de Hepatitis C (VHC) en pacientes con liquen plano oral, que suele ser el virus más prevalente aunque también se ha encontrado VHC en verrugas orales y COCE²⁸.

La implicación del VPH en la etiología y la transformación maligna potencial ha sido extensamente estudiada²⁶, éste se asocia a displasia apoptótica¹⁷.

Los virus de la familia papiloma humano son virus epiteliotrópicos, con doble cadena de ADN que causan lesiones tanto en piel como mucosas²⁹. Se han

reportado de 130 a 200 tipos de VPH^{27,30}; estos grupos se han estratificado en grupos de alto y bajo riesgo, basados en evidencia molecular y epidemiológica de asociación con carcinoma del cérvix uterino⁷.

Diversos estudios (Nielsen *et al.*, 1996; Praetorius, 1997; Miller y Johnstone, 2001) se han enfocado en la implicación del VPH en la transformación maligna de lesiones potencialmente malignas²¹. Un meta-análisis (Miller y Johnstone, 2001) reporta una probabilidad del 10% de detectar VPH en mucosa oral normal, y el incremento a 22% en leucoplasia benigna y del 26% en neoplasia intraepitelial. Se concluye que la presencia del VPH puede ser un factor para desarrollar COCE²².

Se han encontrado 16 genotipos del ADN de VPH en lesiones orales. La mayoría de bajo riesgo (por ejemplo 6, 11, 13, 32), asociado a lesiones benignas de la cavidad bucal como papiloma escamoso, condiloma acuminatum, verruga vulgar e hiperplasia epitelial focal³¹. Los serotipos 16 y 18 están asociados con cerca del 70% al cáncer de útero y cerca del 35% con COCE; siendo ambos serotipos los más comúnmente encontrados en los OSCC asociados a VPH²⁹.

Se ha establecido que los VPH de alto riesgo están también asociados con carcinoma de células escamosas de la orofaringe, particularmente de amígdalas y la base de lengua. Estudios recientes han mostrado que 62 a 66% de los carcinomas orofaríngeos son positivos a VPH⁷.

A pesar de los estudios en los que se confirma el rol del VPH en el desarrollo de lesiones orales y en la faringe³², la protección con el uso de vacunas contra el cáncer cervical en los carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello positivos a VPH, permanece incierto³⁰.

De acuerdo a la teoría del “mecanismo hit-and-run”, el VPH juega un papel fundamental en los estadios tempranos de la carcinogénesis, al desactivar p53 o pRb, predisponiendo a las células a acumular lesiones genéticas, que modifican el

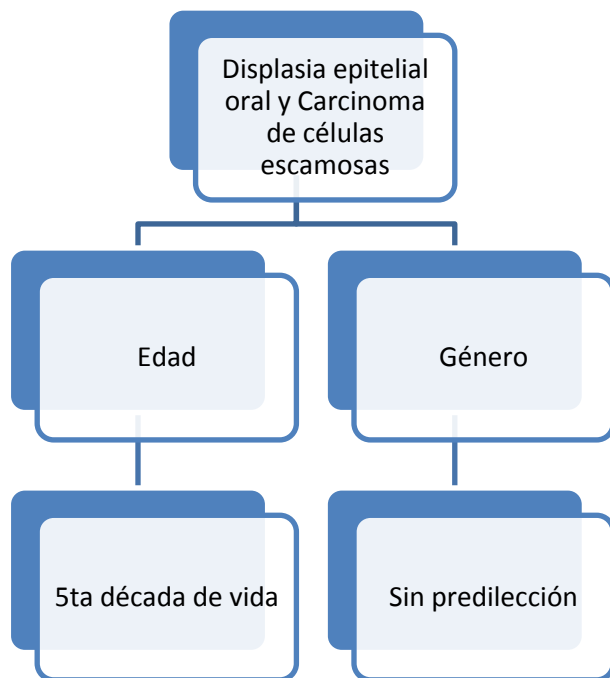
tejido y lo hacen propenso a la malignización fenotípica, siendo posteriormente los estadios independientes del VPH⁷.

4.1.4.1. Factores de riesgo

Tomando como base la naturaleza de la lesión, la decisión de llevar a cabo una biopsia a partir de las dos semanas de observación, comprende varios factores. Uno de ellos, es el encontrar al paciente expuesto a diferentes factores de riesgo, tales como encontrar antecedentes de una lesión maligna previa, el uso de tabaco y/o alcohol, así como pacientes inmunosuprimidos, y que tengan como hábito el uso de tabaco sin humo, ya sea en presentación para mascar, escupir, en rapé, entre otros³³.

Otro componente a considerar, es el área anatómica donde se encuentra la lesión así como las características clínicas que presenta; el endurecimiento y enrojecimiento de la lesión, la superficie no homogénea, la ulceración y superficie verrugosa son decisiones que pueden llegar a motivar la toma de biopsia, así como encontrarla de manera unilateral y mayor a 15 mm. Los sitios anatómicos de mayor preocupación comprenden el piso de boca, la superficie lateral y ventral de lengua y la fosa amigdalina³³.

4.1.5. Edad y género



Cuadro. 3 Prevalencia de la DEO y el COCE de acuerdo al sexo y edad³⁴.

La eritroplasia oral se presenta generalmente en la edad media o en la vejez. De acuerdo a estudios realizados por Shafer y Waldron, la mayoría de los casos de presentaron en la sexta y séptima década de vida. En otros estudios, los mayores porcentajes se presentaron en edades de 45 a 54 años de edad. Se reportó una prevalencia de eritroplasia oral de 49% en mujeres y del 51% en hombres¹⁵.

Se aprecia un patrón general en el incremento del riesgo de las leucoplasias orales a desarrollar cáncer en edades avanzadas. La distribución de la leucoplasia oral de acuerdo al sexo no es determinante, ya que algunos estudios refieren un incremento en el sexo femenino de presentar mayor riesgo a la malignización de las lesiones, mientras que otros estudios refirieron riesgos equitativos, así como otros tantos se inclinan hacia el sexo masculino¹.

La displasia apoptótica asociada al Virus del Papiloma Humano, se presenta usualmente en hombres. Ésta condición comparte características con la enfermedad de Bowen. Se refiere como displasia coilocítica¹⁷.

4.1.6. Localización

Los sitios más comúnmente afectados por la eritroplasia oral son el paladar blando, el piso de boca y la mucosa oral. Shafer y Waldron, sin embargo, notaron diferencias en la localización de acuerdo al sexo. En los hombres se localizaba más frecuentemente en el piso de boca mientras que en las mujeres los sitios más afectados incluyen mucosa alveolar mandibular, encía y surco mandibular¹.

El sitio más común, reportado en la revisión sistemática hecha en el año 2016 por Warnakulasuriya y cols., para la ocurrencia de la leucoplasia oral fue la mucosa oral con un 18.4%, otros sitios con el 17.24% y la lengua con el 16.14%. La transformación maligna más frecuente de la leucoplasia oral se localizó en las lesiones de la lengua con un 24.22%, y el segundo sitio más comúnmente afectado fue la combinación de la lengua y el piso de boca con un reporte del 14.85%¹.

4.1.7. Frecuencia

La incidencia y prevalencia de los DPM no ha sido reportada ampliamente, y en las poblaciones que se ha estudiado, los rangos son muy extensos. La prevalencia de leucoplasia en el mundo es de 2.6%^{1, 13,24}.

La frecuencia de infección por VPH en la DEO es variable, aquellos estudios que incluyen zonas aledañas al anillo de Waldeyer reportan una mayor proporción en la presencia de VPH³⁵.

4.2. Características clínicas

Las lesiones asociadas a VPH de alto riesgo son predominantemente planas o ligeramente corrugadas en la superficie y carecen de un patrón de crecimiento papilar o verrucoso³⁵.

4.2.1. Eritroplasia oral

La apariencia de la eritroplasia puede ser plana o incluso con depresiones con una superficie suave o granular¹³. La eritroplasia clínicamente difiere de la leucoplasia por la ausencia de una placa blanca, se observa una placa hiperqueratónica bajo el microscopio³⁶.

Se localizan comúnmente en el paladar blando, el piso de boca y la mucosa bucal³⁷ (Fig 11).



Fig. 11 Eritroplasia oral en mucosa bucal³⁷.

4.2.2. Leucoplasia oral

Puede afectar cualquier sitio de la cavidad bucal y de la región orofaríngea. Clínicamente se subdivide en:

- **Homogénea:** plana, delgada, uniforme y de color blanca (Fig.12).

- **No homogénea:** lesión que contiene una combinación de manchas blancas y rojas. También se le conoce como eritroleucoplasia y puede ser de aspecto irregular, o nodular. Otro tipo de leucoplasia no homogénea es la de tipo verrugoso, usualmente tiene una apariencia blanquecina pero se distingue de la del tipo homogéneo por la textura verrugosa¹³ (Fig. 13).



Fig. 12 Leucoplasia homogénea²⁶



Fig. 13 Leucoplasia no homogénea²⁶.

4.2.3. Eritroleucoplasia oral

Se clasifica dentro de la eritroleucoplasia no homogénea, ya que se presenta como una lesión que muestra cambios de color tanto rojos como blancos¹³.



Figura 14. Eritroleucoplasia en la comisura y mucosa oral²⁴.

4.3. Características histopatológicas

Histológicamente, se hace una distinción entre leucoplasia displásica y no displásica¹³. Se observa una moderada hiperqueratosis que puede o no contener características de displasia, la cual se puede presentar en 1 a 30% de los casos²⁶.

El epitelio de la eritroplasia oral es delgado y se encuentra atrofiado, no contiene queratina lo que permite a la microvasculatura ser observada a través del epitelio, se puede o no observar hiperplasia. Algunas eritroplasias, que histológicamente sólo se presentan como hiperplasia escamosa, pueden ser benignas, pero el diagnóstico sólo se puede confirmar mediante el análisis histopatológico³⁶.

4.3.1. Displasia coilocítica

El término atipia coilocítica se introdujo en 1956 por Koss y Durfee para hacer referencia a las lesiones del cuello uterino representadas por largas células epiteliales con núcleo hipercrómico relativamente pequeño rodeado por halos claros, ellos llamaron a éstas células coilocitos que hace referencia a “células vacías”⁶.

Las lesiones displásicas positivas a VPH presentan una completa pérdida de diferenciación del estrato escamoso y proliferación anormal³⁸, con figuras mitóticas y estructuras parecidas a mitosis, células multinucleares y células disqueratóticas en todo el grosor del epitelio³⁵. Existe paraqueratosis brillante, compromiso de todo el espesor del epitelio con células en varios estadios de la apoptosis con halos alrededor, los queratinocitos circundantes muestran displasia¹⁷.

4.4. Diagnósticos diferenciales

El diagnóstico de la eritroplasia oral se da por exclusión. Las enfermedades de la mucosa oral con cambios rojos se deben de considerar como diagnósticos diferenciales. La candidiasis eritematosa y el liquen plano oral atrófico son los más importantes¹⁷.

La atipia reactiva es difícil de diferenciar de una displasia, debido a la reepitelización y la cicatrización de la úlcera. Liquen plano y mucositis liquenoide con atipia reactiva muestra descamación de las células basales, cromatina dispersa y citoplasma abundante. La cándida coloniza el epitelio, se muestra atipia reactiva significativa¹⁷.

4.5. Tratamiento

Las opciones de tratamiento no quirúrgicos de lesiones orales con evidencia de DEO incluyen citas de control regular, reducción de factores de riesgo tales como fumar o alcohol, terapia farmacológica con retinoides o antimicóticos. Una revisión de Cochrane publicada en el año 2006, encontró evidencia de la utilización de medicamentos como vitamina A, retinoides, betacaroteno y licopeno para la resolución total de las lesiones orales y para promover mejorías histológicas. En la

revisión se concluyó que de todos los métodos investigados ninguno puede prevenir la malignización de los desórdenes potencialmente malignos¹⁸.

Los tratamientos quirúrgicos incluyen láser, criocirugía o biopsia excisional o incisional. Las lesiones que muestran más grados de displasia, se recomienda hacer la incisión con bordes de seguridad^{18,39}.

Todas las displasias, incluyendo la leve, deben ser excisionadas dependiendo de la situación clínica, ya que la recurrencia ocurre en 30 a 60% de los casos. A menos que la morbilidad lo impida, se recomienda la excisión de los casos donde se sospeche de displasia. Se recomienda un seguimiento durante toda la vida¹⁷. Las lesiones que presentan carcinoma in situ o invasión primaria de carcinoma oral de células escamosas requieren la escisión con márgenes de seguridad¹⁸.

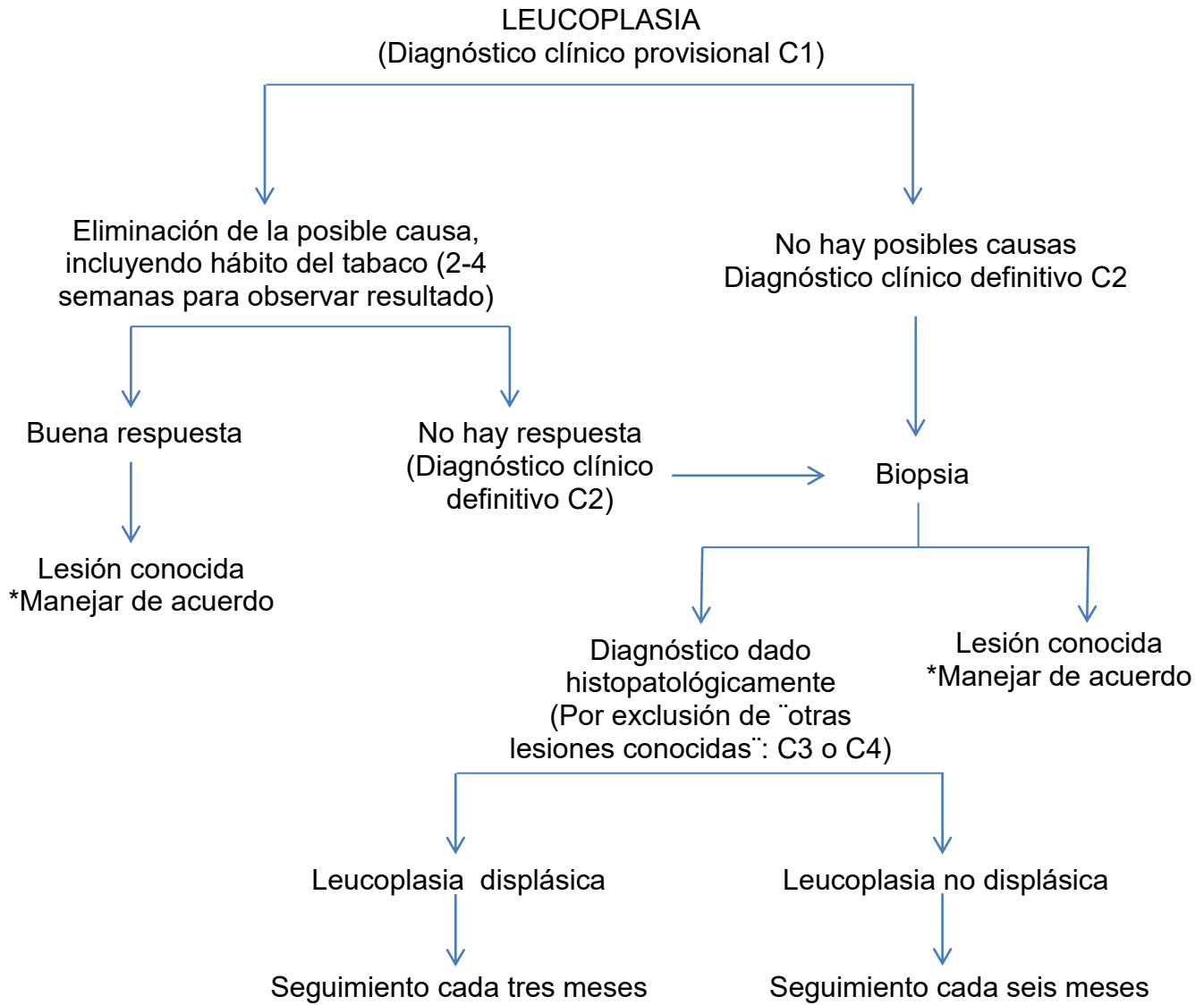
Las diversas modalidades de tratamiento para la leucoplasia oral cuando ya se han eliminado los factores de riesgo y no hay buena respuesta, incluyen crioterapia, escisión con láser o una combinación de ambas técnicas¹ (Cuadro 4).

Debido al alto porcentaje de malignización de las eritroplasias orales, se recomienda la escisión de las lesiones, y la observación constante postquirúrgica de las lesiones que presenten altos grados de displasia y CIS¹⁵.

Estudios demuestran que la escisión quirúrgica con bisturí puede o no remover márgenes clínicos involucrados en una lesión oral, lo que puede promover la reincidencia de la lesión. Las lesiones amplias o que se han diseminado al ser excisionadas pueden causar gran morbilidad, en éstos casos puede ser necesario un injerto de tejido libre para reconstruir el defecto. La criocirugía ayuda a ablandar el tejido pero puede dañarlo de manera que se imposibilite el estudio histopatológico posterior, el mismo problema que con el uso de láser con CO₂, que al evaporar el tejido no deja restante para su análisis¹⁸.

El usar técnicas de escisión con láser, permite la cicatrización de la herida por segunda intención, lo que disminuye la morbilidad en el paciente, pero con el inconveniente de la cauterización de los márgenes, lo que impide observar una posible diseminación de la displasia epitelial oral¹⁸.

De acuerdo al estudio llevado a cabo por Arduino, se analizaron 207 pacientes en el periodo de 1991 al 2007, en el cual se realizaron diversas modalidades de tratamiento; dependiendo del grado de displasia que presentaban los pacientes y del deseo de tratamiento de cada uno de ellos, se realizaron cirugía en 133 pacientes mientras que los demás optaron por mantenerse en observación. A todos los pacientes se les recomendó abandonar hábitos nocivos, siendo sólo un 40% de ellos los que lo hicieron. Durante el periodo de observación de todos los pacientes, se detalló que 40% de las lesiones habían desaparecido, mientras que un 27% permaneció estable y el 34% mostró un nuevo evento displásico después del tratamiento. Se concluyó que no había diferencias significativas entre los grupos tratados y los no tratados, ni diferencias entre los diferentes grados de displasia, tipos de lesiones o localización. La única diferencia significativa se observó en los pacientes que seguían exponiéndose a factores de riesgo, siendo más candidatos a tener una reincidencia. Tampoco en el grupo de malignidad se encontraron grandes diferencias entre el género, histología y el grupo tratado¹⁸.



Cuadro 4. Manejo de la leucoplasia oral⁴⁰.

4.6. Auxiliares de diagnóstico

4.6.1 Tinción de eosina y hematoxilina

La tinción del corte con hematoxilina y eosina es el que más frecuentemente se estudia. El primer paso es la fijación de la muestra de tejido u órgano para la

preservación de la estructura, que se debe hacer de manera inmediata a la extracción del tejido del organismo y así impedir al metabolismo celular y la degradación de los tejidos por autólisis. El fijador más común es la formalina, que es una solución acuosa de formaldehído al 37% en combinación con otras sustancias amortiguadoras⁴¹.

El segundo paso es la disposición de la muestra para su inclusión en parafina con la finalidad de permitir el corte del mismo. Después de fijar la muestra, se lava y se deshidrata en una serie de soluciones alcohólicas de concentraciones variadas hasta llegar a una concentración de 100%. Posteriormente, en el aclarado, mediante solventes orgánicos como el xileno o tolueno se extrae el alcohol al 100% para infiltrar la muestra en parafina fundida⁴¹.

Ya con la parafina endurecida, se forma un bloque, llamado talco, que se somete a cortes finos mediante una máquina especial llamada micrótomo. Los cortes obtenidos se montan sobre portaobjetos de vidrio y se pegan con un poco de albúmina. Como paso final, se extrae la parafina de la muestra con xileno para posteriormente teñirla con hematoxilina en agua. La eosina es más soluble en alcohol que en agua por lo que se deshidrata la muestra en alcohol y se tiñe posteriormente con eosina en alcohol. Para sellar la muestra se coloca un medio de montaje no acuoso y un cubreobjetos⁴¹.

4.6.2. Inmunohistoquímica

Las técnicas de inmunotinción muestran a los diversos antígenos (Ag) presentes en las células por medio de la utilización de anticuerpos (Ac) marcados. La identificación de Ag específicos se da por medio de la reacción antígeno-anticuerpo, la cual es revelada por una sustancia cromógena (Fig. 15 y 16)⁴².

La inmunolocalización utiliza una enzima como trazador de anclaje, la peroxidasa suele ser el trazador más utilizado⁴².

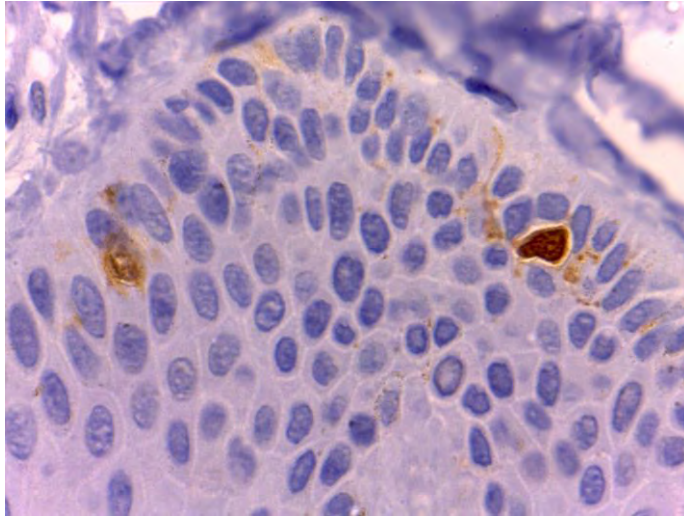


Fig. 15 Tinción de Inmunohistoquímica con S-100 para identificar melanocitos. (Fuente propia).

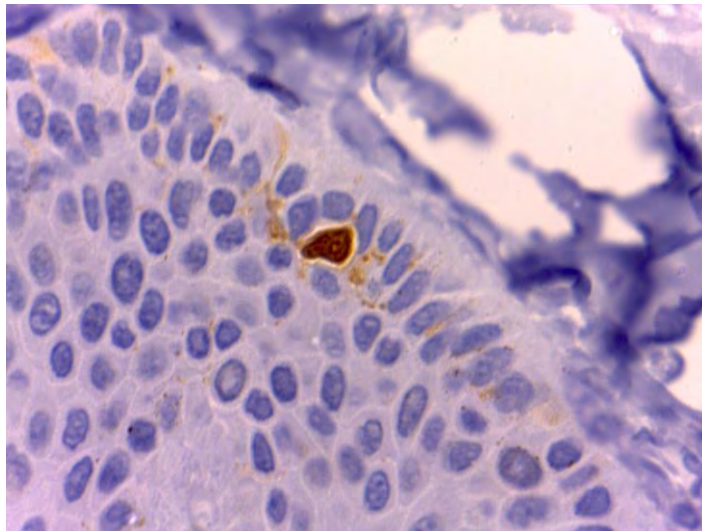


Fig. 16 Melanocito con sus prolongaciones. (Fuente propia).

Al entrar un antígeno a un organismo, se produce la proliferación de linfocitos B, ya que éstos reconocen al patógeno. Al resultado de la producción de una gran cantidad de Ac se le denomina policlonal, los anticuerpos pueden variar en tamaño, carga y afinidad⁴².

Para obtener los anticuerpos policlonales, se requiere de la inmunización del anticuerpo específico en un huésped donde se encuentra el antígeno⁴². El antígeno produce inmunoglobulinas (Ig) contra diferentes epitopos del mismo. En

suero extraído contiene una mezcla de Ig de diferentes especificidades, sintetizadas por distintos clones de las células del plasma sanguíneo⁴³.

El inconveniente de los anticuerpo policlonales es la gran amplitud de especificidad que presentan, de ésta manera se pueden presentar reacciones cruzadas con otras moléculas. Por otra parte, debido al método de obtención, se limita la disponibilidad del anticuerpo⁴³. Los anticuerpos monoclonales son homogéneos y no varían con cada inmunización⁴².

Debido a los inconvenientes para obtener los anticuerpos policlonales, se llevó a cabo la técnica de los hibridomas por Kohler y Milstein para la obtención de anticuerpos monoclonales⁴³. A partir de un mieloma, que es un tumor de células plasmáticas que producen Ig, obtuvieron anticuerpo de una única célula madre⁴².

La fusión de células plasmáticas secretoras de Ig con células tumorales de mielomas, dio como resultado que la célula plasmática sintetizara una Ig específica al mismo tiempo que le célula tumoral daba la inmortalidad necesaria para el crecimiento indefinido del cultivo, de ésta manera se logró la obtención de anticuerpos monoclonales⁴³.

En un estudio llevado a cabo por Jordan y cols. reportaron una sensibilidad del 96.8% y una especificidad del 83.8% para la Inmunohistoquímica del tipo 16 de VPH, contra una sensibilidad del 88.0% y una especificidad del 94.7% en el uso de hibridación in situ para el mismo procedimiento⁴⁴.

Algunos de los anticuerpos usados para la expresión del VPH en las muestras, son p53, ki67, y p16⁴⁵ (Fig. 17.)

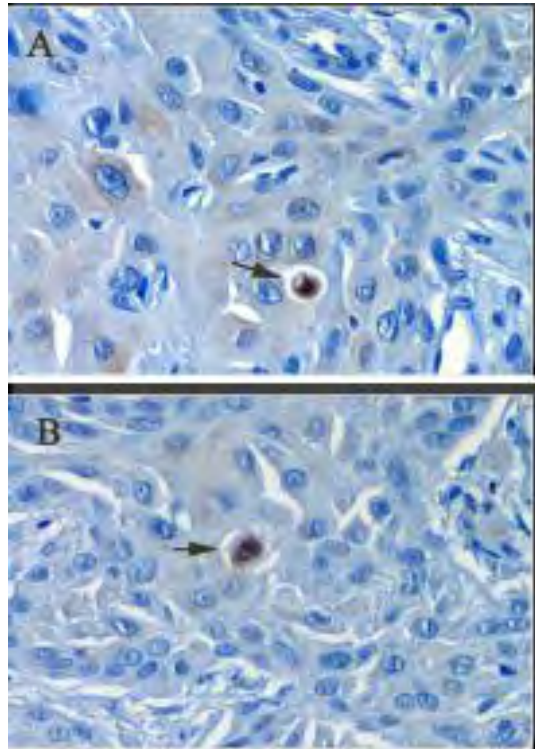


Fig 17. Antígenos de VPH identificados por medio de inmunohistoquímica en un COCE. Las reacciones café dentro de los núcleos (flechas) son positivas a los virus del papiloma⁷.

4.6.3 Técnicas moleculares

Diferentes métodos son usados para la detección de VPH (Fig 17). Estos incluyen Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) con activadores genéticos en combinación con secuencias virales del ácido desoxirribonucleico (ADN) o hibridación para sondear tipos específicos, PCR cuantitativo, y el uso de ISH para ADN viral⁴⁴ (Tabla 1).

La amplificación del ADN del VPH por medio de PCR, es una técnica capaz de amplificar secuencias del ADN de una muestra biológica que contiene diferentes tipos de células. Ésta técnica es muy sensible, ya que permite detectar VPH en niveles muy bajos, aunque en la detección de virus, la muestra se puede llegar a contaminar y dar resultados positivos. Para evitar las contaminaciones, el patólogo debe tomar a cabo meticulosas precauciones^{27,44}.

La hibridación in situ del ADN (ISH, por sus siglas en inglés), es una técnica que complementa secuencias del ADN⁴⁴. Se usa ampliamente para la detección de virus en muestras fijadas en formalina y embebidas en parafina de especímenes de biopsias. La gran ventaja es que identifica y da información de la presencia de VPH²⁷. Para medir la predominancia del VPH 16 en un carcinoma orofaríngeo, una sonda específica del tipo 16 del VPH puede detectar una gran mayoría (hasta del 90%). Diversas sondas que existen actualmente en el mercado, nos permite verificar varios tipos de alto riesgo⁴⁴. Adicionalmente nos da información de anomalías morfológicas producidas por el VPH²⁷.

En la técnica de hibridación Southern blot (SBH, por sus siglas en inglés), el proceso combina segmentos complementarios de ácidos nucleicos para formar una cadena nucleica doble de una molécula del ácido. La principal diferencia con el PCR, es la baja sensibilidad que presenta la técnica. Se puede usar para confirmar los resultados obtenidos mediante PCR²⁷.

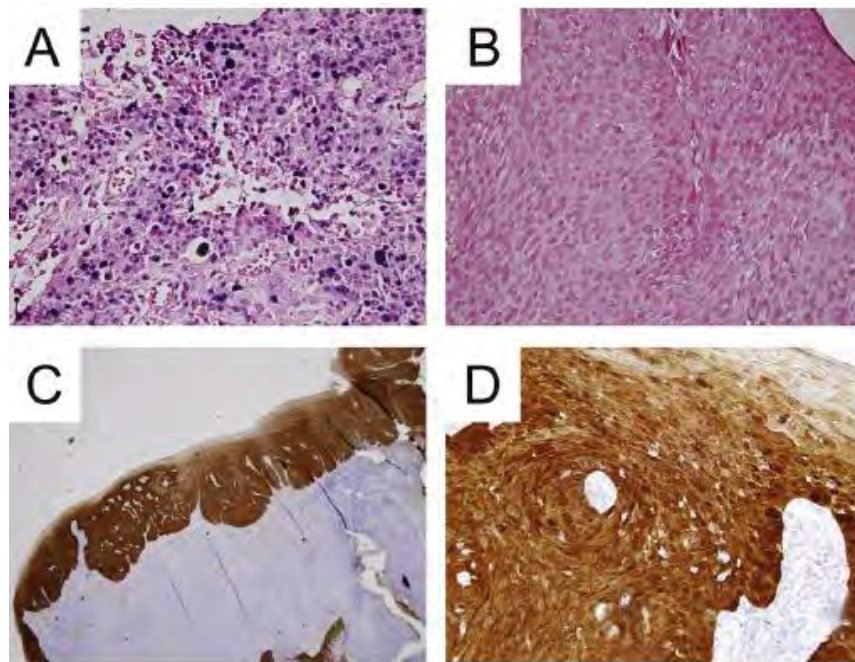


Fig 17. Diferentes métodos usados para la detección de VPH. A) ISH con sondas de oligonucleóticos. B) ISH negativa. C) Inmunohistoquímica para p16. D) Método con ISC para confirmar la presencia y estatus del VPH⁴⁶.

<i>Técnica</i>	<i>Ventajas</i>	<i>Desventajas</i>
ADN de VPH PCR y genotipo	Aplicable a tejido fijado en formalina Alta sensibilidad	Detección de muestras irrelevantes de VPH Fácil de contaminar
PCR de tipo específico PCR en tiempo real	Aplicable a tejido fijado en formalina Alta sensibilidad Da un estimado de la carga viral	Requiere disección tisular y extracción del ADN
Hibridación in situ	Aplicable a tejido fijado en formalina Visualización de ADN viral en el núcleo celular	Sensibilidad baja
Southern blotting	ADN del VPH detectable sólo en un gran número de copias	Necesita gran cantidad de ADN de buena calidad Baja sensibilidad
Proteínas celulares IHC pRb IHC p16	Aplicable a tejido fijado en formalina Alta sensibilidad Incrementa fácilmente la expresión	Baja especificidad

Tabla. 1 Ventajas y desventajas de diferentes técnicas. IHC= Inmunohistoquímica⁴⁷.

4.7. Pronóstico

Diversos estudios reportaron no beneficios en el periodo a largo plazo de la intervención quirúrgica contra la no quirúrgica, mientras que otros autores reportaron la reducción del peligro a malignizarse mediante la escisión con bisturí y la eliminación del factor de riesgo¹.

En un estudio realizado en el año 2006 por Holmstrup, se observó que casi dos tercios de los pacientes que se sometieron a extirpación quirúrgica de la lesión, obtuvieron buenos resultados. Se observó que los pacientes que tenían leucoplasias homogéneas y no homogéneas, lograron un mejor rango de éxito que aquellos que fueron diagnosticados con eritroplasia. Se observó una recurrencia del 13%, mayor para leucoplasias no homogéneas. Mientras que se reportó el desarrollo del 12% de las lesiones a carcinoma después de un periodo de observación de 7.5 años en promedio, siendo la leucoplasia no homogénea la que contenía el mayor riesgo a malignizarse⁴⁸.

CAPÍTULO 2

OBJETIVO GENERAL

Identificar las características clínicas, histopatológicas y terapéuticas asociadas a lesiones premalignas en cavidad bucal.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar las características clínicas de las lesiones premalignas.
- Identificar las características histopatológicas de la displasia epitelial oral en la variante displasia coilocítica.

CAPÍTULO 3

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 46 años de edad se presenta a la clínica de Admisión de las Clínicas Odontológicas de la Escuela Nacional de Estudios Superiores, Unidad León, para la realización de su expediente clínico (Fig 19). Sin antecedentes médicos de importancia, por hallazgo clínico se localizan dos nódulos en borde lateral derecho de lengua (Fig. 20), de consistencia firme, forma irregular, superficie rugosa, color blanquecino, de aproximadamente 7 mm el nódulo más grande y 4 mm el más pequeño, de tiempo de evolución desconocido. Posterior a la identificación de factores de riesgo y la interconsulta con Patología Oral, se indica la realización de la biopsia excisional de ambas lesiones para su posterior estudio histopatológico.

Implicaciones éticas

No tiene implicación ética, el paciente firmó un consentimiento informado para la realización del tratamiento.



Fig. 19 Fotografía clínica intraoral frontal. Fuente propia.



Fig. 20 Nódulos en borde lateral derecho de lengua. Fuente propia

Bajo anestesia local de mepivacaína al 2% con epinefrina, se realiza la escisión total de ambas lesiones. Se realizaron incisiones en huso alrededor de las lesiones (Fig. 21), manteniendo bordes de seguridad de al menos 2 mm de tejido sano (Fig. 22 y 23).



Fig. 21 Escisión dejando bordes de seguridad. Fuente propia.



Fig. 22 Lecho quirúrgico. Fuente propia.



Fig. 23 Lecho quirúrgico de ambas lesiones. Fuente propia.

Se suturó el lecho quirúrgico con puntos simples de sutura, usando vicryl 4-0 Fig. 23.



Fig. 24 Puntos de sutura simples. Fuente propia.

Se colocaron ambas muestras en una gasa estéril para obtener sus dimensiones (Fig. 25) con ayuda de una sonda periodontal. Las muestras obtenidas se colocaron en formalina al 10% con pH amortiguado, y se enviaron al laboratorio de histopatología (Fig. 26).

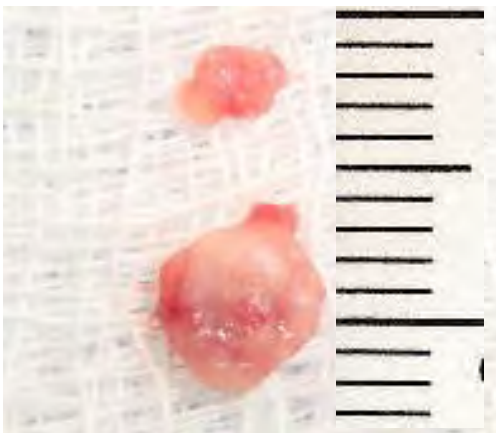


Fig. 25 Macrofotografía de muestra en fresco. Fuente propia.



Fig. 26 Muestras fijadas. Fuente propia.

Se dieron indicaciones postoperatorias de no cepillar la zona por 7 días, no exponerse a altas temperaturas, se prescribió ibuprofeno de 400 mg (Tabalón®), una cápsula cada 8 horas por 3 días; y colutorios de Gluconato de clorhexidina al

0.12% (Perioxidin®) dos veces al día por 15 días. Se citó al paciente para valorarlo a los 8 días, mostrando buena cicatrización del tejido. Se tomó fotografía clínica de control a los 15 días (Fig. 27).



Fig. 27 Evolución a los 15 días. Fuente propia.

El diagnóstico de displasia epitelial oral coilocítica se estableció de acuerdo con la presencia de epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado (Fig. 28), que muestra pérdida de la estratificación, múltiple figuras mitosoides, acantosis, subyacente se observa tejido conjuntivo fibroso denso bien vascularizado. (Fig. 29).

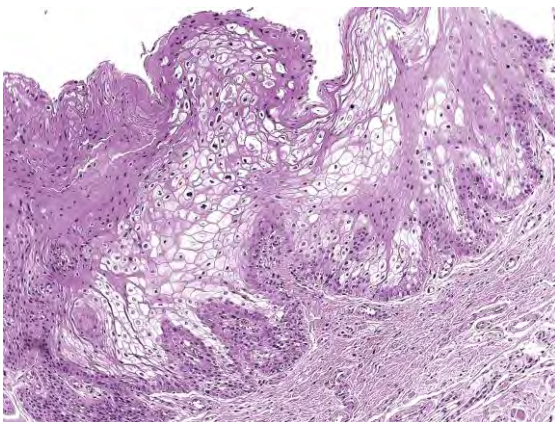


Fig. 28 Microscopía de la lesión propia. Fuente propia. 10x

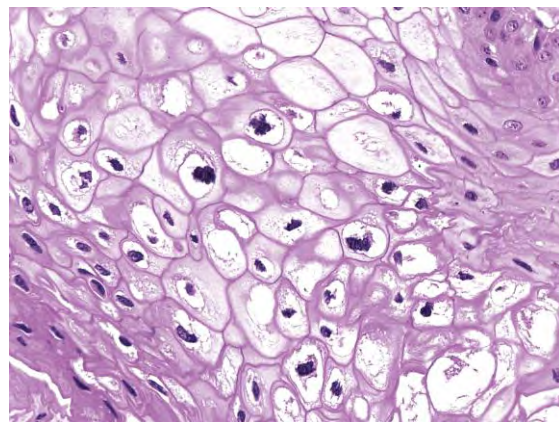


Fig. 29 Tinción donde se observa la presencia de coilocitos. 40X

Teniendo como referencia los hallazgos histopatológicos observados en cortes teñidos con tinción de rutina asociados a las figuras mitosoides de queratinocitos, se decide realizar panel de inmunohistoquímica con marcador monoclonal para virus papiloma humano (VPH); se identifica una inmuno reacción positiva, asociada a las figuras mitosoides, confirmando la asociación a virus papiloma humano (Fig. 30 y 31).

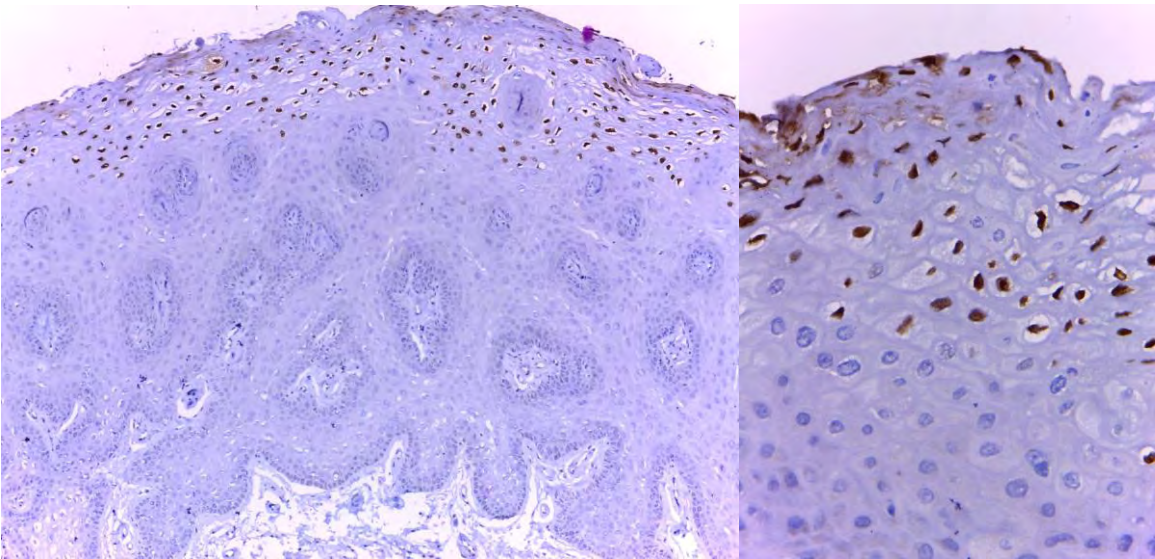


Fig. 30 4x y 31 10x Tinción de inmunohistoquímica observándose una reacción nuclear positiva. Fuente propia.

La prueba de Inmunohistoquímica se llevó a cabo con el anticuerpo p16, usado de manera cotidiana en estas pruebas para la identificación de VPH (Fig. 32).

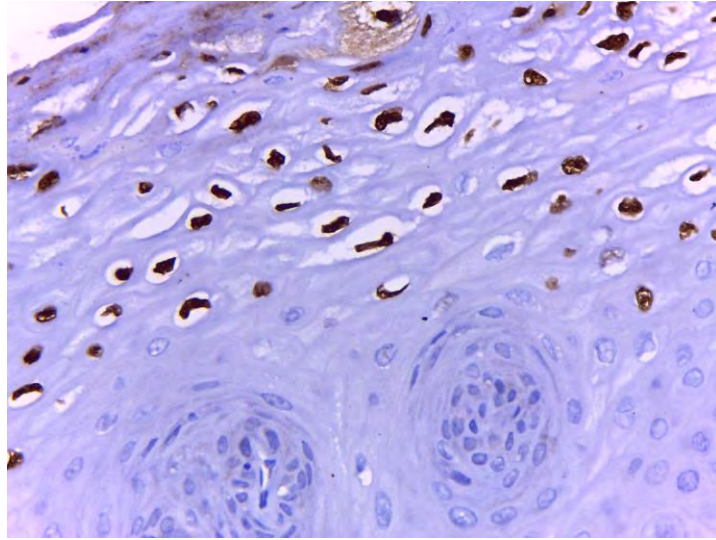


Fig 32. Tinción con IHQ, antígeno p16. Fuente propia. 40x

RESULTADOS

Posterior a la biopsia excisional de ambas lesiones, se indica seguimiento a corto y largo plazo. La revisión a los 8 días posteriores a la cirugía, muestra la lesión ya sin suturas y con buena cicatrización. Al mes con signos de buena cicatrización y a los 6 meses no se observa recidiva. Se recomienda llevar un control a largo plazo de por lo menos 10 años para verificar que no haya regresión de las lesiones.

El seguimiento que actualmente se lleva y el control de los factores de riesgo del paciente como son fumador de tabaco, podemos decir que el pronóstico es favorable y el tratamiento exitoso.

CAPÍTULO 4

DISCUSIÓN

Como se ha mencionado anteriormente, los desórdenes potencialmente malignos son un grupo heterogéneo de lesiones que incluyen leucoplasia, eritroplasia, lesiones del paladar producidas por el cigarrillo, liquen plano oral, fibrosis oral submucosa, lupus discoide eritematoso y desórdenes hereditarios tales como disqueratosis congénita, entre otros⁴⁹. Se diagnostica un DPM mediante la evaluación de cambios referidos como displasia epitelial oral. Comúnmente se asocia la apariencia clínica de la displasia a la leucoplasia y eritroplasia³. La OMS, y diversos autores como van del Waal, Reichart, describen a la eritroplasia como una lesión de la mucosa oral en la que se distinguen placas aterciopeladas de un rojo brillante que no se asocian a una condición conocida, el diagnóstico únicamente es clínico y se da por exclusión. Mientras que la leucoplasia es descrita por la OMS como una placa blanca que no se desprende y no se puede asociar a ninguna otra condición conocida. El potencial de malignización de un DPM varía de acuerdo a diferentes cuestiones, Warnakulasuriya refiere que la presencia de grados altos de displasia, personas del sexo femenino, una edad avanzada y del tipo no homogéneo presenta mayor riesgo¹.

Van del Waal⁴⁰ refiere que la presencia de éstas lesiones se da en la edad media y la vejez, sin preferencia de sexo y con la mucosa oral íntimamente involucrada. Actualmente se está dando un patrón de presencia en pacientes cada vez más jóvenes, con una mayor predilección al sexo masculino y asociado a factores de riesgo entre los que se encuentran el uso de tabaco con o sin humo, el consumo de alcohol y a la presencia de virus, entre los cuales destaca la presencia del VPH. La displasia epitelial presenta una variación la cual se conoce como displasia coilocítica⁶. En la displasia coilocítica se pueden observar todos los rasgos característicos de la displasia aparte de contener células características a la infección por el VPH, llamadas coilocitos⁶. Haciendo referencia a este caso, se trató a un masculino de 46 años de edad de raza mestiza que de acuerdo a sus características contiene diversos patrones que caracterizan a la presencia de un DPM. Específicamente, el paciente presenta lesiones en borde lateral de lengua,

una zona anatómica importante para la presencia de lesiones premalignas. Las características clínicas como nódulos de consistencia firme, forma irregular, superficie rugosa, de color blanquecino, de tamaño de 7 mm y 4 mm, asintomáticos, donde el hallazgo se da por simple revisión, se combinan con puntos clave de la historia clínica donde el paciente nos refiere fumar tabaco, con una cantidad que va de 10 a 15 cigarrillos diarios, durante más de 25 años.

La zona anatómica con mayor afinidad a un DPM de acuerdo a una revisión sistemática realizada en el 2016 por Warnakulasuriya y cols.¹ es la mucosa oral y la lengua. Este caso puede entrar dentro del porcentaje donde se considera una alta presencia de éstas lesiones en la zona de los bordes laterales de la lengua.

De acuerdo a las diferentes modalidades de tratamiento que se llevan a cabo para la displasia epitelial oral, las dos vertientes son el tratamiento no quirúrgico y el tratamiento quirúrgico. Generalmente, se recomienda la escisión de todos los casos en los que se sospeche de la presencia de DEO¹⁷. En el presente caso, se decidió dejar al paciente en revisión para monitorear de manera continua el avance de la lesión, posterior al periodo comprendido de dos semanas, se decide llevar a cabo el tratamiento quirúrgico, es decir, la biopsia excisional de la lesión para llevar a cabo, posteriormente, el estudio histopatológico de la biopsia.

Warnakulasuriya en el presente año reportó la reducción del peligro a malignizarse de la lesión mediante la escisión y la eliminación de los diversos factores de riesgo en el paciente¹. Se reportó en un estudio llevado a cabo en el 2006 por Holmstrup⁴⁸, una mayor recurrencia para leucoplasias no homogéneas y su posible evolución a carcinoma in situ en un periodo de 7.5 años. Tomando esta información de base, el paciente actualmente se encuentra bajo revisiones periódicas de la lesión, aproximadamente después de 42 meses, no presenta recurrencia de las lesiones.

CONCLUSIONES

De las neoplasias presentes en el organismo, el 5% lo representa el cáncer de cabeza y cuello; siendo el carcinoma oral de células escamosas el sexto cáncer más común alrededor del mundo, con más de 600,000 casos nuevos en un año. El porcentaje de malignización de los desórdenes potencialmente malignos a cáncer oral representa un variado porcentaje ya que está mediado por diversos factores tales como zona geográfica, exposición a factores de riesgo, inmunosupresión, entre otros.

Dentro de la ética de un odontólogo se compromete la atención integral de los pacientes donde se busca tener los conocimientos adecuados para la identificación de dichas lesiones premalignas y su subsecuente tratamiento ya sea por parte del mismo o la remisión a un especialista.

El objetivo principal y más importante de identificar los desórdenes potencialmente malignos de la cavidad oral, es para prevenir una transformación maligna. Al identificar a los pacientes que tienen factores de riesgo, se puede predecir el desarrollo a carcinoma de las lesiones premalignas.

La displasia epitelial oral no está generalmente asociada a una apariencia clínica en particular, sin embargo; la leucoplasia, la eritroplasia y la combinación de ambas lesiones, la eritroleucoplasia son lesiones clásicas que representan cambios asociados a displasia.

La displasia está asociada a edades maduras de la vejez, con una alta incidencia en las décadas de vida de los 50 y 60 años. Por lo tanto, dentro de éste rango de edad es de vital importancia un adecuado examen clínico. Dentro de las diversas modalidades de tratamiento encontramos que en las técnicas quirúrgicas la morbilidad del paciente está dada por la zona comprometida y el tamaño de la lesión.

Las lesiones premalignas son un indicio de una posible progresión del epitelio a una lesión cancerosa, siendo de gran importancia la información del profesional de la salud para prevenir tal afección que llega a afectar de manera decisiva la calidad de vida de las personas.

BIBLIOGRAFIA

1. Warnakulasuriya S, Ariyawardana A. Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. *J Oral Pathol Med.* 2016; 45: 155-166.
2. Goodson ML, Sloan P, Robinson CM, Cocks K, Thomson PJ. Oral precursor lesions and malignant transformation – who, where, what, and when? *Brit J Oral Max Surg.* 2015; 53: 831-835.
3. Arduino PG, Surace A, Carbone M, Elia A, Massolini G, Gandolfo S, Broccoletti R. Outcome of oral dysplasia: a retrospective hospital-based study of 207 patients with a long follow-up. *J Oral Pathol Med.* 2009; 38: 540-544.
4. Scully, C, Bagan JV. Oral squamous cell carcinoma: overview of current understanding of aetiopathogenesis and clinical implications. *Oral Diseases.* 2009; 15: 388-399.
5. Macey R, Walsh T, Brocklehurst P, Kerr AR, Liu JLY, Lingen MW, OgdenGR, Warnakulasuriya S, Scully C. Diagnostic tests for oral cancer and potentially malignant disorders in patients presenting with clinically evident lesions. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 5. Art. No.: CD010276.
6. Fornatora M, Jones AC, Kerpel SK, Freedman P. Human papillomavirus-associated oral epithelial dysplasia (koilocytic dysplasia). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996; 82: 47-56.
7. Blioumi E, Chatzidimitriou D, Pantzartzi C, Katopodi T, Tzimagiorgis G, Emmanouil-Nikolousso E, Markopoulos A, Kalekou C, Lazaridis N, Diza E, Antoniadis D. Detection and typing of Human Papillomaviruses (HPV) in malignant, dysplastic, nondysplastic and normal oral epithelium by nested Polymerase Chain Reaction, immunohistochemistry and transitional electron microscopy in patients of Northern Greece. *Oral Oncol.* 2014; 50: 840-847.
8. Nanci A, Ten Cate's Oral Histology: Development, Structure, and Function. Elsevier. 2008; Seventh edition. 76-87

9. Lindhe J, Lang N. Periodoncia clínica e implantología odontológica. Médica Panamericana. 2009; Quinta edición, v. 1. 3-49.
10. Ross MH, Pawlina W. Histología: texto y atlas color con biología celular y molecular. 5 ed. 2da reimp. 2008. Buenos Aires, Médica Panamericana.
11. Jacobsen PL, Carpenter WM. MIND: A method of diagnosing oral pathology. Dent Today. 2000; 19: 58-61.
12. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. J Oral Pathol Med. 2007; 36: 575-80.
13. van der Waal. Potentially malignant disorders of the oral oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. Oral Oncol. 2009; 45: 317-323
14. Speight PM. Update on Oral Epithelial Dysplasia and Progression to Cancer. Head and Neck Pathol 2007; 1: 61-66.
15. Reichart PA, Philipsen HP. Oral erythroplakia – a review. Oral Oncol. 2005; 41: 551-561.
16. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Chi AC, Oral and Maxillofacial pathology. Elsevier. 2016; Fourth edition. 355-363
17. Woo IS, Oral Pathology: A comprehensive atlas and text. Elsevier. 2012; First edition. 230-263
18. Balasundaram I, Payne KFB, Al-Hadad I, Alibhai M, Thomas S, Bhandari R. Is there any benefit in surgery for potentially malignant disorders of the oral cavity? J Oral Pathol Med. 2014; 43: 239-244.
19. Rubin JC. The pathological diagnosis of incipient carcinoma of the uterus. Am J Obstet Gynecol. 1910; 62: 668-676.
20. Lacruz PC, Fariña GJ. Citología Ginecológica. 1ra ed. Madrid: Editorial Complutense, 2003, p. 25-35.
21. Reibel J. Prognosis of oral pre-malignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. Crit Rev Oral Biol Med. 2003; 14 (1): 47-62.

22. Pitiyage, G, Tilakaratne WM, Tavassoli M, Warnakulasuriya S. Molecular markers in oral epithelial dysplasia: review. . J Oral Pathol Med. 2009; 38: 737-752.
23. Warnakulasuriya S, Reibel J, Bouquot J, Dabelsteen E. Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. J Oral Pathol Med. 2008; 37: 127-133.
24. Dionne KR, Warnakulasuriya S, Binti ZR, Ching CS. Potentially malignant disorders of the oral cavity: Current practice and future directions in the clinic and laboratory. Int J Cancer. 2015; 136: 503-515.
25. López-López J, Omaña-Cepeda C, Jané-Salas E. Precáncer y cáncer bucal. Med Clin (Barc). 2015; 145 (9): 404-408.
26. Martorell CA, Botella ER, Bagán SJV, Sanmartín JO, Barona GC. Oral leukoplakia: Clinical, histopathologic, and molecular features and therapeutic approach. Actas Dermosifiliogr. 2009; 100: 669-84.
27. Sand L, Jalouli J. Viruses and oral cancer. Is there a link? Microbes and Infection. 2014; 16: 371-378.
28. Tsantoulis OK, Kastrinakis NG, Tourvas AD, Laskaris G, Gorgoulis VG. Advances in the biology of oral cancer. Oral Oncol 2007; 43: 523-534.
29. Jayaprakash V, Reid M, Hatton E, Merzianu M, Rigual N, Marshall J, Gill S, Frustino J, Wilding G, Loree T, Popat S, Sullivan M. Human papillomaviruses types 16 and 18 in epithelial dysplasia of oral cavity and oropharynx: A meta-analysis, 1985-2010. Oral Oncol. 2011; 47: 1048-1054.
30. Lajer CB, von Buchwald. The role of human papillomavirus in head and neck cancer. APMIS. 2010; 118: 510-519.
31. Miller CS, White KD. Human papillomavirus expression in oral mucosa, premalignant conditions, and squamous cell carcinoma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1996; 82: 57-68.
32. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlina M, Fakhry C, Koch WM, Westra WH, Gillison ML. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. N Engl J Med. 2007; 356: 813-823.

33. Epstein JB, Gorsky M, Fischer D, Gupta A, Epstein M. A survey of the current approaches to diagnosis and management of oral premalignant lesions. *JADA*. 2007; 138 (12): 1555-62.
34. Jaber,, MA, Porter SR, Speight P, Eveson JW, Scully C. Oral epithelial dysplasia: clinical characteristics of western European residents. *Oral Oncol*. 2003; 39; 589-596.
35. McCord C, Xu J, Xu W, Qiu X, McComb RJ, Perez-Ordóñez B, Bradley G. Association of high-risk human papillomavirus infection with oral epithelial dysplasia. *OOOO*. 2013; 115(4): 541-549.
36. Yang SW, Lee YS, Chang LC, Hsieh TY, Chen TA. Outcome of excision of oral erythroplakia. *Brit J Oral Max Surg*. 2015; 53: 142-147.
37. Scully, C. *Oral and maxillofacial medicine*. Elsevier. 2013; Third edition. 184-185.
38. Miller CS, Johnstone BM. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: A meta-analysis, 1982-1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2001; 91(6): 622-635.
39. Lodi, G, Porter S. Management of potentially malignant disorders: evidence and critique. *J Oral Pathol Med*. 2008; 37: 63-69.
40. van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; present concepts of management. *Oral Oncol*, 2010; 46: 423-425.
41. Ross, M, Wojciech P. *Histología texto y atlas color con biología celular y molecular*. Sexta edición. 2012. Editorial Médica Panamericana, 2-25.
42. García BMJ, Colom VMF, Pérez SM, Belso SE, Castillo TL, Gómez MD. *Técnico Especialista en Anatomía Patológica. Temario Vol II*. Editorial MAD. 2006
43. Martín LI, García CT. *Atlas de inmunohistoquímica. Caracterización de células, tejidos y órganos normales*. Ediciones Días de Santos. 2014.
44. Westra, W. Detection of human papillomavirus (HPV) in clinical samples: Evolving methods and strategies for the accurate determination of HPV status of head and neck carcinomas. *Oral Oncol*. 2014; 50: 771-779.

45. Akrish S, Ben-Izhak O, Sabo E, Racmiel A. Oral squamous cell carcinoma associated with proliferative verrucous leukoplakia compared with conventional squamous cell carcinoma – a clinical, histologic and immunohistochemical study. *OOOO*. 2015; 119: 318-325.
46. Blitzer GC, Smith MA, Harris SL, Kimple RJ. Review of the Clinical and Biologic Aspects of Human Papillomavirus-Positive Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*. 2014; 8 (4): 761-770.
47. Robinson M, Sloan P, Shaw R. Refining the diagnosis of oropharyngeal squamous cell carcinoma using human papillomavirus testing. *Oral Oncol*. 2010; 46: 492-496.
48. Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, Stoltze K. Oral premalignant lesions: is a biopsy reliable? *J Oral Pathol Med*. 2007; 36: 262-266.
49. Napier SS, Speight PM. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. *J Oral Pathol Med*. 2008; 37: 1-10.