

Capítulo 4

Lesiones de la mucosa oral

Sergio González Otero
Fernando García Marín
José Luis Cebrián Carretero

CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	63
1.1. Definición del problema	63
1.2. Gestión sanitaria del problema	63
1.3. Objetivos de esta Guía de Práctica Clínica	63
2. PREVENCIÓN	63
3. DIAGNÓSTICO	63
3.1. Diagnóstico precoz	63
3.2. Clínica. Síntomas y signos. Clasificación clínica	64
3.3. Anatomía patológica	67
4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y MANEJO TERAPÉUTICO	67
4.1. Variantes de la normalidad	67
4.2. Lesiones de origen mecánico y químico	68
4.3. Lesiones inflamatorias localizadas no infecciosas	69
4.4. Enfermedades infecciosas	72
4.5. Enfermedades autoinmunes y sistémicas	74
4.6. Lesiones epiteliales proliferativas no premalignas	80
4.7. Lesiones premalignas	81
4.8. Lesiones malignas.....	85
5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	86

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Definición del problema

Las lesiones de la mucosa oral constituyen un grupo heterogéneo de alteraciones. La importancia de su diagnóstico diferencial radica fundamentalmente en su proyección pronóstica y en sus distintos grados de benignidad o malignidad, los cuales determinan su manejo terapéutico.

1.2. Gestión sanitaria del problema

El tratamiento de las lesiones de la mucosa oral abarca un amplio campo de enfermedades de diversas causas. Su ejercicio clínico a nivel especializado está realizado fundamentalmente por dermatólogos, odontoestomatólogos y cirujanos maxilofaciales. Sin embargo, debido al gran número de enfermedades sistémicas que tienen manifestaciones en la mucosa oral, el estudio de esta disciplina es necesario para un gran número de especialistas clínicos, como reumatólogos, alergólogos e inmunólogos.

El médico de atención primaria debe tener una serie de conocimientos mínimos sobre estas lesiones y enfermedades con manifestaciones en la mucosa oral, para saber identificar aquellos pacientes que deberán ser estudiados más a fondo.

1.3. Objetivos de esta Guía de Práctica clínica

Ayudar al profesional a la hora de establecer criterios diagnósticos y terapéuticos. Contribuir a mejorar los resultados para los pacientes.

Servir de documento informativo que guíe a los pacientes a obtener mayor información sobre su enfermedad, especialmente en los aspectos preventivos.

Homogeneizar la actuación de cirujanos maxilofaciales ante este tipo de lesiones.

2. PREVENCIÓN

La prevención en relación con las lesiones de la mucosa oral tiene una importancia trascendental en aquellas lesiones con potencial maligno.

Las lesiones tumorales malignas de la mucosa oral se asocian principalmente con el consumo de tabaco y alcohol. Las medidas preventivas más importantes para el cáncer oral están dirigidas a la lucha contra el consumo de tabaco y el alcoholismo.

3. DIAGNÓSTICO

3.1. Diagnóstico precoz

Cribado de lesiones sospechosas de malignidad: una exploración para detectar lesiones cancerosas y precancerosas en la cavidad oral debe incluirse en los exámenes periódicos de

salud de personas con exposición al tabaco y a cantidades excesivas de alcohol, especialmente en personas de edad avanzada.

Realizar un examen visual dirigido en el contexto de programas de salud bucodental puede aportar diagnósticos más precoces con un coste mucho más reducido. Es necesaria la realización de estudios al respecto para el establecimiento de protocolos en el sistema sanitario.

3.2. Clínica. Síntomas y signos. Clasificación clínica

Las lesiones de la mucosa oral pueden manifestarse de muy diversas maneras, si bien una clasificación basada en la clínica fundamental del paciente (en este caso los datos obtenidos principalmente mediante la inspección) nos orientará el diagnóstico y nos facilitará el diagnóstico diferencial inicial, que realizaremos mediante el desarrollo de una cuidadosa anamnesis dirigida.

- Lesiones blancas
 - Leucoplasia
 - Lesiones traumáticas: hiperqueratosis friccional
 - Candidosis oral
 - Lesiones químicas y físicas:
 - Quemaduras químicas
 - Morsicatio buccarum
 - Estomatitis por nicotina
 - Mucositis por radiación
 - Líquen plano
 - Lupus eritematoso
 - Gránulos de Fordyce
 - Manchas de Koplik
 - Leucoedema
 - Nevus esponjoso blanco
 - Disqueratosis intraepitelial benigna hereditaria
 - Queilitis actínica
 - Carcinoma escamoso
- Lesiones rojas
 - Mucositis por irritación física o química
 - Mucositis por xerostomía
 - Estomatitis de contacto
 - Mucositis por radiación
 - Equimosis y petequias
 - Candidosis oral
 - Escarlatina (lengua en fresa)
 - Lengua geográfica
 - Déficits vitamínicos
 - Anemia perniciosa

- Anemia ferropénica
- Síndrome de Plummer-Vinson
- Lupus eritematoso
- Liquen plano erosivo
- Eritema multiforme
- Granulomatosis de Wegener
- Sarcoma de Kaposi
- Lesiones vasculares
- Eritroplasia precancerosa
- Carcinoma escamoso
- Lesiones pigmentadas
 - Tatuaje por amalgama
 - Pigmentación racial
 - Melanoma
 - Nevus benignos y efélides
 - Lengua pilosa
 - Enfermedad de Addison
 - Síndrome de Peutz-Jaeghers
 - Neurofibromatosis (Enfermedad de Von Recklinghausen)
 - Sarcoma de Kaposi
 - Ingestión de metales pesados (plomo, mercurio, bismuto)
- Lesiones ulceradas:
 - Úlcera traumática
 - Estomatitis aftosa
 - Sífilis primaria
 - Liquen plano erosivo
 - Síndrome de Behçet
 - Neutropenia inducida por fármacos
 - Neutropenia cíclica
 - Herpes simplex
 - Sialometaplasia necrotizante
 - Enfermedad de Crohn
 - Carcinoma escamoso
- Surcos y fisuras:
 - Lengua escrotal
 - Épulis fisurado
 - Enfermedad de Crohn
- Lesiones hiperplásicas:
 - Hiperplasia por hidantoínas
 - Fibromatosis gingival
 - Gingivitis hiperplásica
 - Estomatitis por nicotina
 - Granulomatosis de Wegener

- Leucemia monocítica
- Leucemia mielomonocítica
- Sarcoidosis
- Lesiones vesículo-ampollosas
 - Herpes simplex virus tipo I (HSV-1)
 - Varicela-Zóster
 - Enfermedad mano-pie-boca
 - Liquen plano ampollar
 - Pénfigo vulgar
 - Penfigoide
 - Eritema multiforme
- Tumoraciones y lesiones excrecentes
 - Lesiones infecciosas (abscesos)
 - Granuloma piógeno
 - Granuloma periférico de células gigantes
 - Lesiones vasculares (hemangioma, linfangioma)
 - Lesiones óseas (torus)
 - Mucoceles y ránulas
 - Quistes de partes blandas intraorales:
 - de erupción
 - nasoalveolar
 - de la lámina dental
 - de la papila incisiva
 - dermoide
 - gingival
 - linfoepitelial
 - Quistes intraóseos protruyentes (ver Protocolo de Quistes Maxilares):
 - odontógenos
 - no odontógenos
 - Verrugas y papilomas
 - Granuloma específico (tuberculoso)
 - Épulis congénito
 - Granulomatosis de Wegener
 - Glositis romboidal media
 - Tiroides lingual ectópico
 - Pioestomatitis vegetans
 - Granulomatosis orofacial
 - Enfermedad granulomatosa crónica
 - Sarcoidosis
 - Linfoma no Hodgkin
 - Tumores malignos y benignos de glándulas salivales
 - Tumores malignos de tejidos blandos submucosos
 - Tumores óseos
 - Carcinoma escamoso

3.3. Anatomía patológica

Aquellas lesiones cuyo diagnóstico clínico no sea concluyente, y que manifiesten una sintomatología grave para el paciente o riesgo de malignidad, deberán ser sometidas a estudio histopatológico.

4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y MANEJO TERAPÉUTICO

Una vez recogidos todos los datos clínicos y anatomopatológicos pertinentes, debemos asegurar cuidadosamente el diagnóstico diferencial que nos conducirá a unas indicaciones terapéuticas concretas:

4.1. Variantes de la normalidad

Gránulos de Fordyce

Son glándulas sebáceas ectópicas localizadas en el bermellón de los labios y mucosa oral (habitualmente yugal). A diferencia de las localizadas en la piel, no se asocian a folículo piloso alguno.

Se dan en el 70-84% de la población en mayor o menor grado, si bien la mayor parte de los estudios dan una prevalencia clínica en torno al 25-30%.

En la actualidad se investiga su posible asociación al síndrome de Lynch (cáncer hereditario no polipomatoso).

Se presentan como pápulas blanquecino-amarillentas, bilaterales, de 1-2 mm de tamaño.

El tratamiento no es necesario.

Lengua geográfica

Anomalía del desarrollo caracterizada por zonas eritematosas (atróficas) rodeadas por zonas serpiginosas blanquecino-amarillentas. Las lesiones evolucionan con periodos de remisión y recurrencia, reapareciendo cada vez en ubicaciones distintas.

Se da en el 1-3% de la población, algunos estudios indican que con más frecuencia en pacientes con psoriasis, atopia y lengua escrotal.

Es habitualmente asintomática, si bien algunos pacientes refieren sensación de quemazón o hipersensibilidad al calor.

Lengua escrotal

Aparición de surcos y fisuras (también se llama lengua fisurada) en el dorso de la lengua. Afecta al 2-5% de la población, aumentando su prevalencia con la edad.

Lengua vellosa

Dorso de la lengua de aspecto vellosa, de coloración variable (desde el amarillento al marrón oscuro). Puede presentar halitosis o sensación de quemazón.

Expresión clínica de la hipertrofia por acumulación de paraqueratina en las puntas de las papilas gustativas filiformes.

Se asocia al tabaco, mala higiene oral, bebidas calientes y uso de colutorios.

Pigmentación racial

En la raza negra se puede observar, generalmente en el lado vestibular de la encía, una pigmentación melánica. También puede observarse en mucosa yugal. Se observan distintas variaciones según el origen étnico del paciente.

Quistes de la lámina dental, nódulos de Bohn y perlas de Epstein

Nódulos focales blancos que se observan en los rebordes alveolares (quistes de la lámina dental), la zona del rafe palatino (nódulos de Bohn) o la mucosa palatina lateral (perlas de Epstein).

Se observan en los neonatos, y representan quistes epiteliales submucosos rellenos de queratina, remanentes de procesos embrionarios.

Tratamiento: Remiten espontáneamente en 1 a 3 meses.

Leucoedema

Acumulación de líquido en las células epiteliales de la mucosa yugal. Suele ser bilateral. No requiere biopsia correctamente identificado por la clínica, si bien entra dentro del diagnóstico diferencial de las leucoplasias.

4.2 Lesiones de origen mecánico y químico

Quemaduras químicas

Muchos agentes pueden producir quemaduras superficiales en contacto con la mucosa oral: aspirina, comprimidos de vitamina C, agua oxigenada, eugenol, alcohol, gasolina.

La quemadura (necrosis coagulativa del epitelio) se manifiesta como una membrana blanquecina.

La identificación de estos agentes mediante una correcta anamnesis es indispensable para su retirada.

Morsicatio buccarum

Lesiones de causa mecánica, por chupeteo y mordisqueo de la mucosa, correspondiente a una hiperqueratosis. La línea alba, línea blanquecina en la mucosa yugal, habitualmente bilateral, es un ejemplo de esto. Se debe hacer su diagnóstico clínico en el contexto adecuado (paciente joven sin factores de riesgo) y la respuesta a la retirada del mecanismo de lesión (cambio de hábito, férulas) y su control evolutivo o incluso biopsia en caso de sospechar otro tipo de lesión.

Estomatitis de contacto

Aparición de eritema y edema gingival difuso tras la ingesta de determinados alimentos o sustancias a las que el sujeto estaba previamente sensibilizado.

Estomatitis por nicotina

Hiperplasia epitelial en fumadores crónicos. Suele observarse en el paladar duro o mucosa yugal (en relación con las zonas que más sufran la aspiración del humo de tabaco), que presenta pápulas sobre un fondo blanco de aspecto áspero y fisurado. El cese del hábito tabáquico resuelve estas lesiones.

Mucositis por radiación

Suele comenzar a manifestarse durante la segunda semana de tratamiento fraccionado, apareciendo pseudomembranas amarillentas que, al desprenderse, dejan ver zonas eritematosas muy dolorosas. Las zonas de mucositis se distribuyen según los campos de radiación utilizados, y comienzan a recuperarse pasadas dos semanas desde la última sesión de radioterapia. Suelen asociar infecciones bacterianas y fúngicas en las áreas necróticas.

Úlcera traumática

Como su nombre indica, es la lesión ulcerada de origen mecánico (mordisqueo, cepillo de dientes...). Suele aparecer como una lesión levemente eritematosa con una úlcera central cubierta por una membrana fibrinopurulenta (coloración blanquecino-amarillenta). Al eliminar el agente traumático suelen curar en menos de una semana. Debemos biopsiar toda úlcera supuestamente traumática que no cure en dos semanas desde la eliminación de su causa.

4.3. Lesiones inflamatorias localizadas no infecciosas

Granuloma piógeno

Ni granulomatoso ni productor de pus, es una hiperplasia reactiva de la mucosa oral, que se presenta como una masa blanda, de superficie lisa, sesil o pedunculada, generalmente en respuesta a una irritación crónica. Es clínicamente indistinguible de una proliferación periférica de células gigantes, y fácilmente confundible con un fibroma osificante periférico. Debe realizarse el diagnóstico diferencial con estas masas y otras de mucha mayor malignidad, tales como carcinomas, metástasis, linfomas, leucemias, etc.

El tratamiento de elección es la exéresis con márgenes de 2 mm y la eliminación de la lesión irritativa crónica, de encontrarse.

Glositis por deficiencia vitamínica (anemia perniciosa)

El déficit de vitamina B12, habitualmente secundaria a un déficit de producción de factor intrínseco en la pared gástrica (por un trastorno autoinmune) produce una anemia megaloblástica denominada anemia perniciosa.

El 50% de estos pacientes presentan la llamada glositis de Hunter: depapilación de la lengua, con apariencia lisa y eritematosa. Suele asociarse a queilitis angular y candidosis.

Líquen plano oral

DEFINICIÓN

Es líquen plano oral (LPO) es una enfermedad mucocutánea (puede afectar a piel, mucosas o ambas), que se caracteriza por la aparición, en la piel, de pápulas planas de unos 2 mm (aunque pueden crecer), poligonales, pruriginosas, situadas típicamente de forma bilateral y en superficies flexoras de las extremidades. En la boca se dan varios tipos distintos.

La posible naturaleza premaligna de esta lesión permanece en discusión, siendo un tema muy controvertido.

ETIOLOGÍA

Se cree que tiene su origen en una degeneración de la basal de origen inmune.

Reacción liquenoide: llamamos así a una lesión de características similares.

Se asocia a infección crónica por virus de la Hepatitis C (VHC) (en nuestro un 15-44% de los pacientes con liquen plano oral presentan infección por VHC, aunque menos de 5% de pacientes con VHC desarrolla LPO)

EPIDEMIOLOGÍA

Afecta al 0,5-1% de la población mundial. Afecta más a mujeres (ratio 3:2)

Un 50% de los pacientes presenta lesiones orales. Un 25% de los pacientes presentan únicamente lesiones orales.

CLÍNICA

Cutánea: pápulas poligonales de unos 2 mm, de punta roma, blanquecinas-violáceas, pruriginosas, que aparecen generalmente en superficies flexoras y de forma bilateral.

Oral: pápulas, atrofia mucosa, estrías (de Wickham), erosiones y ampollas, en mucosa yugal, encía y lengua (las lesiones en paladar son poco frecuentes). Tipos:

- Formas de descubrimiento incidental (habitualmente asintomáticas, hiperqueratósicas)
 - Reticular: la forma más común. Estrías blanquecinas en forma de empedrado que pueden estar rodeadas de halo eritematoso. Lesión bilateral y simétrica, habitualmente en mucosa yugal (también en lateral de la lengua). Se cura espontáneamente en un 40% de los casos.
 - Papular: pápulas de 0,5 mm, blanquecinas, pequeñas. Forma poco común, difícil de ver en la exploración.
 - Pseudoplasas: clínicamente recuerda a la leucoplasia. En dorso de lengua y mucosa yugal. Más frecuente en fumadores.
- Formas sintomáticas (inflamatorias)
 - Atrófico: lesiones rojizas, más o menos difusas, con estrías blanquecinas perilesionales. Suele afectar a la encía perilesional (describiéndose como gingivitis descamativa crónica).
 - Bulloso: por separación del epitelio, se forman vesículas que, al romperse, dejan úlceras. Se suele dar en mucosa yugal posterior y lateral de la lengua.

- Erosivo: segunda forma en frecuencia. Pseudomembranas blanquecinas de fibrina, que al desprenderse deja una lesión erosiva dolorosa. Asociado a lesiones genitales en mujeres toma el nombre de síndrome vulvovaginal-gingival.

DIAGNÓSTICO

Fundamentalmente clínico. La biopsia únicamente estará indicada para su diagnóstico diferencial, principalmente en aquellas formas inflamatorias con úlceras o induraciones (aunque la biopsia suele ser poco rentable debido a la inflamación).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Reacciones liquenoides
Leucoplasia
Carcinoma de células escamosas
Penfigoide
Eritema multiforme
Lupus eritematoso

HISTOLOGÍA

Hiperqueratosis, infiltrado linfocítico subepitelial y destrucción de la basal del epitelio. Algunos cuerpos hialinos (de Civatte) pueden encontrarse bajo el epitelio. Estudios de inmunohistoquímica han demostrado presencia de inmunoglobulinas IgA, IgG e IgM en estos cuerpos, aunque el patrón de inmunofluorescencia no es específico de esta enfermedad.

PRONÓSTICO

Varios estudios han mostrado que el carcinoma de células escamosas puede aparecer sobre lesiones de liquen plano, sobre todo en presencia de factores de riesgo coexistentes (tabaco). La incidencia de estos tumores sobre liquen plano es más frecuente sobre la forma erosiva, y en mujeres entre la sexta y la séptima décadas de vida.

En un pequeño porcentaje, puede ser una lesión premaligna, aunque no está claro el riesgo de malignización del liquen plano, aunque se estima en un 0,3-3%. Sin embargo, estas cifras no son consistentes con el número de carcinomas diagnosticados (una prevalencia del 1% y una tasa de malignización de 0,2% haría que prácticamente todo cáncer oral necesitara de un liquen plano previo). Esta aparente paradoja muestra la heterogeneidad de criterios diagnósticos clínicos e histológicos, así como la dificultad del mismo.

MANEJO

Respecto a la necesidad de hacer un cribado de cáncer oral en pacientes con liquen plano, los pocos estudios existentes al respecto no concluyen que sea eficiente el diseño de programas específicos. Sin embargo, como apuntábamos al principio de esta guía, sí que pueden aprovecharse los recursos ya existentes (revisiones dentales periódicas) para el mismo.

Deben vigilarse de forma estrecha las formas erosivas y atrófica, particularmente en personas con otros factores de riesgo para el cáncer de cavidad oral, biopsiando aquellas zonas persistentemente ulceradas o induradas.

En el protocolo de estudio del paciente con liquen plano oral debemos investigar la presencia de medicamentos y materiales dentales (tales como la amalgama) que puedan desencadenar reacciones liquenoides, candidosis (que puede agravar un liquen plano), hepatopatías, principalmente por VHB y VHC.

TRATAMIENTO

Hay una carencia de datos en la literatura claros y consistentes sobre las opciones terapéuticas adecuadas. Conviene mejorar la higiene oral y eliminar factores etiológicos (si se han identificado) en el caso de las reacciones liquenoides.

Indicaremos el tratamiento únicamente en las formas sintomáticas (inflamatorias), sin pretender curar definitivamente el LPO.

– De elección: corticoides tópicos

- Formas muy extensas: enjuagues de 2-3 min, 2-4 veces al día, de betametasona 0,5 mg en 10 ml de agua. Estas formas suelen necesitar, en sus brotes agudos, de corticoides sistémicos.
- Formas localizadas: corticoides en aerosol o en orabase, cremas o incluso pomadas. En gingivitis descamativa se pueden poner en cura oclusiva con férula flexible. Uno de los más usados, si bien de los menos potentes, es el acetónido de triamcinolona 0,1% durante 1-2 meses.
- Conviene vigilar la toxicidad sistémica y la aparición de candidosis oral.
- Opciones de segunda línea:
- Ciclosporina en enjuagues
- Tacrólimus y pimecrólimus

En las formas graves se pueden usar retinoides (etetrinato) de forma sistémica. En las formas recalcitrantes (con recaídas al retirar los corticoides) se pueden usar inmunosupresores sistémicos.

La cirugía tiene una aplicación limitada en este tipo de lesiones, por ser fundamentalmente inflamatorias, que pueden recidivar y darse en otras partes. Deben tratarse (fundamentalmente por láser y criocirugía) aquellas lesiones que muestren signos de displasia. Sin embargo es en estas lesiones donde su manejo quirúrgico es más complicado, por ser lesiones habitualmente erosivas.

4.4. Enfermedades infecciosas

Herpes simplex

El virus del herpes simple puede dar dos cuadros clínicos, uno con la infección aguda (gingivostomatitis herpética aguda) y otro con las reactivaciones del virus (herpes simple oral recidivante).

Sospecharemos una gingivostomatitis herpética ante un cuadro de fiebre y linfadenopatías, con odinofagia, en un niño pequeño (aunque puede aparecer en adultos) y presencia de vesículas o úlceras superficiales (que no son sino vesículas rotas) en mucosa oral queratinizada y no queratinizada. Las formas más graves pueden presentarse como grandes úlceras (formadas por coalescencia de lesiones más pequeñas)

Las formas recidivantes se pueden dar en mucosa intraoral (habitualmente paladar y encía superior) o en los labios. Se presenta como pequeñas vesículas que, al romperse, se cubren de costras.

El tratamiento de las infecciones por herpes simple es con antivirales (aciclovir, valaciclovir)

Virus de la varicela-zóster

En la varicela y en el zóster se pueden presentar lesiones en mucosa oral, de menos importancia que las lesiones cutáneas. La presencia de las mismas (lesiones vesiculosas, úlceras y costras) en el contexto adecuado (cuadro generalizado de fiebre y erupción vesiculopustulosa generalizada en el caso de la varicela, o presencia de vesículas en patrón lineal siguiendo afectación de ramas del nervio trigémino, en el caso del zóster) nos llevará al diagnóstico.

En pacientes inmunocomprometidos pueden tener formas atípicas y de mayor gravedad.

El tratamiento es farmacológico con aciclovir o derivados.

Virus Coxsackie A

Puede producir dos cuadros clínicos: herpangina y enfermedad mano-pie-boca.

La herpangina es una enfermedad típicamente de niños en edad escolar, caracterizada por la aparición de vesículas en parte posterior de paladar blando y pilares de la faringe. No requiere tratamiento específico. La presencia de lesiones por delante de los mismos deberá hacernos pensar en una infección herpética.

La enfermedad de manos, pies y boca es una erupción vesicular en las zonas del mismo nombre, causada generalmente por los subtipos 9 y 16, que es autolimitada y no requiere tratamiento específico.

Manchas de Koplik (sarampión)

Enfermedad vírica, típica de la edad infantil, infecciosa desde 2 días antes del desarrollo de los síntomas hasta 4 días después de la aparición de exantema cutáneo, caracterizada por pródromos de fiebre y malestar general, tos, coriza y conjuntivitis. Puede complicarse con bronquitis, neumonía, otitis, diarrea y encefalitis.

Las lesiones, consideradas casi-patognomónicas, son pápulas pequeñas, blanquecinas, agrupadas en forma de pseudoplaclas, en mucosa yugal, en el contexto de una estomatitis.

Tuberculosis y otras micobacterias

Las lesiones presentes en la tuberculosis oral son muy diversas (úlceras, fisuras, granulomas), habitualmente situadas en la parte posterior de la boca y en la lengua. Suelen ser lesiones secundarias, si bien hay casos descritos de infecciones primarias.

Otras micobacterias atípicas se dan más frecuentemente en niños y en inmunodeprimidos, mientras que el *M. tuberculosis* es más típico del adulto.

Una historia clínica adecuada y, en muchas ocasiones la mala evolución y cronificación de lesiones existentes, deberá hacernos tomar las medidas diagnósticas adecuadas (test de Mantoux, examen y cultivo de esputo, radiografía de torax...).

Sífilis

En la mucosa oral, como en otras mucosas, puede presentarse el chancro sífilítico (lesión de inoculación), lesión única consistente en una úlcera sobreelevada e indurada. En la sífilis secundaria pueden aparecer gran variedad de lesiones en piel y mucosas. En la sífilis terciaria las lesiones denominadas gomas pueden destruir la nariz, el paladar y la lengua. En la sífilis congénita se producen alteraciones en la dentición (incisivos en destornillador y molares en mora).

Candidosis

Infección fúngica, habitualmente por *Candida albicans*, con varias formas clínicas en la mucosa oral. Se asocia a situaciones de inmunosupresión y de terapia con antibióticos y corticoides.

Candidosis pseudomembranosa (Muguet): placas blandas blanquecinas en varios puntos de la boca, que se desprenden con el rascado con facilidad descubriendo una mucosa eritematosa. Más frecuente en inmunodeprimidos.

Candidosis atrófica (eritematosa): la mucosa muestra un aspecto rojo carnosos y liso. Más frecuente en portadores de prótesis.

Candidosis hiperplásica crónica: placa hiperplásica mucosa blanca en mucosa yugal, que se confunde con una leucoplasia (y, de hecho, se suele diagnosticar incidentalmente mediante biopsia de la misma)

Queilitis angular: fisuras en las comisuras de la boca.

Glositis romboidal media: atrofia y eritema localizado en línea media lingual, que representa una forma localizada de candidosis, que tiende a la progresión y cronificación en ausencia de tratamiento.

4.5. Enfermedades autoinmunes y sistémicas

Estomatitis aftosa recidivante

Enfermedad de la mucosa que afecta al 15-20 % de la población mundial. Más frecuente entre los 10 y 19 años de edad. Se asocia ocasionalmente a trastornos gastrointestinales crónicos (Enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca) y procesos sistémicos (como el Síndrome de Behçet)

Presenta tres formas clínicas en la cavidad oral.

- Estomatitis aftosa menor (la forma presente en el 95% de los casos)
 - De una a cinco úlceras (5-10 mm) en brotes episódicos frecuentes.
 - Brotes de 3-4 semanas, durando cada lesión unas 2 semanas.
- Estomatitis aftosa mayor
 - Una o dos úlceras (5-20 mm), crateriformes, profundas, habitualmente en mucosa labial y paladar blando-pilares amigdalinos.
 - Duran hasta 6 semanas
- Estomatitis aftosa herpetiforme
 - Múltiples úlceras (3-6 mm) crateriformes, superficiales, diseminadas. Muy dolorosas de lo que correspondería a su tamaño.
 - Episodios de larga duración (semanas-meses), en ocasiones puede ser una clínica casi permanente, debido a la superposición de un episodio nuevo con uno anterior en resolución.

El diagnóstico es clínico, puesto que la histología es indistinguible de la de otras úlceras.

Los corticoides son el tratamiento de estas formas. Tópicos en la forma menor, y con la necesidad de añadir corticoides sistémicos en las formas mayor y herpetiforme. En esta última puede ser útil administrarlos de forma prolongada a dosis bajas para prevenir nuevos episodios.

Síndrome de Sjögren

Este síndrome agrupa una serie de enfermedades autoinmunes caracterizadas por la destrucción linfocitaria de las glándulas salivales y lacrimales, resultando en sequedad ocular y de boca. Puede ser primaria o secundaria a otros procesos del sistema inmunológico.

Los criterios diagnósticos consensuados incluyen seis apartados: sintomatología ocular, sintomatología oral, estudio histológico (biopsia de glándula salival menor), signos oculares (test de Schirmer o tinción con rosa de bengala), estudio de la función salival (medición de la salivación, gammagrafía o sialografía) y un test de laboratorio positivo (presencia de anticuerpos). La presencia de 3 criterios objetivos o de 4 de los 6 (siempre que la biopsia o la serología sean uno de ellos) permite el diagnóstico del síndrome primario.

Se debe sospechar la presencia de este síndrome cuando el paciente nos refiera sequedad de boca durante más de 3 meses, necesidad de beber líquidos para tomar alimentos secos, o sensación de tumefacción en las glándulas salivales. Interrogaremos entonces por la presencia de síntomas oculares y realizaremos las pruebas pertinentes. Para el estudio de la función salival se acepta la gammagrafía, la sialografía (lesiones ductales) o la medición de la salivación (algo complicado de hacer).

Síndrome de Behçet

Trastorno sistémico de origen desconocido, agrupado dentro de vasculitis sistémicas, que asocia aftas orales recurrentes (100%), anogenitales (80%), lesiones oculares (30-70%, uveítis, queratitis y otras), síntomas articulares (60%, artritis de tobillos y rodillas), lesiones cutáneas

(80%, máculas y pústulas cutáneas, similares al acné, eritema nodoso) y afectación del sistema nervioso central (5-10%, signos piramidales, cambios de comportamiento, cefaleas, alteración de esfínteres)

Suele presentarse en adultos, y en nuestro entorno es más frecuente en varones.

La inyección intradérmica de una pequeña cantidad de suero salino fisiológico produce una intensa reacción inflamatoria (fenómeno de patergia). Puede ayudar al diagnóstico, si bien en nuestro entorno tiene mucho menos valor.

El análisis histopatológico presenta una úlcera aftosa con signos de vasculitis, particularmente en las vénulas.

El tratamiento es tópico (corticoides, sucralfato) y sistémico (corticoides, colchicina, talidomida, azatioprima, dapsona, INF- α , terapia anti-TNF, y otros), en función de las manifestaciones y gravedad de las mismas y de los efectos secundarios de la terapia.

Granulomatosis orofacial

Término clinicopatológico que describe un grupo de condiciones caracterizadas por tumefacciones difusas causadas por granulomas no infecciosos y no caseificantes en cara y cavidad oral. De etiología desconocida, se asocia a la enfermedad de Crohn y a la sarcoidosis. Se investiga su posible origen alérgico a determinados alimentos, aditivos o productos de higiene oral.

El diagnóstico diferencial fundamental es con el angioedema, si bien este suele resolverse en 24-48 horas.

Enfermedad granulomatosa crónica

Puede presentar una clínica oral similar a la de la granulomatosis orofacial. Es una enfermedad autosómica recesiva que causa una inmunodeficiencia en los neutrófilos, con tendencia a las infecciones bacterianas.

Granulomatosis de Wegener

Aunque la mayor parte de estos enfermos presentan granulomas en cabeza y cuello, la presencia de lesiones en mucosa oral es infrecuente. Suele presentar una gingivitis hiperplásica llamada "aframbuesada", por ser nódulos de color rojo intenso, que se inician en las papilas interdentes. El tratamiento es el de la enfermedad sistémica.

Eritema multiforme

Es una enfermedad inflamatoria inmunitaria de piel y mucosas causada por fármacos, infecciones (herpes, micoplasma...), enfermedad de Crohn y neoplasias. Las formas más graves reciben el nombre de síndrome de Stevens-Johnson y de necrólisis epidérmica tóxica.

Consiste en una vasculitis con formación de vesículas y despegamiento de piel y mucosas a nivel de la lámina propia.

En las formas menores agudas la mucosa oral resulta afectada en un 25 % de los casos. Tras un prodromos de 3-7 días con fiebre y malestar general, aparecen lesiones cutáneas en forma de diana. Las formas menores crónicas simulan una erupción vírica diseminada. La clínica en mucosa oral es el reflejo de la cutánea: despegamiento difuso superficial con erosiones localizadas.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, recomendándose la biopsia para descartar otras enfermedades, y el tratamiento es el del factor desencadenante y de soporte.

Lupus eritematoso sistémico

Las lesiones de mucosa oral en el lupus son más frecuentes en el lupus discoide, y consisten habitualmente en áreas leucoplásicas anulares, zonas eritematosas y úlceras. Suelen ser más refractarias al tratamiento tópico que las lesiones cutáneas.

Neutropenia inducida por fármacos

Aparición de una o varias úlceras en mucosa oral más traumatizada (gingival, labial, yugal), con o sin dolor, en paciente con neutropenia iatrogénica. Pueden ser o no dolorosas.

Suelen curar con la interrupción del fármaco.

Leucemia

En las leucemias se dan una gran variedad de manifestaciones orales. Lo más frecuente es la aparición de hemorragia gingival secundaria a trombocitopenia. También son frecuentes las infecciones (virales, bacterianas y fúngicas), y úlceras.

Un aumento difuso y firme de las encías puede darse por infiltración directa de las células tumorales, principalmente en las formas monocítica o mielomonocítica.

Linfoma no Hodgkin

La cabeza y el cuello es la segunda localización más frecuente, tras el tracto gastrointestinal, para el desarrollo de un linfoma no Hodgkin. En la boca los lugares más comunes son el paladar y el vestíbulo. Suele presentarse como un nódulo elástico, firme, suave al tacto, de crecimiento lento, con una coloración variable, que puede ulcerarse.

Sarcoidosis

Enfermedad crónica de etiología desconocida caracterizada por la aparición de múltiples granulomas en piel, mucosas, glándulas salivales, pulmones, y otros órganos.

La sintomatología es generalmente inespecífica. Un cuarto de los pacientes presenta afectación ocular (principalmente uveítis).

En la mucosa oral suele manifestarse como aumento de tamaño a nivel de la submucosa, o aparición de nódulos.

El diagnóstico es clínico y anatomopatológico (granulomas no caseificantes).

El tratamiento de esta enfermedad es sistémico, y está indicado por la afectación de órganos importantes.

Anemia perniciosa

Anemia secundaria a un déficit de vitamina B12. En el 50% de los pacientes afectados se presenta la glositis de Hunter: depapilación de la lengua con una capa eritematosa. También pueden presentar queilitis angular (suele estar asociada a candidosis concomitante) y úlceras de tipo aftoso.

Anemia ferropénica

Clínica oral similar a la de la anemia perniciosa, pero mucho menos evidente.

De presentar síntomas de mucositis deberemos descartar un síndrome de Plummer-Vinson (presencia de carcinoma escamoso).

Enfermedad de Crohn

La afectación oral en la enfermedad de Crohn es rara, pero puede aparecer incluso años antes de la clínica intestinal (y, por lo tanto, del diagnóstico). Las manifestaciones son muy variadas (pliegues hiperplásicos, úlceras, inflamación e induración en labios. Su histología es, asimismo, variada (granulomas, ulceraciones aftosas). El tratamiento es el de la enfermedad sistémica.

Penfigoide de mucosas

Trastorno descamativo de patogenia autoinmune, por autoanticuerpos contra la membrana basal. Según la proteína a la que se dirige el anticuerpo presenta clínica e histología distintas.

Suele comenzar como una gingivitis descamativa, progresando posteriormente al resto de la mucosa oral.

El tratamiento precoz con corticoides sistémicos y tópicos previene la progresión de la enfermedad

Pénfigo vulgar

Descamación epitelial de piel y mucosas por autoanticuerpos contra el desmosoma del sistema de cohesión intercelular.

Más frecuente entre la cuarta y sexta décadas de vida y en individuos de origen mediterráneo. También hay formas paraneoplásicas asociadas a linfomas no-Hodgkin, leucemia linfática crónica, timoma, etc.

Las lesiones orales suelen preceder a las cutáneas a veces hasta con un año de antelación. La fase de ampolla es muy breve, dejando rápidamente zonas eritematosas, más frecuentemente en paladar blando. Hay zonas de abrasión crónica por cepillado.

Su curso natural implica una alta mortalidad (60-90%). Con tratamiento inmunosupresor sistémico agresivo baja hasta un 5%.

Pioestomatitis vegetans

Proceso inflamatorio de mucosas caracterizado por la presencia de múltiples pústulas que se rompen, dando lugar a úlceras. Se asocia a la enfermedad inflamatoria intestinal crónica.

El tratamiento es el de la enfermedad sistémica asociada

Infección por VIH

La infección por VIH puede presentar un gran número de lesiones orales.

Lesiones comunes en el paciente VIH positivo previo al SIDA:

- Candidosis
 - Pseudomembranosa (Muguet)
 - Eritematosa
- Leucoplasia oral vellosa
 - Placa blanquecina, hiperqueratósica, en lateral de la lengua, de aspecto aterciopelado.
 - Causada por infección por el virus de Epstein-Barr.
 - No necesita tratamiento específico.
- Lesiones difusas por Varicela Zóster
- Úlceras agudas inespecíficas
- Lesiones por el virus del papiloma humano (VPH)
 - Verrugas
 - Papilomas escamosos
- Infecciones por el virus del Herpes Simplex
 - Gingivostomatitis herpética
 - Úlceras amarillentas coalescentes
 - Herpes labial
 - Vesículas cercanas al bermellón del labio.
 - Requieren tratamiento específico (valaciclovir)

Lesiones comunes en el paciente con SIDA (además de las anteriores)

- Sarcoma de Kaposi
 - Lesiones vasculares, maculares o nodulares, aisladas o múltiples, en mucosa y piel
- Linfoma
- Gingivitis por VIH
- Criptococosis
- Histoplasmosis
- Úlceras crónicas
- Úlcera por citomegalovirus

Centrándonos en las más comunes, de forma esquemática, podemos enumerar:

- Candidosis
 - Pseudomembranosa (Muguet)
 - Eritematosa
- Leucoplasia oral vellosa

- Placa blanquecina, hiperqueratósica, en lateral de la lengua, de aspecto aterciopelado.
- Causada por infección por el virus de Epstein-Barr.
- No necesita tratamiento específico.
- Lesiones por el virus del papiloma humano (VPH)
 - Verrugas
 - Papilomas escamosos
- Infecciones por el virus del Herpes Simplex
 - Gingivoestomatitis herpética
 - Úlceras amarillentas coalescentes
 - Herpes labial
 - Vesículas cercanas al bermellón del labio.
- Requieren tratamiento específico (valaciclovir)

4.6. Lesiones epiteliales proliferativas no premalignas

Hiperplasia fibrosa focal

También denominado fibroma por irritación, es una proliferación semejante al tejido cicatrizal provocada por un factor irritante. La exéresis permite el diagnóstico y es curativa.

Fibroma osificante periférico

Es un nódulo gingival hiperplásico con zonas de hueso. Se origina a partir del ligamento periodontal. Las áreas óseas se pueden visualizar en las radiografías. Debe extirparse con el periodonto, y hacer un alisado radicular.

Granuloma periférico de células gigantes

Reacción hiperplásica endotelial e histiocítica, de etiología desconocida y localización típicamente gingival, más frecuente en mujeres ¿embarazadas?. Debe hacerse una amplia exéresis porque tiende a la recidiva.

Hiperplasia gingival inducida por fármacos

La presencia de una hiperplasia difusa asociada al consumo de fármacos (más frecuentemente fenitoína, ciclosporina y nifedipino) hace el diagnóstico clínico.

Manchas melánicas

Son pequeñas máculas que pueden aparecer en la mucosa labial o intraoral, asintomáticas, más típicamente localizadas en el labio inferior. De coloración variable (de marrón a negro parduzco) suelen ser pequeñas (menores de 5 mm de diámetro) y únicas.

Son debidas a un aumento de la producción de melanina, sin proliferación de melanocitos.

Melanosis del fumador

Es frecuente, en fumadores, observar un aumento de la pigmentación melánica, más frecuentemente en encía vestibular. La histología es similar a la de la mancha melánica. Dejar de fumar suele conducir, en unos meses, a la desaparición de la pigmentación. De no desaparecer es recomendable realizar una biopsia.

Otras lesiones melánicas benignas (nevus, etc.)

Por lo general toda lesión pigmentada en mucosa oral debería ser extirpada para su análisis histológico, salvo aquellas con características claramente benignas como las anteriormente descritas. En caso de, por su gran extensión, no ser posible, deberá realizarse, al menos, una biopsia incisional.

Los nevus son lesiones congénitas benignas, exofíticas, producidas por la acumulación de nidos de células névicas (melanocitos redondeados) en piel y mucosa. Dependiendo de la localización exacta da una coloración u otra. En mucosa oral, por lo general, deberán extirparse para descartar malignidad. Cualquier crecimiento o modificación de la lesión hace mandatorio la extirpación de la misma.

4.7. Lesiones premalignas

Leucoplasia

DEFINICIÓN

Placa blanca sobre las membranas mucosas bucales que no puede eliminarse por rasgado y no puede clasificarse clínica o microscópicamente como otra entidad patológica. Es, por tanto, un diagnóstico clínico sin implicación histológica, sin relación con la presencia o ausencia de displasia.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Es un término clínico. Su histología es muy variable, desde engrosamientos epiteliales benignos a expensa del estrato córneo a lesiones muy displásicas combinadas con carcinomas in situ. Aunque lo más frecuente es que muestre características benignas.

Numerosos estudios han intentado determinar la tasa de malignización de la leucoplasia, resultando cifras entre un 0'13% y un 6% según diferentes autores.

EPIDEMIOLOGÍA

Es la lesión premaligna más frecuente. Se da en cualquier edad, preferentemente en personas de más de 30 años, con un pico en torno a los 55, y una proporción varón: mujer de 2:1. Afecta al 1-5% de la población

ETIOLOGÍA

Tabaco y alcohol:

Otros: hábito de mascar nuez de betel, estatus socioeconómico bajo, radiaciones ultravioletas.

Se han encontrado correlación entre alteraciones genéticas (mutaciones de p53 y otros genes) y estos factores de riesgo.

Otros factores posiblemente implicados son infecciones víricas (VPH)

CLÍNICA

Leucoplasia homogénea: Bordes claramente marcados, superficie uniforme, lisa o arrugada.

Leucoplasia no homogénea. Superficie irregular, Sintomáticas en ocasiones. Más riesgo de malignización. Incluye variantes como la leucoeritroplasia

DIAGNÓSTICO

En primer lugar se debe descartar una hiperqueratosis traumática estudiando posibles causas de la misma, eliminándolas, y reevaluando a las 2 semanas. En caso de no mejoría, biopsiaremos la lesión.

La toma de biopsias y estudio histopatológico de las lesiones leucoplásicas se debe realizar una vez descartada la causa traumática, para descartar la presencia de displasia o carcinoma, es decir, para delimitar la gravedad de la lesión. En ocasiones habrá que tomar muestras múltiples de las áreas de peor aspecto, ya que las áreas de displasia pueden aparecer diseminadas en parches.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Una gran variedad de lesiones, tanto malignas como benignas pueden manifestarse como una placa blanquecina, pero hemos de considerarla de entrada una lesión premaligna. Una vez descartada la malignidad podremos intentar un diagnóstico diferencial, apoyados en la histología y la clínica.

No hay que olvidar que el 60% de los carcinomas de mucosa oral se presentan como lesiones blancas hiperqueratósicas.

Las principales lesiones que pueden presentarse como una placa blanquecina son:

- Carcinoma
- Injertos cutáneos
- Lesiones químicas y físicas
- Infecciones (candidosis, leucoplasia oral vellosa, queratosis sifilítica, algunos papilomas)
- Otras enfermedades mucocutáneas: lupus eritematoso sistémico, liquen plano, lesiones congénitas.

PRONÓSTICO

Se ha encontrado una correlación significativa entre el tipo de leucoplasia y el potencial de malignizar. La leucoplasia simple (blanca, homogéneamente queratinizada, ligeramente ele-

vada) tiene la menor frecuencia de malignización. La leucoplasia verrucosa (blanca, verrucosa, con superficie rugosa) tiene un potencial de malignización algo mayor que la anterior, pero menor que la leucoplasia erosiva o eritroleucoplasia (lesión blanca con zonas eritematosas, erosiones y fisuras).

También tienen un riesgo mayor de malignizar las leucoplasias de suelo bucal, cara ventral de lengua y comisuras. Son de menor riesgo las localizadas en mucosa labial, yugal y paladar duro.

TRATAMIENTO

Se debe tener en cuenta que, aunque la leucoplasia oral se considera *premaligna*, su potencial malignizante es bajo, por lo que sólo es justificable el uso de terapéuticas con mínima toxicidad o agresividad ya que muchas personas cuyas lesiones probablemente no progresarían nunca a cáncer serán sometidas a tratamiento.

En lesiones levemente o no displásicas, especialmente en áreas de menor riesgo, puede realizarse un control evolutivo, cesando hábitos tóxicos.

Las lesiones de más riesgo deben tratarse. Las mejores opciones son:

- Láser CO₂ (exéresis y/o fulguración): hoy día es una opción excelente, tanto por resultados en tratamiento, menor índice de recurrencias, y mejor postoperatorio.
- Criocirugía
- Cirugía convencional

Sea cual fuere la opción elegida, son necesarias las revisiones a largo plazo, sin existir un criterio homogéneo respecto a la frecuencia de las mismas.

PREVENCIÓN

Eliminación de los hábitos tóxicos.

Estudio precoz (y tratamiento, si procede) de las lesiones para prevenir su posible evolución a la malignidad.

Quimioprevención: Hasta la fecha no existen pruebas de un tratamiento efectivo para la prevención de la transformación maligna de la leucoplasia.

Eritroplasia

DEFINICIÓN

La eritroplasia se describe como una lesión mucosa roja y aterciopelada, en forma de placas, de aspecto atrófico y gastado. En ocasiones se intercalan también áreas queratinizadas. Se ha considerado como el signo más precoz de cáncer oral.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El 75-90% suele mostrar un grado de displasia severo o incluso incluir zonas de carcinoma.

Suele mostrar un epitelio atrófico con falta de queratinización e inflamación crónica del tejido subcutáneo.

EPIDEMIOLOGÍA

Suele aparecer en la sexta y séptima décadas de vida, sin predilección aparente por ningún sexo. Es mucho menos frecuente que la leucoplasia, teniendo una prevalencia del 0,02-0,83%.

ETIOLOGÍA

Podemos extender lo dicho para la leucoplasia, de forma general, en esta lesión, si bien hay menos estudios al respecto.

CLÍNICA

Mácula roja, aterciopelada al tacto, de bordes bien definidos, en mucosa oral.

Puede coexistir con zonas de leucoplasia.

DIAGNÓSTICO

Clínico-patológico, de exclusión. En ausencia de sospecha de otra patología, está indicada su biopsia de entrada. De sospechar otra patología, se puede intentar su tratamiento y, de haber mejoría, controlar evolutivamente.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debemos pensar que también se pueden presentar como una mancha roja otras lesiones y enfermedades:

- Candidosis
- Lesiones vasculares
- Quemaduras
- Liquen plano
- Lupus eritematoso sistémico
- Avitaminosis
- Púrpura

PRONÓSTICO

El riesgo de malignización es 17 veces mayor que en la leucoplasia.

Tienen mayor riesgo las lesiones localizadas en suelo de boca y paladar blando.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Se suele manejar de la misma forma que la leucoplasia

Queilitis actínica

DEFINICIÓN

Alteración premaligna del bermellón del labio inferior. Lesión análoga a la queratosis actínica en la piel.

ETIOLOGÍA

Luz ultravioleta.

EPIDEMIOLOGÍA

Propio de personas con fototipos claros, y expuestas al sol, probablemente por esto es más frecuente en varones (10:1)

CLÍNICA

El daño actínico comienza como pérdida de los dermatoglifos, atrofia y un difuminamiento del bermellón del labio y su borde.

Con su progresión aparecen escamas y cicatrices, o leucoplasias. En los más evolucionados aparecen úlceras y fisuras

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La lesión básica es la hiperqueratosis y engrosamiento epitelial. Suele presentar áreas de displasia (en la misma lesión distintos grados), incluso carcinoma in situ o carcinoma de células escamosas.

TRATAMIENTO

Cirugía

Ablación con láser: no permite estudio histopatológico. Se debe usar únicamente tras descartar un carcinoma.

Criocirugía: al igual que el láser, no obtiene pieza para análisis histopatológico. Se debe usar únicamente en el caso de lesiones de mejor pronóstico

Tratamientos tópicos. Se debe usar únicamente en el caso de lesiones de mejor pronóstico

PRONÓSTICO

Debe realizarse exéresis o un estrecho seguimiento con biopsias periódicas en los casos de lesiones con displasia grave, con el fin de tratar un eventual carcinoma de forma precoz.

Maligniza en un 5-10 % de los casos, casi siempre al cabo de 10-20 años de evolución.

PREVENCIÓN

Eliminar o paliar al máximo su factor etiológico, el daño solar.

4.8. Lesiones malignas

Nos remitimos, en este apartado, al protocolo correspondiente.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Assimakopoulos D, Patrikakos G, Fotika C, Elisaf M. Benign migratory glossitis or geographic tongue: an enigmatic oral lesion. *Am J Med* 2002 Dec 15;113(9):751-5.
- Chan ES, Thornhill M, Zakrzewska J. Interventions for treating oral lichen planus. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001168.
- Daley TD. Intraoral sebaceous hyperplasia. Diagnostic criteria. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993 Mar;75(3):343-7.
- Daneshpazhooh M, Moslehi H, Akhyani M, Etesami M. Tongue lesions in psoriasis: a controlled study. *BMC Dermatol.* 2004 Nov 4;4(1):16.
- De Felice C, Parrini S, Chitano G, Gentile M, Dipaola L, Latini G. Fordyce granules and hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. *Gut* 2005 Sep;54(9):1279-82. Epub 2005 May 6.
- Downer MC, Moles DR, Palmer S, Speight PM. A systematic review of test performance in screening for oral cancer and precancer. *Oral Oncol* 2004 Mar;40(3):264-73.
- Duffey D, Eversole LR, Abemayor E. Oral Lichen Planus and its Association With Squamous Cell Carcinoma: An Update on Pathogenesis and Treatment Implications. *Laryngoscope* 1996;106:357-362.
- Epivatianos A, Antoniadou D, Zaraboukas T, Zairi E, Pouloupoulos A, Kiziridou A, Iordanidis S. Pyogenic granuloma of the oral cavity: comparative study of its clinicopathological and immunohistochemical features. *Pathol Int* 2005 Jul;55(7):391-7
- Eversole LR. Patología Bucal, Diagnóstico y Tratamiento. Editorial Panamericana, Buenos Aires, 1983.
- Fordyce J. A peculiar affection of the mucous membrane of the lip and oral cavity. *J Cutan Genito-Urin Dis* 1896;14:413-19.
- Gorsky M, Buchner A, Moskona D, Aviv I. Physiologic pigmentation of the oral mucosa in Israeli Jews of different ethnic origin. *Community Dent Oral Epidemiol* 1984 Jun;12(3):188-90.
- Guggenheimer J. Oral manifestations of drug therapy. *Dent Clin North Am* 2002 Oct;46(4):857-68.
- Hashibe M, Jacob BJ, Thomas G, Ramadas K, Mathew B, Sankaranarayanan R, Zhang ZF. Socioeconomic status, lifestyle factors and oral premalignant lesions. *Oral Oncol* 2003 Oct;39(7):664-71.
- Havanond C. Clinical features of corrosive ingestion. *J Med Assoc Thai* 2003 Oct;86(10):918-24.
- Ito Fade, Andrade CR, Vargas PA, Jorge J & Lopes MA. Primary tuberculosis of the oral cavity. *Oral Diseases* 2005; 11 (1), 50-53.
- Katz J, Guelmann M, Stavropoulos F, Heft M Gingival and other oral manifestations in measles virus infection. *J Clin Periodontol* 2003 Jul;30(7):665-8.
- Kujan O, Glenn AM, Duxbury AJ, Thakker N, Sloan P. Programas de cribaje (screening) para la detección precoz y la prevención del cáncer oral (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Lodi G, Scully C, Carrozzo M, Griffiths M, Sugerman PB, Thongprasom K. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 2. Clinical management and malignant transformation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005 Aug;100(2):164-78.
- Lodi G, Sardella A, Bez C, Demarosi F, Carrassi A. Intervenciones para el tratamiento de la leucoplasia bucal (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Lodi G, Scully C, Carrozzo M, Griffiths M, Sugerman PB, Thongprasom K. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 1. Viral infections and etiopathogenesis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005 Jul;100(1):40-51.
- Marshall SE. Behcet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004 Jun;18(3):291-311.
- Marx RE and Stern D (2002) *Oral and Maxillofacial Pathology: A Rationale for Diagnosis and Treatment*. 1st edition; Quintessence Pub Co.
- Mashberg A, Samit AM. Early Oral and Oropharyngeal Cancer: Diagnosis and Management. *CA-A Cancer J for Clinicians* 1989;39:67-88.
- Mignogna MD, Lo Russo L, Fedele S, Ruoppo E, Califano L, Lo Muzio L, Clinical behaviour of malignant transforming oral lichen planus. *Eur J Surg Oncol* 2002 Dec;28(8):838-43.
- Million R. Management of Head and Neck Cancer: a Multidisciplinary Approach. Lippincott, 1993.

- Nagao Y, Sata M. Hepatitis C virus and lichen planus. *J Gastroenterol Hepatol* 2004 Oct;19(10):1101-13.
- Nagao T, Warnakulasuriya S. Annual screening for oral cancer detection. *Cancer Detect Prev* 2003;27(5):333-7.
- Reichart PA, Philipsen HP. Oral erythroplakia—a review. *Oral Oncol.* 2005 Jul;41(6):551-61. Epub 2005 Apr 9.
- Reichart PA, Oral mucosal lesions in a representative cross-sectional study of aging Germans. *Community Dent Oral Epidemiol* 2000 Oct;28(5):390-8.
- Reichart PA. Oral mucosal lesions in a representative cross-sectional study of aging Germans. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2000 Oct;28(5):390-8.
- Saap JP, Eversole LR, Wysocki GP. *Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea.* Harcourt Brace. Madrid. 2005.
- Scully C, Porter S. ABC of oral health. Swellings and red, white, and pigmented lesions. *BMJ* 2000 Jul 22;321(7255):225-8.
- Scully C. Oral Precancer: Preventive and Medical Approaches to Management. *Oral Oncol Eur J Cancer* 1995;31B:16-26.
- Talamini R, Barzan L, Franceschi S, Caruso G, Gasparin A, Comoretto R. Determinants of Compliance With an Early Detection Programme for Cancer of the Head and Neck in North-eastern Italy. *Oral Oncol Eur J Cancer* 1994;30B:415-18.
- Taybos G. Oral changes associated with tobacco use. *Am J Med Sci* 2003 Oct;326(4):179-82.
- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Fox RI, Kassan SS, Pillemer SR, Talal N, Weisman MH; European Study Group on Classification Criteria for Sjogren's Syndrome. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002 Jun;61(6):554-8.
- Yepes JF, Sullivan J, Pinto A. Tuberculosis: medical management update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004 Sep;98(3):267-73.
- Zakrzewska JM, Chan ES, Thornhill MH. A systematic review of placebo-controlled randomized clinical trials of treatments used in oral lichen planus. *Br J Dermatol* 2005 Aug;153(2):336-41.

