

# Lesiones pigmentadas de la mucosa oral. Parte I.

## Pigmented lesions of the oral mucosa. Part I.

Graciela Fernández-Blanco,<sup>1</sup> Antonio Guzmán-Fawcett<sup>2</sup> e Irene Vera<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Médica dermatóloga especialista en estomatología. Jefa del servicio de dermatología del Hospital E. Tornú, Buenos Aires. Miembro del grupo de trabajo de estomatología de la Sociedad Argentina de Dermatología (SAD).

<sup>2</sup> Médico dermatólogo. Profesor titular de patología bucal y estomatología de la Facultad de Odontología Pierre Fauchard, de la Universidad Autónoma de Paraguay. Profesor adjunto de pre y posgrado de dermatología de la Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Asunción, Paraguay.

<sup>3</sup> Médica dermatóloga. Becaria honoraria adscrita al servicio de dermatología del Hospital F.J. Muñiz, Buenos Aires. Miembro del grupo de trabajo de cirugía de la SAD.

### RESUMEN

Las lesiones pigmentadas de la mucosa oral son numerosas y abarcan tanto entidades benignas, como la mácula melanótica oral, como malignas, como el agresivo melanoma. Tratar estas afecciones puede resultar complejo y abrumador. El principal objetivo de este trabajo es llevar a cabo una descripción pormenorizada y didáctica de las lesiones orales pigmentadas, junto con reportes de nuestra casuística. Se detalla la composición de la mucosa oral, la fisiopatogenia de las melanosis, la clasificación, los métodos para su examinación y diagnóstico, y se abordan las lesiones melanocíticas inflamatorias o idiopáticas (pigmentación fisiológica, melanosis del fumador, efélides y mácula melanótica oral), las neoplasias melanocíticas (nevus, melanoma y prognoma), las pigmentaciones por depósito exógeno (tatuaje por amalgama, pigmentaciones por drogas y metales) y las pigmentaciones endógenas (ocronosis y hemocromatosis).

**PALABRAS CLAVE:** melanina, pigmentación oral, pigmentación fisiológica, melanosis del fumador, efélides, mácula melanótica oral, nevos orales, melanoma oral, prognoma, tatuaje por amalgama, pigmentación oral por drogas, pigmentación oral por metales, ocronosis y hemocromatosis.

### Parte 1. Introducción, composición de la mucosa oral, fisiopatogenia de las hipermelanosis, clasificaciones y descripción de lesiones

#### Introducción

La mucosa oral está constituida por un epitelio plano es-tratificado y el corion. El color de la mucosa normal se debe fundamentalmente a la presencia de melanina en el epitelio y de hemoglobina en los vasos del corion.

### ABSTRACT

Pigmented lesions of the oral mucosa are numerous and range from benign conditions such as the oral melanotic macule to malignant ones such as melanoma. Its approach can be complex and overwhelming. The main objective of the present review is to accomplish a detailed and didactic description of the pigmented oral lesions along with a report of our casuistry. Composition of the oral mucosa, the physiopathogenesis of the melanosis, classification, methods for its examination and diagnosis are detailed, and melanocytic inflammatory or idiopathic lesions (physiological pigmentation, smoker's melanosis, ephelides and oral melanotic macule), melanocytic neoplasms (nevus, melanoma and prognoma), pigmentation by exogenous deposit (tattoo by amalgam, pigmentations by drugs and metals) and endogenous pigmentations (ocronosis and hemochromatosis) are addressed.

**KEYWORDS:** melanin, oral pigmentation, physiological pigmentation, smoker's melanosis, ephelides, oral melanotic macula, oral nevi, oral melanoma, prognoma, tattoo by amalgam, oral pigmentation by drugs, oral pigmentation by metals, ochronosis, hemochromatosis.

La melanina es producida por los melanocitos y los nevocitos, ambas células originadas en la cresta neural. La primera produce pigmento y lo transfiere a los queratinocitos, en cambio, el nevocito es una célula continente.

Los melanocitos predominan en las zonas basales del epitelio y pueden evidenciarse mediante distintas tincio-nes. Los melanocitos en el corion son aquellos que se de-tuvieron en su migración desde la cresta neural hasta el epitelio.

#### CORRESPONDENCIA

Graciela Fernández Blanco ■ consuderm@gmail.com

Dirección postal: Arenales 3819 1º A.

**Cuadro 1.** Fisiopatogenia de las hipermelanosis: hiperpigmentación melánica originada por el exceso en la producción de melanina sin aumento en el número de melanocitos.

<b>Hipermelanocitosis:</b> hiperpigmentación causada por el aumento en el número de melanocitos.
<b>Cerulodermias:</b> coloración grisácea a parda de la mucosa, cuyo origen puede estar dado tanto por hipermelanosis o hipermelanocitosis a nivel del corion.
<b>Incontinencia pigmentaria:</b> acumulación en el corion de pigmento de origen epitelial. ej caída de pigmento en las enfermedades inflamatorias.
<b>Pigmentación exógena:</b> la mucosa puede pigmentarse por pigmentos exógenos como los tatuajes; y endógenos por medicaciones como la amiodarona, la clofazimina o tetraciclinas.
<b>Pigmentación endógena:</b> Las hiperpigmentaciones ocasionadas por un exceso de pigmento sanguíneo son raras (hematomas, hemangiomas, cianosis).

La intensidad de la pigmentación melánica varía en función de la cantidad de pigmento y la profundidad a la que éste se encuentra, desde marrón (localización superficial) hasta negro o azul (localización profunda).

Las lesiones pigmentarias bucales se pueden originar por acumulación anómala de pigmentos habitualmente presentes en la mucosa oral (melanina) o ajenos a ella (pigmentos exógenos y endógenos).

La terminología usada en la descripción de las lesiones pigmentadas se revisa en el cuadro 1, y da cuenta de los eventos fisiopatogénicos por los cuales aumenta el pigmento y su localización. Existen distintas clasificaciones para agrupar las lesiones pigmentarias orales. La seleccionada para este trabajo se basa en la etiopatogenia y la semiología de las lesiones (cuadro 2).

### Estudio del paciente

El tratamiento de las lesiones pigmentadas orales se basa en una detallada historia clínica médica y dental, así como la exploración física acompañada en algunos casos de métodos complementarios para confirmar la presunción diagnóstica.<sup>1</sup>

En la historia clínica del paciente se deben detallar enfermedades sistémicas, cirugías, alergias y medicación habitual. También es necesario revisar los antecedentes laborales, así como los hábitos: adicción a drogas, tabaquismo, y la ingesta diaria de alcohol y café. Si se trata de una mujer en edad fértil, preguntar si está embarazada o amamantando. En cuanto a la lesión oral en sí misma, se evaluarán: cuándo comenzó la lesión para determinar si se trata de un trastorno congénito o adquirido, los an-

**Cuadro 2.** Clasificación etiológica y semiológica de las lesiones pigmentarias orales.

Lesiones melanocíticas idiopáticas o inflamatorias	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pigmentación racial o fisiológica</li> <li>Melanosis por tabaquismo</li> <li>Efélides</li> <li>Mácula melanótica</li> </ul>
Neoplasias	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nevos</li> <li>Melanoma</li> <li>Tumor neuroectodémico de la infancia o progonoma</li> </ul>
Pigmentaciones producidas por depósitos exógenos (no melánicas)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tatuaje por amalgama</li> <li>Pigmentación por metales pesados: Mercurio, plata, bismuto, arsénico, oro y plomo</li> <li>Pigmentación por fármacos</li> </ul>
Pigmentaciones endógenas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ocronosis</li> <li>Hemocromatosis</li> </ul>
Síndromes y enfermedades relacionadas con pigmentaciones bucales	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síndrome de Peutz Jeghers</li> <li>Síndrome de Laugier Hunziker</li> <li>Enfermedad de Addison</li> <li>Acantosis nigricans</li> <li>Liquen pigmentario</li> </ul>
Seudomanchas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lengua negra vellosa</li> <li>Hemangioma</li> <li>Angioma senil traumático</li> <li>Varices</li> <li>Síndrome de Rendú Osler Weber</li> <li>Granuloma piogénico</li> <li>Hemoflictensis</li> <li>Blue rubber bleb nevus</li> </ul>

tecedentes de lesiones similares en otros familiares, la relación con otras lesiones dermatológicas, la ingesta de fármacos y la sintomatología general.

La exploración física se debe realizar con un espejo bilenticular, un abatelenguas, gasas, guantes, buena iluminación y de manera sistematizada, abarcando no sólo la cavidad oral sino también la semimucosa, la piel de los labios y las cadenas ganglionares cervicales. En ocasiones, se recomienda examinar algunas áreas cutáneas específicas normalmente poco pigmentadas, como las axilas, el cuello y las palmas. Finalmente, como en todo examen dermatológico, la totalidad del tegumento.

Se consignará: localización, color, número, tamaño y morfología (forma, borde, superficie), distribución (localizada o generalizada o difusa) y consistencia.

En ocasiones será necesario confirmar la presunción diagnóstica con una prueba complementaria.

El laboratorio ayudará a confirmar la sospecha de alguna enfermedad sistémica asociada. La radiología es un método simple y de gran utilidad para diagnosticar, por ejemplo, un tatuaje por amalgama.

La *biopsia* es de gran valor para estudiar lesiones pigmentadas cuando se quiere descartar o confirmar una neoplasia. La demostración de los melanocitos tisulares se puede hacer mediante tinciones argentafines, como el nitrato de plata y el Fontana Masson, y la reacción de DOPA sobre tejido fresco. Es importante recordar que ninguna de estas dos tinciones tiene melanocitos inactivos, carentes de melanina o sus precursores. Estos melanocitos sin pigmento pueden marcarse con S-100 (Ag de inmunohistoquímica). El HMB-45 es un Ac monoclonal dirigido a una glicoproteína del melanosoma, y el MELAN a un marcador de diferenciación melanocítica, ambos útiles para identificar la estirpe de lesiones tumorales, nevicas, etcétera.<sup>2</sup>

*Dermatoscopia:* la ventaja de ésta es que se trata de un método no invasivo que puede ayudar a descartar una lesión maligna y evitar biopsias innecesarias, pero su uso en lesiones mucosas aún no está estandarizado, como el cutáneo. Varios autores informaron los distintos patrones observados en lesiones como nevos melanocíticos, melanoma, máculas melanóticas, lentigo solar, tatuaje por amalgama y lengua negra vellosa, pero faltan estudios de grandes series que permitan establecer criterios dermatoscópicos claros y reproducibles de las lesiones pigmentadas benignas y malignas.<sup>3-5</sup>

*Microscopía oral directa:* es una nueva técnica de evaluación de la mucosa oral en vivo, cuyos principios derivan de la colposcopia y la dermoscopia. Drogoszweka *et al.* proponen reconocer mediante dicha técnica los patrones de una boca saludable, para luego detectar de manera precoz cambios orales preneoplásicos.<sup>6</sup>

La *microscopía electrónica* evidencia alteraciones ultraestructurales de las lesiones, pero su uso no es habitual en nuestra práctica.

Algunas técnicas que se utilizan con fines de investigación son: microscopía electrónica de barrido, espectrofotometría, microanálisis con rayos X y cultivos celulares, entre otras.<sup>7,8</sup>

## 1. Lesiones melanocíticas idiopáticas o inflamatorias

### *Pigmentación fisiológica*

*Sinonimia:* pigmentación o discromía racial, melanoplaquia, discromía genotípica.

Es la coloración parda de la mucosa oral que no altera las estructuras normales, cuya fisiopatogenia es la hipermelaninosis debido a una variante genotípica.<sup>9</sup> Se observa en personas de cualquier edad y sexo, aunque es más frecuente en pacientes con fototipos altos.

Se manifiesta como máculas orales que varían entre el marrón claro a azuladas, dispuestas en banda o de forma



Foto 1. Pigmentación fisiológica.

difusa, simétricas y bien demarcadas (foto 1). Se localizan con mayor frecuencia en encía adherida vestibular superior e inferior y en mucosa yugal, y en orden decreciente en paladar duro, labios y lengua. La pigmentación fisiológica puede aumentar con la edad, y es posible que el color cambie con el hábito del tabaco, los cambios hormonales y las medicaciones sistémicas.<sup>9</sup>

El diagnóstico es clínico, pero la biopsia se justifica si algunas características son atípicas y se desea descartar una neoplasia.<sup>10,11</sup> En la histología se observa un aumento de la pigmentación en la capa basal, con ocasional incontinencia de pigmento y melanófagos.

Cuando la entidad es benigna no requiere tratamiento. Sólo con fines estéticos, se puede usar el láser de erbio para tratar de remover el pigmento.<sup>12</sup>

### *Melanosis del fumador*

Se trata de la pigmentación parda de la mucosa oral asociada al hábito del tabaco, cuya intensidad guarda relación con tiempo y dosis de tabaco consumido. La patogenia se debe a una hipermelaninosis reactiva, a modo de protección biológica de la mucosa a ciertos componentes del humo del tabaco.<sup>1</sup>

Afecta a entre 25 y 30% de los fumadores. Es más frecuente en jóvenes de 25 a 45 años, mujeres que consumen anticonceptivos orales (sinergia entre el tabaco y las hormonas femeninas) y niños de padres fumadores.<sup>1,2</sup>

Se expresa como máculas pigmentadas múltiples de menos de 1 cm de diámetro que pueden coalescer, con un rango variable de color (foto 2). Principalmente se encuentra en mucosa yugal, en encía adherida labial anterior y en papillas interdentales inferiores.<sup>9</sup> Se acompaña de pigmentación dentaria y halitosis. Se ha señalado



Foto 2. Melanosis del fumador.

que la melanosis del fumador que aparece en el paladar blando se asocia con enfermedades relacionadas con el tabaquismo, como enfisema y carcinoma broncogénico.<sup>13</sup>

La histopatología muestra un aumento de la melanina en células epiteliales basales y de la lámina propia, y melanófagos con un leve infiltrado de linfocitos e histiocitos en el corion.

Con el cese del hábito el cuadro mejora lentamente en el curso de meses a años. La biopsia se reserva sólo en caso de persistencia luego de un periodo considerable de abstinencia, para descartar otro diagnóstico diferencial.<sup>12,14-16</sup>

### Efélides

Son pequeñas máculas hiperpigmentadas fotoinducidas, localizadas en piel y semimucosa labial. Se postula que el mecanismo de la hipermelaninosis depende de pequeños clones autolimitados de melanocitos y su reactividad ante la exposición a luz ultravioleta. Se observan frecuentemente en personas de piel clara, cabellos rubios o pelirrojos, aparecen durante la infancia y la pubertad y disminuyen hacia la adultez.

**Clinica:** máculas de menos de 5 mm de diámetro, color marrón claro, redondeadas u ovales, con bordes irregulares bien demarcados de la piel vecina, que se oscurecen con la exposición a la luz ultravioleta y se aclaran durante los periodos de no exposición (foto 3). Se localizan en sitios fotoexpuestos, en la región del borde bermellón de los labios, especialmente el inferior.

La histopatología demuestra un aumento de pigmentación en la capa basal. Las efélides como lesiones cutáneas son benignas, pero los pacientes que las portan son, como se mencionó, individuos de fototipos claros con predominio de feomelanina. Se demostró un aumento en

la incidencia de melanoma cutáneo de dos a tres veces durante la adultez en este grupo, comparado con la población general. Por tanto, es fundamental la fotoeducación de los niños y adolescentes con efélides.<sup>17-19</sup>

### Mácula melanocítica oral (mmo)

Se trata de una lesión pigmentada focal, cuya patogenia es una hipermelaninosis de causa desconocida o posinflamatoria. Afecta a todos los fototipos y edades, pero es más frecuente en mujeres entre los 20 y 30 años.<sup>20</sup>

**Clinica:** máculas pequeñas (de 6 mm a 1 cm) de color que varía entre marrón, azul o negro, únicas o múltiples, de distribución asimétrica, asintomáticas y benignas. Se localizan en la semimucosa del labio inferior, cerca de la línea media, o en la mucosa intraoral: encía, paladar y mucosa yugal (foto 4). Comúnmente surgen de forma lenta a lo largo del tiempo y persisten de forma indefinida, pero algunas se desarrollan con relativa rapidez.

La biopsia no es necesaria a menos que la presentación atípica requiera descartar el diagnóstico de melanoma. En



Foto 3. Efélides.



Foto 4. Mácula melanocítica oral.

la histopatología se observa aumento del pigmento en la capa basal, melanófagos en la lámina propia y un infiltrado leve de linfocitos e histiocitos. No requiere tratamiento.<sup>13,15,16</sup>

## 2. Neoplasias

### Nevos melanocíticos (nm)

Los nevos melanocíticos orales son lesiones poco comunes, a diferencia de su contraparte cutánea (incidencia 4.35/10 millones de personas). Pueden ser adquiridos o congénitos (se cree que la mayoría de ellos son adquiridos).<sup>12</sup> Se presentan en paladar duro, encías, mucosa oral y labios como pequeñas máculas o pápulas, cuya pigmentación va del gris al negro o azul (foto 5). Esta pigmentación corresponde a una proliferación de nidos de nevomelanocitos (tecas) en el epitelio, el corion o en ambos.<sup>9</sup> Pueden estar ligeramente elevados cuando son intramucosos o compuestos.<sup>19</sup>

Los NM constituyen neoplasias benignas de melanocitos cutáneos que portan mutaciones de la proteína serina/treonina cinasa o del oncogén homólogo viral del neuroblastoma.<sup>9</sup> Predominan en fototipos bajos, ligeramente más frecuente en mujeres (F 1.5:1 M).<sup>12</sup>

Los nevos orales más frecuentes son los intramucosos (celular intradérmico de piel) y los menos frecuentes los nevos de unión.<sup>21</sup>

Con un propósito didáctico se describen las características de los nevos orales más comunes en forma conjunta en el cuadro 3, para contrastar sus características.

*Histopatología:* cada lesión tiene su correlato histológico, al igual que sus análogos cutáneos, y se clasifican en subtipos de acuerdo con la localización de los nevomelanocitos en el epitelio y en el tejido conectivo (cuadro 3).



Foto 5. Nevo melanocítico gingival.

Si bien no hay informes de transformación maligna de los nevos orales, se recomienda la extirpación, ya que clínicamente no es posible diferenciarlos del melanoma.<sup>16</sup> Es importante recordar que hay reportes de melanoma a partir de un nevo azul celular, aunque esto es excepcional.

### Melanoma

Es una neoplasia caracterizada por la proliferación de melanocitos atípicos, de comportamiento muy agresivo. Su presentación infrecuente se estima entre 0.2 y 8% de todos los melanomas, y en 0.5% de los tumores malignos orales. Afecta con más frecuencia a hombres (2.8-1) entre las quinta y séptima décadas. La incidencia es mayor en Japón y África. La etiología es desconocida, se postulan a la irritación mecánica crónica y al tabaco como posibles factores de riesgo.<sup>2</sup> En un tercio de los casos, una pigmentación oral puede preceder a la neoplasia en meses o años.<sup>22</sup>

Cuadro 3. Características diferenciales de los nevos orales.

TIPO	CARACTERÍSTICAS/ FRECUENCIA CITA	CLÍNICA	HISTOLOGÍA
Nevo intramucoso	Cualquier edad lento crecimiento 55%	Macula marrón o pápula cupuliforme	Proliferación de melanocitos en la lámina propia
Nevo azul	3 -5 <sup>a</sup> década. Predominio mujeres I 32%	Mácula, pápula cupuliforme o nódulo de borde regular, recubierto por mucosa normal, azul oscuro.	Subtipos histológicos <ul style="list-style-type: none"> <li>• Común: células ahusadas en TC</li> <li>• Epitelioide Q</li> </ul>
Nevo compuesto	5%	Combina características del nevo intramucoso y el de unión	Melanocitos en la capa basal y lámina propia
Nevo de unión	2%	Mácula marrón a negra	Melanocitos en la capa basal
Nevos combinados	2%	Combina distintos tipos clínicos de nevos.	Combina 2 tipos histológicos de nevos

TC: tejido conectivo.

**Clínica:** se localiza especialmente en paladar duro (40%) y en la mucosa gingival superior, le siguen en frecuencia la mucosa yugal, la encía inferior, el labio, la lengua y el piso de la boca (foto 6). La neoformación puede tener distintas presentaciones clínicas, como pequeños puntos melánicos, máculas pardas de tonalidad variable, de contorno irregular, con escotadura, únicas o múltiples y agrupadas, nódulos negros o pardos sangrantes o ulcerados. Un signo común es el edema pigmentado.<sup>22</sup> También puede manifestarse como una masa expansiva ulcerada de rápido crecimiento, doloroso y sangrante, que destruye el hueso y afloja las piezas dentales.<sup>9,12</sup> La ulceración, el sangrado y la induración son síntomas tardíos cuando el tumor ha iniciado la fase vertical.<sup>21</sup> Ocasionalmente se puede presentar un puntillado negruzco que rodea al tumor y representa focos de satelitosis.<sup>2</sup>

En los casos de melanoma amelanótico (5-15%), el índice de sospecha debe ser mayor ante una masa eritematosa o rosada con bordes poco definidos.<sup>2,22</sup>

El melanoma oral se clasifica en *in situ* e invasivo, y no en las categorías del melanoma cutáneo: melanoma extensivo superficial, acrolentiginoso y nodular.

El melanoma oral puede ser primario o metastásico, por tanto, para su diagnóstico hay que descartar un tumor primario corporal. Green *et al.* proporcionan los siguientes criterios para el diagnóstico de melanoma oral primario: 1) demostración clínica e histológica del tumor oral; 2) presencia de actividad de unión en la mucosa oral, y 3) incapacidad de demostrar un tumor en otro sitio primario.<sup>22</sup>

**Histopatología:** el nivel de Clark no es aplicable porque la dermis papilar y reticular está ausente en la lámina propia de la mucosa bucal. La lesión *in situ* muestra una fase de crecimiento radial con distribución pagetoide de los melanocitos atípicos en la superficie del epitelio. Cuando se hace invasor pierde la fase radiada, los melanocitos tie-

ne un aspecto epitelioide o ahusado con finos gránulos de melanina en su interior. La invasión de cartílago y hueso se ve en 35% de los casos.

El diagnóstico es clínico. La biopsia debe ser escisional salvo que la lesión sea muy extensa, en cuyo caso se puede tomar incisional del sitio más grueso u oscuro. En ocasiones es necesario confirmarlo mediante pruebas de inmunohistoquímica, como HMB45 S100 MELAN A o MitF.

Para evaluar la invasión del tumor primario y la existencia de metástasis regionales o distantes se puede emplear tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética nuclear (RMN) o tomografía por emisión de positrones (PET).

No existe una clasificación definitiva para el melanoma oral. La clasificación TNM para melanoma cutáneo no provee una guía fiable para el melanoma oral.<sup>22</sup>

Actualmente se utiliza una clasificación simple de estadificación clínica para melanoma de cabeza y cuello que ha mostrado tener valor pronóstico. En ella se describen tres estadios: en el 1 sólo hay presencia del tumor primario, el 2 agrega metástasis a los ganglios linfáticos regionales y el 3 a distancia. Prasad *et al.* subclasifican a su vez el estadio 1 de acuerdo con el grado de invasión del tumor primario.<sup>Citado en 22</sup>

**Tratamiento:** resección quirúrgica con márgenes amplios adecuados, lo cual a veces se dificulta debido a la anatomía local. No hay guías específicas para el tratamiento quirúrgico del melanoma oral. Umeda *et al.* proponen un protocolo para el manejo del melanoma oral que se refiere a la extensión de los márgenes: 1) escisión de la lesión primaria con 1.5 cm de tejido sano, 2) escisión de metástasis linfáticas y 3) considerar quimioterapia.<sup>22</sup>

El vaciamiento ganglionar profiláctico debido a la alta tasa de metástasis, constituye otro punto de controversia debido a que el melanoma puede saltar estaciones linfáticas. No hay pruebas de que el vaciamiento ganglionar profiláctico aumente la sobrevida. Para la mayoría de los autores debería reservarse para pacientes con metástasis ganglionares preoperatorias confirmadas.<sup>22</sup>

El tumor responde escasamente a la radioterapia y a la quimioterapia, y la inmunoterapia no ha demostrado beneficios concluyentes en la sobrevida. Desafortunadamente aún no hay tratamientos adyuvantes estandarizados para el melanoma oral. Con interferón alfa 2 B en dosis muy elevadas se ha podido mejorar la sobrevida libre de enfermedad, pero no la sobrevida global de melanoma cutáneo.<sup>23</sup>

**Pronóstico:** es peor que el de los melanomas cutáneos. La media de supervivencia luego del diagnóstico es de 28 meses. La supervivencia a cinco años no supera el 6% de



Foto 6. Melanoma de paladar.

los casos. El pronóstico depende de la estadificación al momento del diagnóstico. Otros factores de riesgo independiente son: grosor de la lesión mayor a 5 mm, presencia de metástasis ganglionares regionales, sitio anatómico y presencia de ulceración. La mayoría de los pacientes mueren debido a las metástasis a distancia, incluso con un buen control locorregional de la enfermedad.

#### *Tumor neuroectodérmico de la infancia (progroma)*

El tumor neuroectodérmico es benigno, pero localmente agresivo que surge con mayor frecuencia en el maxilar y contiene melanocitos productores de melanina.<sup>24</sup> Es un tumor que depende de la edad, ya que tiene la tendencia de aparecer en zonas de erupción dental, y se observa en lactantes de ambos sexos. En 95% de los casos ocurre en menores de un año.<sup>24</sup>

Se localiza en el maxilar superior, área intermaxilar, maxilar inferior y en huesos del cráneo y faciales (inclusive fontanelas). Con menor frecuencia se ha encontrado en cerebro, epidídimo, testículos, ovarios, entre otros sitios.<sup>25</sup>

**Clínica:** se presenta como una masa tumoral de color oscuro, y a medida que aumenta su tamaño se torna de color rojizo con manchas pardas y negras. El crecimiento puede ser lento o acelerado, en un principio asintomático sólo deforma el reborde alveolar y deja la mucosa intacta, pero luego puede expandir el hueso hasta dejarlo expues-

to, deformar la anatomía local y provocar dificultades para comer, o producir otros síntomas por compresión (foto 7).

El diagnóstico diferencial se debe realizar con lesiones benignas, como quistes epidermoide y dermoide, lesiones vasculares; y malignas, como neuroblastoma, rhabdomiosarcoma embrionario, melanoma y linfomas

Los estudios por imágenes sirven para delimitar la extensión tumoral, y la biopsia para confirmar la estirpe celular. Histológicamente es una neoplasia con poblaciones celulares bifásicas. Unas son grandes células epiteloides poligonales con depósitos de melanina, y otras redondeadas pequeñas con núcleos hipercromáticos centrales inmersas en un estroma denso y fibrótico. Estas poblaciones distintas explican porqué el tumor tiene positividad para marcadores neurales, epiteliales y melánicos.

La resección quirúrgica radical es el tratamiento de elección, debido a que las recidivas son frecuentes (10-15%). La quimioterapia sólo se recomienda ante la imposibilidad de resecar la totalidad del tumor o cuando la exéresis fuese tan amplia que provocase una mutilación. La radioterapia no se ha estudiado para este tumor.

La evolución depende de la localización del tumor y del índice de proliferación. Para lesiones extracraneanares y con índices de proliferación bajos la expectativa es muy buena, mientras que para lesiones cerebrales con altos índices proliferativos el pronóstico es malo, ya que puede hacer metástasis a través del líquido cefalorraquídeo.<sup>14,15,17,25</sup>

#### 3. Pigmentaciones producidas por depósitos exógenos.

##### *Tatuaje por amalgama*

Se trata de una lesión secundaria a la implantación traumática de partículas de amalgama o a la transferencia pasiva por fricción crónica de la mucosa bucal contra una amalgama restauradora. Es una etiología común de pigmentación oral y puede ser confundida con una lesión melánica.<sup>12</sup> Debido a que la plata es el metal más frecuente que se usa en la amalgama, este proceso se puede encontrar con el nombre de argirosis focal, lo cual debe evitarse ya que el mercurio, el cobre, el zinc y el estaño también se utilizaban en las amalgamas antiguas.

Se presenta como una mácula asintomática de 1 a 4 mm, de color gris azulado o negro (dependiendo de la profundidad de la partícula), única o múltiple que persiste de forma indefinida. Se localiza adyacente a dientes obturados con amalgama, por ejemplo, en encía, lengua, paladar o mucosa yugal (fotos 8 y 9). El diagnóstico se sospecha con el antecedente del procedimiento dental,



Foto 7. Progroma.



Foto 8. Rx de una amalgama.



Foto 9. Tatuaje por amalgama.

la clínica y puede confirmarse mediante una radiografía periapical que demuestra la presencia de partículas radio opacas (25% de los casos). La ausencia del hallazgo radio lógico no descarta el diagnóstico, ya que esto puede pasar si las partículas son muy pequeñas o están distribuidas de forma difusa. La biopsia no es necesaria si los hallazgos clínicos son claros, pero en ciertos casos se precisa para descartar un melanoma oral, si se observan partículas oscuras granulares o fibrilares inmersas en el tejido conectivo con escasa o nula reacción inflamatoria. Las reacciones giganto-celulares a cuerpo extraño son poco comunes.<sup>2</sup>

No requiere tratamiento salvo con fines estéticos, ya que la amalgama es bien tolerada por los tejidos blandos. Se debe extirpar cuando el diagnóstico diferencial sea melanoma. Los tratamientos que se recomiendan son la exéresis quirúrgica y la aplicación de láseres, como el

alexandrita y el rubí.

Existen otras partículas, como el plomo o el grafito de los lápices, que pueden introducirse en la mucosa de manera accidental, ocasionando tatuajes.<sup>2,12,26</sup>

#### *Pigmentaciones de causa medicamentosa o tóxica*

El eritema pigmentario fijo es una farmacodermia particular que ocasiona lesiones pigmentadas de la piel y mucosas. Ciertos fármacos –como los antipaládicos de síntesis, la minociclina, la zidovudina, las fenotiazinas, algunos antimicóticos, los tetracosidos, el bismuto la amiodarona; sales metálicas, por ejemplo de oro, de plata; metales como el plomo, y el mercurio– pueden inducir pigmentación mucosa que semeja un depósito de pigmento melánico, debido a la acumulación anormal de metabolitos de la droga o por la estimulación a la melanogénesis.

Los *antipaládicos* tienen preferencia por el paladar, dando una coloración azul grisácea. Es característica la desaparición lenta de la coloración al suspender la droga.

La administración prolongada de *minociclina* puede ocasionar pigmentación gris o marrón pardusca del paladar, piel, cicatrices, y en ocasiones de dientes (foto 10).

La pigmentación por tetracosidos simula la pigmentación por enfermedad de Addison. La absorción prolongada de metales es acumulativa y estimula la actividad melanocítica.

Las *sales de plata* dan una pigmentación gris denominada argiria, que se localiza preferentemente en encías, mucosa yugal y paladar. Las *sales de oro* provocan una pigmentación similar.

El *bismuto* produce una pigmentación gingival azulada o negra, “ribete bismútico” (foto 11), o una gingivoestomatitis ulcerosa con una discreta coloración azulada en



Foto 10. Pigmentación por minociclina.



Foto 11. Pigmentación por bismuto.

las papillas interdentarias y en el margen gingival, a veces extendida a mucosas yugales. En casos graves de intoxicación, se pueden presentar ulceraciones en las mejillas y en regiones molares. Las lesiones orales se asocian con síntomas gastrointestinales. Es necesario investigar si el paciente consume bismuto como tal o en preparación magistral y, en su caso, suspenderlo. Y por supuesto, higiene bucal.

El plomo se acumula en los dientes y en otras estructuras, como esmalte cemento y dentina secundaria. Da una pigmentación gris pizarra semejante al bismuto que afecta encías (ribete de Burton) y máculas a nivel de la mucosa bucal. El síntoma asociado es el sabor metálico de la saliva. La encefalopatía es excepcional. En casos de antecedentes de exposición personal o laboral más la clínica, realizar el dosaje de plombemia y eritroporfirina libre. El tratamiento se realiza separando al paciente de la fuente de ingestión y administrando quelantes (EDTA o penicilamina).

En caso de *intoxicación mercurial* puede haber sialorrea, ardor bucal y sabor metálico. Los labios están secos y fisurados y se presenta una pigmentación grisácea en el borde gingival. En el pasado los componentes del mercurio estaban en distintas preparaciones de la vida diaria, actualmente su uso está limitado, por lo que ha disminuido la frecuencia de presentación de este tipo de intoxicación.<sup>15</sup>

#### 4. Pigmentaciones endógenas

##### *Ocronosis (alcaptonuria, enfermedad ocre)*

Éste es un trastorno metabólico autosómico recesivo, en el que se produce la acumulación de productos polimerizados del ácido homogentísico en el tejido conectivo (tendones, cartílago, esclerótica, dermis) por déficit de una enzima (homogentisato 1.2 dioxigenasa) que regula el

metabolismo de la tirosina.<sup>27</sup>

La mucosa bucal aparece pigmentada, especialmente a nivel de la encía y de la mucosa yugal. Los dientes pueden adquirir un color azulado. La piel, incluyendo grandes pliegues, genitales y uñas, pueden presentar una pigmentación oscura azulada, así como el sudor y la orina (alcaptonuria) es posible que tengan un color marrón oscuro. Puede haber artritis deformante, y con menor frecuencia, afectación en miocardio, riñón y ojos.<sup>27</sup>

*Histopatología:* epidermis normal y acumulos de un pigmento granuloso u homogéneo, ubicado libremente en tejido conectivo y sobre fibras elásticas y colágenas, en la membrana basal, en los anexos y en el endotelio. Con hematoxilina y eosina el pigmento adopta una coloración ocre típica; el azul de metileno o el cresil violeta lo ponen en evidencia, pero no así las tinciones de plata, lo que lo diferencia de la melanina.

La alcaptonuria, la pigmentación y la artritis constituyen una tríada diagnóstica. El examen de orina confirma la entidad.

El pronóstico depende de los trastornos ocasionados por la artritis deformante y la litiasis renal. Las alteraciones pigmentarias son definitivas. Todavía no existe un tratamiento específico para la enfermedad.<sup>7,15,27</sup>

*Hemocromatosis* (diabetes bronzeada, cirrosis bronzeada, hiperpigmentación melanótica dérmica difusa): es una enfermedad de causa desconocida, relacionada con el almacenamiento de hierro en el cuerpo que se deposita en los órganos internos, particularmente en el hígado, el páncreas y la piel. El curso es insidioso. Causa daño progresivo e irreversible de los órganos afectados. Puede ser congénita o adquirida.

Se caracteriza por la coexistencia de diabetes mellitus, cirrosis hepática, hiperpigmentación, y menos frecuentemente, insuficiencia gonadal, arritmia, insuficiencia cardiaca y artropatías. Puede existir atrofia testicular y esplenomegalia. Es posible que la hiperpigmentación aparezca en la piel y en las mucosas oral y conjuntival.

*Manifestaciones bucales:* pigmentación homogénea difusa de color marrón grisáceo o marrón oscuro que ocurre en 20% de los casos. Las localizaciones más frecuentes son en la mucosa yugal y en la encía adherida. Se describe también la afectación de las glándulas salivares mayores y menores.<sup>28</sup>

La piel se caracteriza por una pigmentación generalizada de color marrón grisáceo, se localiza particularmente en la cara anterior de los antebrazos y en el dorso de las manos, también en zonas expuestas, genitales, pliegues y areolas, y ocurre por depósito de hemosiderina y por incremento de la melanina. Además hay alopecia, onico-

distrofia y xerosis ictiosiforme.

Las pruebas de laboratorio pueden mostrar signos de diabetes mellitus y de disfunción hepática ( $\uparrow$  transaminasas). Las biopsias hepática y cutánea (dorso de mano) muestran el depósito de siderina. El diagnóstico se realiza con la confirmación del incremento de la ferritina sérica y la saturación de la transferrina con o sin síntomas. La biopsia hepática se realiza ante niveles elevados de ferritina y transaminasas para estadificar el grado de fibrosis o en el estudio de hemocromatosis no clásicas.<sup>29</sup>

**Histopatología:** en la piel y en la mucosa bucal pueden demostrarse lesiones de microangiopatía diabética, asociadas con la aparición de macrófagos cargados de pigmento férrico. En la piel predominan en la vecindad e intersticios de los glomérulos sudoríparos. Dichos depósitos se ponen de manifiesto con la tinción de Perls. No hay fenómenos inflamatorios. Suele existir un aumento de pigmento melánico en la capa basal.

El tratamiento consiste en flebotomías cuya frecuencia se determina por la medición de ferritina sérica y saturación de la transferrina. Proceso grave con alta mortalidad y tendencia al desarrollo de carcinomas hepatocelulares. La sobrevida se reduce en los pacientes que presentan diabetes y cirrosis.<sup>14,17,29</sup>

## Resumen

Las lesiones pigmentarias de la mucosa oral son numerosas, el conocimiento de las mismas puede alertar sobre la presencia de un melanoma oral con serias implicaciones en la salud del paciente o ser el signo que evoca un hábito, como en la melanosis del fumador. En la parte 2 de nuestra investigación describiremos los síndromes o enfermedades asociadas a la pigmentación oral y las seudomanchas.

## REFERENCIAS

1. Kauzman, A, Pavone, M, Blanas, N. y Bradley, G, "Pigmented lesions of the oral cavity: review, differential diagnosis and case presentations", *J Can Dent Assoc*, 2004, 70 (10): 682-683.
2. Meleti, M. et al, "Pigmented lesions of the oral mucosa and perioral tissues: a flow chart for the diagnosis and some recommendations for management", *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2008, 105: 606-616.
3. Puig, S. y Mlvehy, J, "Criterios dermatoscópicos de las lesiones pigmentadas en las mucosas", *Principios de dermatoscopía*, 817, Barcelona, Dermoscop, 2002, 289-299.
4. Giorgi V. de, Massi, D. y Carli, P, "Dermoscopy in the management of pigmented lesions of oral mucosa", *Oral Oncology*, 2003, 39: 534-535.
5. Olszewska, M, Banka, A, Gorska, R. y Warszawik, O, "Dermoscopy of pigmented oral lesions", *J Dermatol Case Rep*, 2008, 3: 43-48.
6. Drogoszewska, B, Chomik, P, Michcik, A. y Polcyn, A. A, "Standard picture of healthy oral mucosa by direct oral microscopy", *Postep Derm Alergol*, 2013; 30 (3): 159-164.
7. Ferrández, C, *Pigmentaciones cutáneas*, Madrid, Mosby-Doyma, 1994.
8. Bermejo Fenoll, A, *Medicina bucal*, vol. I, Madrid, Síntesis, 1998.
9. Gondak, R, Da Silva, Jorge R, Jorge, J. et al, "Oral pigmented lesions: clinicopathologic features and review of the literature", *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2012, 17: 919-924.
10. Langlais, R, y Miller, C, "Pigmented lesions", en *Color Atlas of Common Oral Diseases*, Filadelfia, 1998, 100-105.
11. Tomás, M, "Discromías" en *Atlas de medicina oral y macilo-facial*, Barcelona, Editorial Científico-Médica, 1985.
12. Muller, S, "Melanin-associated pigmented lesions of the oral mucosa: Presentation, differential diagnosis, and treatment", *Dermatol Ther*, 2010, 23: 220-229.
13. Sapp, P, Eversole, L Wisocki, G, "Lesiones pigmentadas benignas" en *Patología oral y maxilofacial contemporánea*, Madrid, Harcourt Brace, 1998, 160-164.
14. Laskaris, G, *Atlas de enfermedades orales*, Barcelona, Masson, 2005.
15. Regezi, J. y Scuibba, J, *Patología bucal*, México, McGraw Hill Interamericana, 2000.
16. Eisen, D. y Lynch, D.P, *The mouth. Disorders of pigmentation*, San Luis Misuri, Mosby, 1998.
17. Grinspan, D, "Las lesiones elementales de la mucosa y semimucosa bucal" en *Enfermedades de la boca*, Buenos Aires, Mundí, 1975.
18. Cabrera, H. y García, S, Nevos, Buenos Aires, Actualizaciones Médicas, 1998.
19. Hacht, C.L, "Pigmented lesions of the oral cavity", *Dent Clin N Am*, 2005 (49): 185-201.
20. Kaugars, G, Herise, A, Rley, W. et al, "Oral melanotic macules: a review of 353 cases", *Oral Surg* 76: 59, 1993.
21. Buchner, A, Hansen, L.S, "Pigmented nevi of the oral mucosa: a clinicopathological study of 36 cases and a review of 155 cases from the literature. Part II: analysis of 191 cases", *Oral Surg Med oral Pathol*, 1987, 63: 676-678.
22. Mohan, M. et al, "Oral malignant melanoma: systematic review of literature and report of two cases", *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2013, 116: 247-254.
23. Godden, D, Brennan, P. y Milne, J, "Update on melanoma: the present position", *British Jour Oral Max Surg* 2010 (48): 575-578.
24. Kantar, M. et al, "Melanotic progonoma of the skull in infancy", *Childs Nerv Syst*, 2008, 24: 1371-1375.
25. Lawson, W, Abaci, I.F. y Zak, F.G, "Studies on melanocytes. V. The presence of melanocytes in the human dental primordium: an explanation for pigmented lesions of the jaws", *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1976, 42 (3): 375-380.
26. Grazzini, M. et al, "Pigmented lesions in the oral mucosa", *Q J Med*, 2012, 105: 483.
27. Babanagare, S.V, Deshmukh, S.D, Khadilkar, M.S. y Patil, A.A, "Ochro-nosis: A report of three cases and review of the literature", *Indian J Pathol Microbiol*, 2011, 54: 626-628.
28. Szalay, F, "Hemochromatosis: one form of iron-overload diseases", *Orv Hetil*, 2013, 154 (29): 1156-1164.
29. Crownover, B.K. y Covey, C.J, "Hereditary hemochromatosis", *Am Fam Physician*, 2013, 87 (3): 183-190.