

Leucoplasia verrugosa proliferativa

Proliferative verrucous leukoplakia

Autores

Myriam Pérez Caffarena

Profesora de la Cátedra de Patología y Semiología Buco Maxilofacial.
Facultad de Odontología. Universidad Católica del Uruguay.

Soledad García Corti

Ayudante de la Cátedra de Patología y Semiología Buco Maxilofacial.
Facultad de Odontología. Universidad Católica del Uruguay.

José P. Crestanello Nese

Asistente de la Cátedra de Patología y Semiología Buco Maxilofacial.
Facultad de Odontología. Universidad Católica del Uruguay.
Especialista en Cirugía y Traumatología Buco Maxilofacial. Escuela Dental, Universidad de Chile.

Br. Ana Inés Azar Jorajuria

Ampliante de la Cátedra de Patología y Semiología Buco Maxilofacial.
Facultad de Odontología. Universidad Católica del Uruguay.

Entregado para revisión: 2 de noviembre de 2012
Aceptado para publicación: 4 de diciembre de 2012

Resumen

Una leucoplasia es según la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS) una placa blanca de la mucosa bucal, de cuestionable riesgo, habiéndose excluido otras enfermedades conocidas o desórdenes que no tienen aumentado el riesgo de transformación en cáncer. Su diagnóstico se realiza por exclusión de otras enfermedades con aspecto clínico similar, pero que no acarrearán riesgo aumentado de cáncer. Es el desorden potencialmente maligno que sufre transformación con mayor frecuencia, con rango de transformación entre el 0,13 y el 17,5%

Una variante rara de la leucoplasia, es la leucoplasia verrugosa proliferativa (LVP), descrita por primera vez en 1985 por Hansen et al. Anterior a esa fecha era conocida como papilomatosis florida. La LVP, fue clasificada por la OMS en 2005 como un desorden potencialmente maligno (OMS 2005) por presentar una alta probabilidad de transformarse en un carcinoma espinocelular o un carcinoma verrugoso. Esto indica un comportamiento biológico agresivo.

En la mayoría de los casos el diagnóstico de LVP es retrospectivo, lo que enlentece su tratamiento. Su etiología es incierta, pudiendo estar relacionada con el virus del papiloma humano (VPH), con el virus de Epstein-Barr, o con infecciones por candida, pero aún no ha sido posible establecer una correlación definitiva. Sigue considerándose como lesión de etiología desconocida.

Palabras clave: leucoplasia, leucoplasia verrugosa proliferativa

Abstract

A leukoplakia is, as defined by the World Health Organization (WHO), a white plate of the oral mucosa, of questionable risk having excluded other known diseases or disorders that have no increased risk of cancer transformation. The diagnosis is made by excluding other diseases with similar clinical appearance but carry no increased risk of cancer. It is the potentially malignant disorder that most often suffers transformation within a range between 0.13 and 17.5%

A rare variant of leukoplakia is the proliferative verrucous leukoplakia (PVL) first described in 1985 by Hansen et al. Previously it was known as florid papillomatosis. WHO in 2005 classified the PVL as a potentially malignant disorder (WHO 2005) for presenting a high probability of becoming a squamous cell carcinoma (squamous) or warty carcinoma; this indicates an aggressive biological behavior. In most cases the diagnosis of PVL is retrospective, slowing the treatment. Its etiology is uncertain and may be related to human papilloma virus (HPV), the Epstein-Barr virus or even yeast infections, but has not been possible yet to establish a definitive correlation. Still it is considered an injury of unknown etiology.

Key words: leukoplakia, proliferative verrucous leukoplakia

INTRODUCCIÓN

Una leucoplasia es según la definición de la OMS (Warnakulasuriya et al, 2007) una placa blanca de la mucosa bucal, de cuestionable riesgo, habiéndose excluido (otras) enfermedades conocidas ó desórdenes que no tienen aumentado el riesgo de transformación en cáncer. Es el desorden potencialmente maligno que sufre transformación con mayor frecuencia, con rango de transformación entre el 0.13 y el 17.5% (Cerero-Lapiedra et al, 2010).

Las lesiones blancas de la cavidad bucal tienen una prevalencia aproximada del 24.8%, y entre estas lesiones blancas, la prevalencia de la leucoplasia varía en un rango entre 0,2 a 3,6% para algunos autores (Cerero-Lapiedra et al, 2010), estando entre un 1 y 5% para otros (Gouvêa et al, 2010).

La LVP, descrita en 1985 por Hansen et al, (Hansen et al, 1985; Bagán et al, 2010), es una variante de la leucoplasia bucal, rara, caracterizada fundamentalmente por 3 elementos:

- a. ser multifocal
- b. ser muy recidivante
- c. malignizarse en un alto porcentaje

Dentro de la clasificación de la OMS la LVP es también clasificada dentro de los trastornos potencialmente malignizables, que requiere un reconocimiento temprano, para tratar de evitar la transformación, ya que la lesión es resistente a todo tratamiento (Warnakulasuriya et al, 2007).

LEUCOPLASIA VERRUCOSA PROLIFERATIVA

Características clínicas

La LVP es una condición patológica multifocal blanca. Puede afectar cualquier localización oral aunque se encuentra con mayor frecuencia en la mucosa bucal, encía y lengua. Comienza como una o varias placas simples queratósicas, homogéneas que aumentan su tamaño, lenta y progresivamente, y se transforman en lesiones con superficie verrucosa. Esta lenta evolución, puede variar entre 1 a 20 años con un promedio de 6 a 7 años (Navarro et al, 2004; Ge et al, 2011), llegando finalmente a la malignización, es decir a la transformación en un carcinoma espinocelular o verrucoso (Bagán et al, 2010).

La LVP afecta más frecuentemente a pacientes adultos del sexo femenino 4:1 (Gouvêa et al, 2010). Las

lesiones son multifocales casi desde el comienzo, y los carcinomas van apareciendo en diferentes sitios de la cavidad bucal. La encía con mayor frecuencia sufre las primeras malignizaciones (Bagán et al, 2003; Gandolfo et al, 2009, Bishen et al, 2009).

HISTOPATOLOGÍA

El estudio microscópico muestra una lesión con apariencia histológica variable, que evoluciona desde una hiperqueratosis hasta un carcinoma escamoso. Esta variación depende de la etapa de la evolución de la lesión y de la zona donde se haya tomado la muestra, se pueden encontrar en un mismo momento lesiones en distintas etapas evolutivas. La lesión cambia gradualmente desde una simple placa hiperqueratósica sin displasia a hiperplasia verrucosa, carcinoma verrucoso ó carcinoma espinocelular.

Las placas en los primeros exámenes no presentan aspecto agresivo. Frecuentemente son diagnosticadas

como simples hiperqueratosis ó lesiones liquenoides, lo que lleva a un diagnóstico tardío.

Las lesiones recidivan y comienzan a mostrar signos de displasia epitelial, hasta que al cabo de algunos años se transforman en carcinomas (Bagán et al, 2010; Issrani et al, 2013). A medida que las alteraciones se van manifestando la queratina se engrosa y puede mostrar una abrupta transición de paraqueratina a ortoqueratina (Morton et al, 2007).

Inmunohistoquímica

El diagnóstico de displasia de

las lesiones epiteliales, es un elemento de predicción de transformación maligna en las lesiones. En el diagnóstico predictivo de desarrollo del cáncer se pueden emplear algunas técnicas basadas en la biología molecular, que pueden indicar las primeras alteraciones, mejorando la predicción.

El p53 (guardián del genoma, supresor de la mitosis) y Ki67 (indicador de la multiplicación celular) son quizás las reacciones más estudiadas en la LVP. En ambas reacciones se puede observar una expresión variable según el grado de displasia.

El gen p53, denominado “Guardián del Genoma”, es un supresor tumoral cuya función es detener las células con alteraciones genéticas en su desarrollo. Impide de esta forma llegar a la mitosis, generando la posibilidad de la reparación del ADN, si esto no se logra, induce a la destrucción programada (apop-

La LVP es una variante de la leucoplasia bucal, rara, caracterizada fundamentalmente por ser multifocal, recidivante y malignizarse en un alto porcentaje



Fig 1

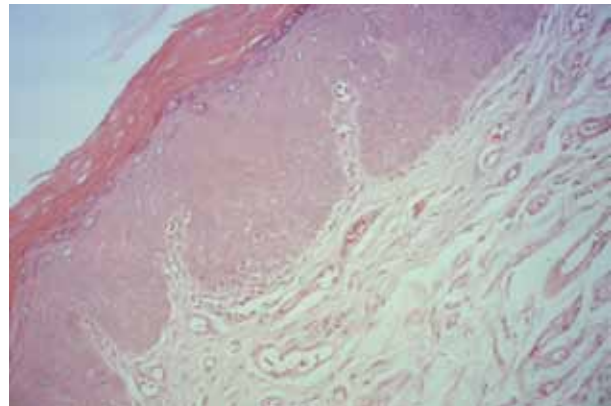


Fig 2

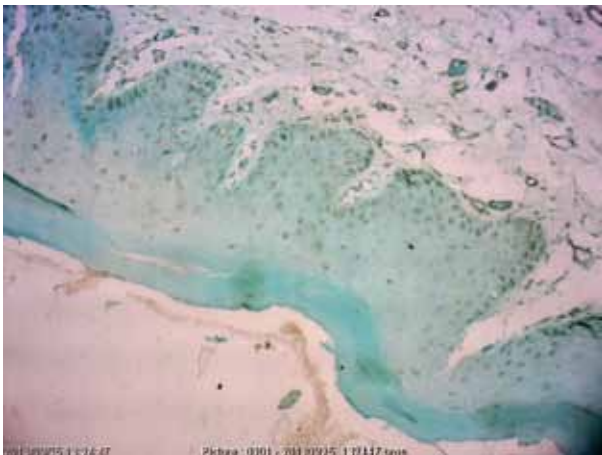


Fig 3

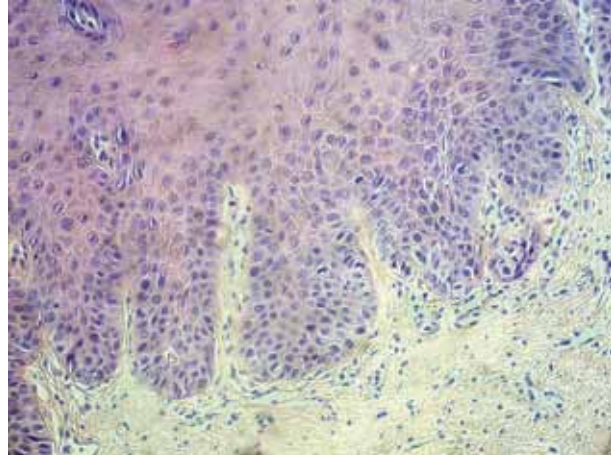


Fig 4

tosis) de estas células biológicamente alteradas. La alteración de este gen es una vía que facilita el desarrollo tumoral.

En las primeras etapas (leucoplasia con hiperqueratosis) ambas reacciones aparecen en la capa basal, pero cuando comienzan los cambios displásicos (LVP), se observa la extensión de la positividad a capas más superficiales. Esto indica el aumento de las células displásicas en el epitelio y tiene su utilidad en el diagnóstico y pronóstico de la lesión.

La proteína nuclear Ki-67 es indicador de la reproducción celular, se expresa en las etapas G2 y M del ciclo celular y no en las células fuera del ciclo. Su determinación puede indicar el grado de reproducción de las células lesionadas (Kresty et al, 2008; Kamatani et al, 2011; Kumar et al, 2012).

ETIOPATOGENIA

Aún no se ha logrado determinar su etiopatogenia. No se relaciona con la leucoplasia oral ya que se la diagnostica en mayor proporción en pacientes de sexo

femenino y en no fumadores.

Como existe un período entre la exéresis de un tumor y la aparición de otro (nuevo tumor) se ha planteado como etiología la infección. Palefsky et al (1995), Gopalakrishnan et al (1997) y Eversole (2000), sugieren que el VPH, especialmente las cepas 16 y 18, puede tener un rol importante en la patogénesis. No obstante otros autores no encontraron una asociación significativa entre el VPH y la LVP (Bagán et al, 2010). Se ha detectado al virus de Epstein-Barr, pero aún no ha podido establecer una relación (Bagán et al, 2008). Tampoco, se ha demostrado relación con infección crónica por *Candida* (Gouvêa et al, 2010). Bagán et al (2004), en un estudio sobre 19 pacientes que han desarrollado carcinoma a células escamosas entre 24 y 130 meses, concluye que en esta entidad hay cancerización de campo.

Aún no se ha logrado establecer correlación verdadera con ninguna de las asociaciones demostradas.

DIAGNÓSTICO



Fig 5



Fig 6



Fig 7



Fig 8

Con la finalidad de establecer un pronóstico adecuado y un plan de tratamiento, diferentes autores han establecido características que posibilitarían un diagnóstico correcto. El primero en establecer normativas para el diagnóstico fue Hansen.

Gervich et al (2008), en un estudio de 161 casos, encontró en las primeras biopsias disminución de las rete (brotes interpapilares), aumento de tinción (oscurecimiento) de la capa granular, atrofia de la capa espinosa y cambio abrupto de la paraqueratina a ortoqueratina. Definió este hallazgo como un rasgo microscópico muy importante.

Cerero – Lapedra et al (2010) propusieron para el diagnóstico definitivo de LVP, 5 criterios mayores y 4 menores y combinaciones entre ellos.

Los Criterios mayores son:

- A. Lesión leucoplásica en más de dos sitios de la cavidad bucal, más frecuentemente en la encía, proceso alveolar y paladar.
- B. Existencia de área verrugosa.

C. Que las lesiones se hayan expandido ó engrosado durante el desarrollo de la enfermedad.

D. Que haya habido recidivas en áreas previamente tratadas.

E. Puede ser desde la forma de hiperqueratosis epitelial simple a hiperplasia verrugosa, carcinoma verrugoso ó carcinoma escamoso ya sea in situ ó infiltrante.

Los Criterios menores son:

- a. Lesión bucal leucoplásica que ocupe por lo menos 3 centímetros si se suman todas las áreas afectadas.
- b. Paciente del sexo femenino.
- c. Paciente no fumador.
- d. Enfermedad de más de cinco años de evolución.

Para realizar el diagnóstico de LVP, se sugiere una de las combinaciones:

1. Tres criterios mayores (debe considerar el E entre ellos), o
2. Dos criterios mayores (debe estar el E entre ellos) más dos criterios menores.



Fig 9

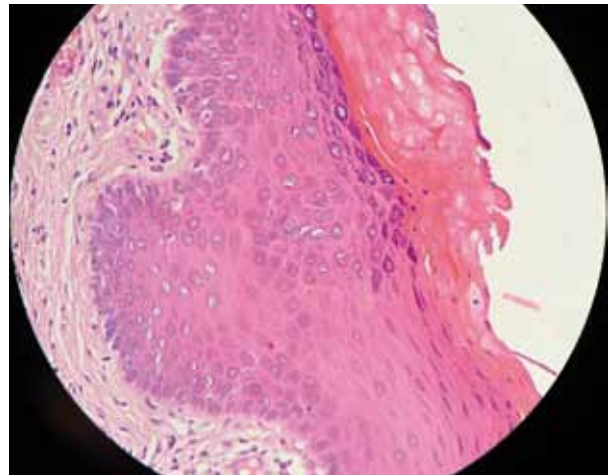


Fig 10

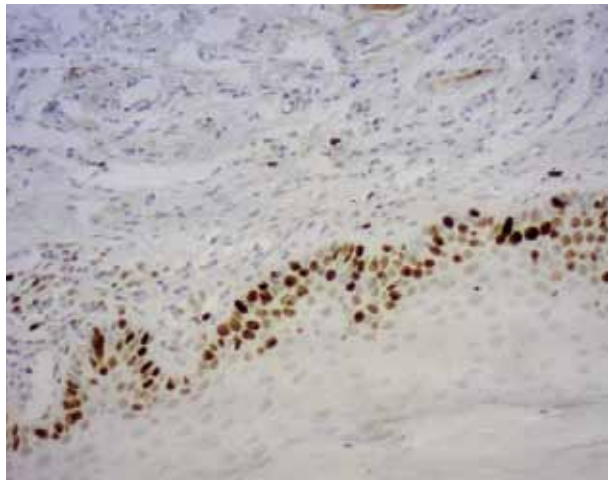


Fig 11

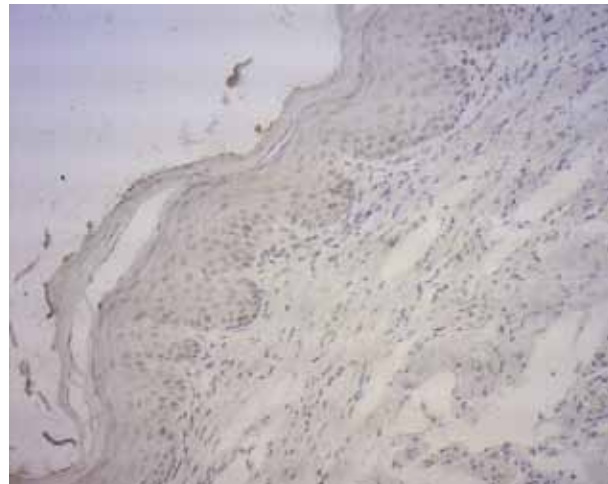


Fig 12

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial debe realizarse con otras lesiones blancas de la cavidad bucal (Gouvêa et al, 2010):

- a. Leucoplasia oral
- b. Candidiasis seudomembranosa
- c. Candidiasis hiperplásica
- d. Lesión friccional
- e. Lesión liquenoide
- f. Liqueen plano en placas

TRATAMIENTO

La LVP es altamente recidivante y todos los tratamientos quirúrgicos y médicos han resultado ineficaces.

La cirugía con la eliminación total de la lesión, con controles frecuentes a corto plazo (3-4 meses), es la principal alternativa y aunque no evita la progresión

En la mayoría de los casos el diagnóstico es retrospectivo, enlenteciendo el tratamiento.”

de la lesión, es importante para el diagnóstico. Dentro de las técnicas quirúrgicas se emplea la cirugía convencional, el láser de dióxido de carbono y la criocirugía.

Como tratamientos medicamentosos se han empleado las vitaminas A y E, el alfa tocoferol y la Bleomicina tópica. En muchos casos se ha logrado un retroceso de la lesión, o ella se ha detenido, pero recidivan

inmediatamente de detenida la medicación (Lodi et al, 2007; Poveda et al, 2010).

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, 62 años, raza blanca, no fumadora. Derivada en el año 2008 por múltiples lesiones blancas (Figura 1). Como antecedentes sistémicos presenta hipotiroidismo.

Previamente, en el año 2006 se le habían realizado



Fig 13



Fig 14



Fig 15



Fig 16

cuatro biopsias, tres de los bordes de lengua y una de mucosa yugal. Los diagnósticos fueron: leucoplasia simple de borde lateral izquierdo de lengua, lesión liquenoide de borde lateral derecho de lengua y mucosa yugal y papiloma escamocelular de borde lateral derecho de lengua. En mayo de 2008 se realizaron biopsias de las lesiones blancas presentes en borde lateral izquierdo y cara ventral derecha de lengua. En ambas biopsias se encontró displasia epitelial (Figura 2 y 3). En agosto de 2008 se biopsió el borde derecho de lengua donde se observa displasia mode-

La LVP es un desorden epitelial que lleva hacia el carcinoma bucal. No se ha logrado un tratamiento eficaz; tan sólo detención durante períodos de tiempo.

rada (Figura 4). En marzo de 2009 consulta por lesión sintomática en encía latero-antero-inferior izquierda. Era una lesión blanca con áreas rojas (erosivas), proliferante, papilomatosa, verrugosa, extendida en encía vestibular de 3.3 a 3.2 (Figura 5 y 6). El diagnóstico clínico fue de carcinoma, corroborado por biopsia (carcinoma espinocelular bien diferenciado invasor) (Figura 7). Se reseccó la lesión conjuntamente con las piezas dentarias con extensión preventiva; sin adenopatías regionales. La paciente consultó en el exterior donde fue tratada



Fig 17



Fig 18

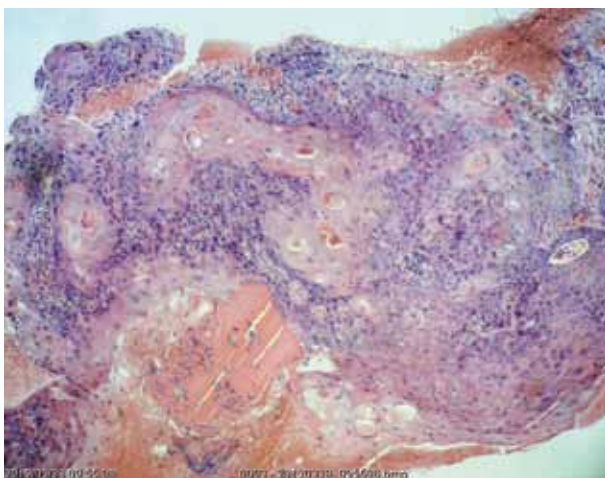


Fig 19



Fig 20

en forma intensiva con antioxidantes y las lesiones parecieron retroceder. La paciente se controla mensualmente.

En 2010 fue rehabilitada con implantes en el maxilar inferior (Figura 8). Reaparecen las lesiones con características clínicas de LVP, realizándose biopsia de borde ántero-lateral derecho de lengua (Figura 9). La microscopía con HE mostró cambio brusco de ortoqueratina a paraqueratina (Figura 10) y la técnicas para p53 y Ki 67 mostraron positividad en áreas suprabasales (Figura 11 y 12).

Durante el año 2011 reaparecen las lesiones blancas con distribución multifocal (Figura 13, 14 y 15). En 2012 en el control clínico se detectó lesión en sector anterior de piso de boca, por debajo de la rehabilitación existente (Figura 16, 17 y 18). El diagnóstico clínico fue carcinoma, confirmado posteriormente

por la anatomía patológica (Figura 19). Se realizó una amplia de la resección quirúrgica.

La paciente continuó en control apareciendo un nuevo carcinoma en fondo de surco, zona premolar-molar inferior izquierda en marzo del 2013 (Figura 20).

Buscando la certeza diagnóstica en una enfermedad de diagnóstico tardío y muy proclive a la transformación maligna, se aplicaron los criterios presentados por Cerero-Lapiedra et al (2010). En este caso la paciente presentaba todos los criterios mayores y menores: Por lo que todas las combinaciones fueron posibles.

DISCUSIÓN

La LVP es un desorden epitelial que lleva hacia el carcinoma bucal. No se ha logrado un tratamiento

eficaz; tan sólo detención durante períodos de tiempo. La LVP presenta, como mayor dificultad del tratamiento, el diagnóstico tardío ya que la presentación clínica e histopatológica se inicia como una lesión sin alteraciones celulares las cuales van apareciendo en la evolución de la lesión.

Recientemente Aguirre-Urizar (2011), basándose en las características clínicas de este desorden potencialmente malignizable, propone cambiar su nombre por el de “leucoplasia proliferativa multifocal”, resaltando la importancia que tiene desde los comienzos el hecho de que las lesiones son proliferativas y múltiples.

CONCLUSIONES

Es un desorden potencialmente maligno (Warnaku-

lasuriya et al, 2007), variante de la leucoplasia oral común por sus características clínicas (multifocal, recidivante) con transformación maligna de alrededor del 80% de los casos.

El diagnóstico suele ser tardío porque en las primeras etapas la histología muestra una leucoplasia simple. Va adquiriendo, en un plazo promedio de 6 años, cambios clínicos e histopatológicos de tendencia a la malignidad, llegando a transformarse en un carcinoma espinocelular.

Al no haberse encontrado factores etiológicos, los tratamientos realizados son quirúrgicos y médicos, pero lo esencial es el seguimiento frecuente y continuo (Navarro et al, 2004).

REFERENCIAS

Aguirre-Urizar JM (2011). Proliferative multifo-

cal leukoplakia better name than proliferative verrucous leukoplakia. *World J Surg Oncol*. Oct 10;9:122. doi: 10.1186/1477-7819-9-122.

Bagan JV, Jiménez Y, Murillo J, Poveda R, Díaz JM, Gavaldá C, Margaix M, Scully C, Alberola TM, Torres Puente M, Pérez Alonso M (2008). Epstein-Barr virus in oral proliferative verrucous leukoplakia and squamous cell carcinoma: A preliminary study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. Feb 1;13(2):E110-3.

Bagan JV, Jiménez Y, Sanchis JM, Poveda R, Millan MA, Murillo J, Scully C (2003). Proliferative verrucous leukoplakia: high incidence of gingival squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*. Aug;32(7):379-82.

Bagan JV, Murillo J, Poveda R, Gavaldá C, Jiménez Y, Scully C (2004). Proliferative verrucous leukoplakia: unusual locations of oral squamous cell carcinomas, and field cancerization as shown by the appearance of multiple OSCCs. *Oral Oncology*. Apr;40(4):440-443. doi: 10.1016/j.oraloncology.2003.10.008

Bagan J, Scully C, Jimenez Y, Martorell M (2010). Proliferative verrucous leukoplakia: a concise update. *Oral Dis*. May;16(4):328-32. doi: 10.1111/j.1601-0825.2009.01632.x. Epub 2010 Mar 9.

Bishen KA, Sethi A (2009). Proliferative Verrucous Leukoplakia – diagnostic pitfalls and suggestions. *Med Oral Pato Oral Cir Bucal*. Jun 1;14(6):E263-4.

Cerero-Lapiedra R, Baladé-Martínez D, Moreno-López LA, Esparza-Gómez G, Bagán JV (2010). Proliferative verrucous leukoplakia: a proposal for diagnostic criteria. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. Nov 1;15(6):e839-45.

Ge L, Wu Y, Wu LY, Zhang L, Xie B, Zeng X, Lin M, Zhou HM (2011). Case report of rapidly progressive proliferative verrucous leukoplakia and a proposal for aetiology in mainland China. *World J Surg Oncol*. 2011 Feb 27;9:26. doi: 10.1186/1477-7819-9-26.

Gandolfo S, Castellani R, Pentenero M (2009). Proliferative verrucous leukoplakia: a potentially malignant disorder involving periodontal sites. *J Periodontol*. Feb;80(2):274-81.

Gouvêa AF, Elias RA, Jorge J, Lopes MA (2010). Leucoplasia verrucosa proliferativa: revisão da literatura deste tipo agressivo de leucoplasia oral. *Rev Assoc Paul Cir Dent*. Mar 64(1):59-64.

Gouvêa AF, Vargas PA, Coletta RD, Jorge J, Lopes MA (2010). Clinicopathological features and immunohistochemical expression of p53, Ki-67, Mcm-2 and Mcm-5 in proliferative verrucous leukoplakia. *J Oral Pathol Med*. Jul;39(6):447-52. doi: 10.1111/j.1600-0714.2010.00889.x. Epub 2010 Apr 14.

Hansen LS, Olson JA, Silverman SJr (1985) Proliferative verrucous leukoplakia. A long term study of thirty patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Sep*, 60 (3) 285-98

Kamatani T, Li C, Yamasaki Y, Hamada Y, Kondo S, Shintani S (2011). Expression of p53 and Ki-67 in proliferative verrucous leukoplakia and surrounding epithelium of the tongue: A report of immunohistochemical study. *Asian Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. Aug;23(3):146-149.

Kresty LA, Mallery SR, Knobloch TJ, Lloyd Mary, Casto BC, Weghorst CM (2008). Frequent Alterations of p16INK4a and p14ARF in Oral Proliferative Verrucous Leukoplakia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Nov;17(11):3179-87.

Kumar P, Kane S, Rathod GP (2012). Coexpression of p53 and Ki 67 and lack of c-erbB2 expression in oral leukoplakias in India. *Braz Oral Res*. May-Jun;26(3):228-34.

Lin W, Shen XM, Liu Y, Li J, Zhou ZT, Wang LZ (2011). *J Oral Pathol Med* 40:312-316. doi: 10.1111/j.1600-

0714.2011.01016.x

Lodi G, Porter S (2008). Management of potentially malignant disorders: evidence and critique. *J Oral Pathol Med.* Feb;37(2):63-9. doi: 10.1111/j.1600-0714.2007.00575.x

Morton TH, Cabay RJ, Epstein JB (2007). Proliferative verrucous leukoplakia and its progression to oral carcinoma: report of three cases. *J Oral Pathol Med* 36:315-8. doi: 10.1111/j.1600-0714.2006.00499.x

Navarro CM, Sposto MR, Sgavioli-Massucato EM, Onofre MA (2004). Transformation of proliferative verrucous leukoplakia to oral carcinoma: a ten years follow-up. *Med Oral.* May-Jul;9(3):229-33.

Palefsky JM, Silverman S, Abdel-Salaam M, Daniels TE, Greenspan JS (1995). Association between proliferative verrucous leukoplakia and infection with human papilloma virus type 16. *J Oral Pathol Med* 1995; 24: 193-7

Poveda-Roda R, Bagan JV, Jiménez-Soriano Y, Díaz-Fernández JM, Gavaldá-Esteve C (2010). Retinoids and proliferative verrucous leukoplakia (PVL). A preliminary study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* Jan 1;15(1):e3-9.

Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I (2007). Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med.* Nov;36(10):575-80.

Dra. Myriam Pérez Caffarena

Javier Barrios Amorín 1578, CP 11200

Montevideo, Uruguay

myriam.perezcaffarena@gmail.com