

PROBLEMAS DIAGNÓSTICOS EN DISPLASIA ORAL

Dra. Rosario Carrillo

Servicio de Anatomía Patológica del hospital Ramón y Cajal.

Peculiaridades de la displasia oral.

Las lesiones displásicas del tracto aerodigestivo superior, y en particular de la cavidad oral, presentan un espectro histológico muy amplio, son mucho más variadas que las lesiones premalignas del cérvix uterino, esta es la principal razón por la que todavía no se ha conseguido una clasificación histopatológica admitida universalmente como la que se maneja en el cérvix. Varios autores (1) han defendido la necesidad de adoptar una nomenclatura equivalente a la utilizada en ginecología y usan las siglas SIN (Squamous Intraepithelial Neoplasia) en un esquema de tres grados I, II y III. También hay quién prefiere seguir a los ginecopatólogos en el esquema de dos grados (SIN de alto grado y SIN de bajo grado). El sistema de tres grados con la denominación de *displasia* está todavía muy extendido en la cavidad oral y es el que utiliza la OMS en su última clasificación de tumores de la mucosa oral de 1997 (2).

El epitelio oral reacciona ante los estímulos carcinogénicos según dos patrones polares (3,4,5):

En las áreas de mucosa más fina, no sometida a muchos roces, las lesiones premalignas pueden adoptar un patrón **no queratinizante** que clínicamente se manifiesta como áreas mucosas de un color rojo brillante (eritoplásicas). Histológicamente la displasia o SIN no queratinizante presenta un epitelio fino, hasta atrófico, en el que todas sus capas están ocupadas por células indiferenciadas, muy atípicas, con escaso citoplasma, siguiendo un patrón morfológico similar al que observamos en el CIS del cérvix. La eritroplasia clínicamente tiene un carácter muy ominoso y se corresponde histológicamente casi siempre con una displasia intensa/CIS. Esta lesión se ve con más frecuencia en trigono retromolar, orofaringe y superficie ventral de la lengua.

Las zonas de la boca que presentan un epitelio más grueso, sometido a más traumatismos, reaccionan frente a los estímulos nocivos (incluidos los carcinógenos) según un patrón hiperplásico y **queratinizante**. Las lesiones de SIN queratinizante tienen en común la presencia de queratinización en las capas superficiales, que puede ir acompañada de un grado mayor o menor de hiperplasia epitelial considerada como aumento de grosor del epitelio. Esta displasia o SIN queratinizante presenta una gran variedad histológica y muchas veces en estas lesiones no podemos aplicar de manera estricta los criterios histológicos clásicos que utilizamos en el cérvix. Clínicamente la displasia queratinizante se manifiesta en la boca en forma de áreas blanquecinas (leucoplasias) que pueden darse en cualquier localización pero especialmente en zonas como el borde lateral de la lengua, la mucosa yugal y alveolar.

Es bien conocido que no toda leucoplasia oral es precancerosa, el porcentaje de dichas lesiones que presenta displasia varía según las series y los criterios de los diferentes autores, pero en general, podemos decir que este porcentaje no supera el 25% (6)

Se manejan muchos parámetros histológicos para determinar la presencia de displasia en el epitelio oral, además de los clásicos bien recogidos en la última

edición de la OMS sobre tumores de la cavidad oral (2), hay una serie de peculiaridades de la displasia o SIN queratinizante oral que la diferencian claramente de la displasia cervical uterina(4,5) y que en mi opinión se podrían resumir en tres apartados:

I – Para el diagnóstico de SIN queratinizante de alto grado no es necesario que las células con núcleos muy atípicos lleguen a los estratos más altos del epitelio. Si el pleomorfismo celular es importante, basta con que ocupe el tercio inferior del epitelio. Esto se debe a que estas lesiones queratinizantes tienen gran tendencia a presentar un aplanamiento y "maduración" celular hacia la superficie, traducido en células de citoplasmas amplios, queratinizados con núcleos que pueden ser muy poco o nada atípicos (3,4,5).

II – En las lesiones de SIN queratinizante oral la displasia puede adoptar formas sutiles. No siempre se puede establecer un equivalencia entre apariencia histológica y probabilidad de aparición de un carcinoma infiltrante (7). Con relativa frecuencia se encuentran en la boca lesiones con displasia poco evidente o sutil en continuidad con carcinomas microinvasivos. Este hecho se puede observar de manera excepcional en otros órganos, y existe incluso la posibilidad teórica de que un carcinoma se desarrolle sobre una mucosa de apariencia histológica normal, pero parece ser un fenómeno mucho más frecuente en la cavidad oral.

III- La displasia queratinizante se manifiesta en muchas ocasiones en forma de queratinización celular prematura. La presencia de citoplasmas amplios, queratinizados en las porciones profundas del epitelio traduce una maduración celular muy alterada y debe considerarse un signo inequívoco de displasia del epitelio. Esta queratinización prematura puede verse en forma de células disqueratósicas aisladas, o formando globos córneos intraepiteliales que son detalles histológicos bien reconocidos. Existe otro tipo de imagen menos conocida en forma de queratinización prematura difusa que ha resaltado especialmente Crissman (3,4,5) y en mi opinión tiene una gran importancia a la hora de reconocer y entender mejor las lesiones premalignas del tracto aerodigestivo superior, y en concreto de la boca. Esta queratinización celular prematura y difusa es la que se esconde en muchos casos de displasia "sutil" a los que se refiere el apartado anterior. Si se analiza con detalle estos epitelios tienen un aspecto "muy maduro", con células de citoplasmas amplios, queratinizados, que muchas veces presentan núcleos casi normales o a lo sumo ligeramente aumentados de tamaño o exhibiendo pequeños nucleolos. Si aplicamos a estos casos los criterios clásicos de displasia cervical, llegaríamos a lo sumo a displasia ligera, pero si esta mucosa se compara con la normal o la de lesiones hiperqueratósicas no displásicas se hace evidente que la diferencia fundamental entre ambas estriba en la excesiva queratinización de células de los estratos medio y bajo.

Displasia liquenoide

Desde los años ochenta ha existido una gran polémica en la literatura acerca de la posible malignización del liquen plano oral. Una revisión de 200 casos previamente publicados como liquen plano oral con transformación en carcinoma epidermoide llevó a Krutchkoff (8) a la conclusión de que todos estos casos estaban insuficientemente documentados. Según palabras del propio autor "En el mejor de los casos queda sin probar que el liquen plano sea el agente predisponente al cáncer y en el peor, en vez de probar que las lesiones iniciales corresponden a liquen plano, las microfotografías sugieren que se trata en un principio de una displasia que por sus características liquenoides fue interpretada como liquen plano es decir de un error diagnóstico".

Después de más de una década de polémica (9,10) se puede probablemente llegar a la conclusión que propone Eversole (11) en un editorial dedicado al tema "¿Podemos aceptar que el liquen plano oral tiene una muy ligera tendencia a la transformación maligna; Y que además existe una forma de leucoplasia precancerosa que comparte características histológicas con el liquen plano? ¿Porqué no?"

Es indudable que lesiones malignas o premalignas pueden despertar una florida reacción inflamatoria en su base, éste es un fenómeno perfectamente conocido por los patólogos. Lo que propuso Krutchkoff en 1985 por tanto parece perfectamente lógico: Antes de aceptar que una mucosa oral que tiene un importante infiltrado liquenoide bajo el epitelio es un liquen plano hay que plantearse que otros procesos pueden compartir ese mismo aspecto histológico y, especialmente, hay que descartar con toda certeza, por el bien del enfermo, que pueda existir una displasia epitelial de base que sea la causante de la reacción inflamatoria.

De este modo conceptos tan generalizados como el de "El liquen plano en mucosa oral puede tener *atipia* o incluso *displasia* que hay que considerar *reactivas*" son especialmente peligrosos y desafortunados. También conviene huir de la tendencia a sobrediagnosticar liquen plano ante cualquier lesión inflamatoria que presente un infiltrado liquenoide, puesto que existen múltiples cuadros reactivos (a fármacos , a productos químicos etc.) que pueden desarrollar una estomatitis liquenoide. Estos conceptos que son el ABC en dermatopatología por desgracia siguen sin conocerse o sin aplicarse bien cuando se trata del estudio histológico de la mucosa oral.

Los criterios histológicos para diferenciar la displasia liquenoide del liquen plano oral los estableció Krutchkoff y se basan en tres parámetros, la presencia de cualquiera de ellos en una lesión liquenoide oral debe plantear serias dudas acerca de un diagnóstico de liquen plano.

CRITERIOS DESCALIFICADORES:

Presencia de displasia citológica o arquitectural.

Infiltrado inflamatorio mixto con abundantes plasmáticas.

Infiltrado inflamatorio que afecta porciones profundas del corion.

Hiperplasia verrucosa

La Hiperplasia Verrucosa (HV) fue descrita por Shear y Pindborg (12) en 1980 sobre la base de un estudio muy amplio de casi 70 enfermos. Se trata de lesiones verrucosas o papilomatosas extensas con gran parecido clínico e histológico al carcinoma verrucoso, del que se diferencian por presentar un crecimiento exclusivamente exofítico en vez de endo-exofítico como es característico del carcinoma.

Actualmente se considera la HV simplemente como una variante de carcinoma verrucoso puesto que se produce en el mismo contexto clínico, comparten los mismos aspectos histológicos y biológicos y además se pueden ver casos mixtos con zonas de carcinoma y otras de hiperplasia

Se distinguen dos formas de HV según Pindborg (12) la denominada "sharp" constituida por prolongaciones muy largas y puntiagudas recubiertas por una gruesa capa de queratina, y la "blunt" en la que las prolongaciones son más cortas y gruesas, generalmente con poca queratina.

Desde el punto de vista histológico tanto la HV como el carcinoma verrucoso están compuestos característicamente por unas células muy grandes, de citoplasmas pálidos y núcleos carentes de atípica. Según algunos estudios morfométricos (13) el diámetro celular tan elevado es específico de este tipo de neoplasia. El patrón de crecimiento es también muy típico, formando gruesas masas que penetran en el estroma subyacente en el caso del carcinoma, o gruesas crestas interpapilares en la hiperplasia. Tanto unas como otras parecen "hinchadas" y tienen un borde nítido "empujante".

Idéntico aspecto citológico y arquitectural lo presentan a veces lesiones que clínicamente no son papilomatosas o verrucosas sino planas o que a lo sumo muestran una papilomatosis superficial muy ligera, observable al microscopio. Esta forma "plana" o "microscópica" de la HV es importante porque si no se conoce puede pasar desapercibida al microscopio.

Un aspecto muy importante a conocer de la HV es la gran frecuencia (aprox. 50% de los casos) con la que se encuentra asociada a otras lesiones: áreas de displasia, carcinoma verrucoso y carcinoma epidermoide invasivo se pueden encontrar con frecuencia si se muestrea adecuadamente la lesión. Es muy frecuente también que estos enfermos presenten leucoplasias en otras zonas de la boca, leucoplasias que se deben vigilar puesto que se ha descrito en ellas una elevada incidencia de evolución hacia HV o carcinoma verrucoso o invasivo.

Por lo tanto, ante un diagnóstico de HV, debemos advertir al cirujano que tiene que extirpar la lesión en su totalidad y después vigilar estrechamente al paciente. Esto es especialmente necesario teniendo en cuenta que la denominación Hiperplasia Verrucosa puede sugerir erróneamente al clínico un diagnóstico de benignidad.

Bibliografía

1- Crissman JD, Gnepp DR, Goodman ML, et al. Precancerous lesions of the upper aerodigestive tract: histologic definitions and clinical applications (a symposium). *Pathol Annu* 1987;22(part 1):311-352.

2- Pindborg JJ, Reichart PA, Smith CJ et al. Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa. WHO International histological classification of tumours. 2nd ed. 1997.

3- Crissman JD Visscher DW, Sakr WA. Premalignant lesions of the upper aerodigestive tract: pathologic classification. *J Cell Biochem* 1993;(suppl 17F):49-56.

4- Crissman JD and Sakr WA . Squamous neoplasia of the upper aerodigestive tract: intraepithelial and invasive squamous cell carcinoma. In: Pilch BZ , ed. *Head and neck surgical pathology*. 1st ed. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins. 2001:34-52.

5- Crissman JD and Sakr WA. Squamous intraepithelial neoplasia of the upper aerodigestive tract. In: GneppDR ed. Diagnostic surgical pathology of the head and neck. 1sted. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 2001:1-17

6- Lumermann H, Freedman P and Kerpel S. Oral epithelial dysplasia and the development of invasive squamous cell carcinoma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1995;79:321-329.

7- Al-Nafussi AI and Hughes DE. Histological features of CIN3 and their value in predicting invasive microinvasive squamous carcinoma. J Clin Pathol 1994;47:799-804.

8- Krutchkoff DJ, Eisenberg E. Lichenoid dysplasia: A distinct histopathologic entity. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1985;30:308-315.

9- Holmstrup P. The ontroversy of a premalignant potential of oral lichen planus is over. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992;73:704-706.

10- Meij EH, Schepman KP, Smeele LE et al. A review of the recent literature regarding malignant transformation of oral lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1999;88:307-310.

11- Eversole LR. Editorial. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992;73:707.

12- Shear M and Pindborg JJ. Verrucous hyperplasia of the oral mucosa. Cancer 1980;46:1855-1862.

13- Cooper J, Gallimore A Michaels L. Cell diameter in the discrimination of verrucous carcinoma and squamous papilloma. J Pathol 1992;168:423-424.