

SIGNOS GUÍA/DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Úlceras orales

Julio del Olmo-López, Maider Pretel-Irazabal y Agustín España-Alonso

Departamento de Dermatología. Clínica Universitaria de Navarra. Universidad de Navarra. Pamplona. España.

Las úlceras orales son una solución de continuidad en el epitelio de la mucosa oral. Son un signo que puede obedecer a distintos procesos patológicos. Su diagnóstico y su tratamiento son, en ocasiones, una tarea difícil y suele corresponder a odontólogos, gastroenterólogos y dermatólogos.

CONSIDERACIONES ANATÓMICAS DE LA MUCOSA ORAL

La mucosa oral es el revestimiento interno de la cavidad oral¹. Aunque es la continuidad directa de la piel, el hecho de que posea numerosas funciones y propiedades especializadas hace que tenga unas características particulares, lo que conlleva que los trastornos de la mucosa oral sean diferentes de los de la piel.

Hay distintos tipos de mucosa oral¹: masticatoria, de revestimiento o queratinizada y especializada o no queratinizada (tabla I), según la localización anatómica a la que pertenece.

Observando los distintos tipos de mucosa oral, podremos comprender fácilmente sus principales funciones. En primer lugar, tiene una función masticatoria mediante la cual realiza el procesamiento de los alimentos. También posee una función de barrera que protege al medio interno de numerosas agresiones externas (estrés mecánico, químico y térmico) y de los distintos microorganismos que habitan en la cavidad oral. Para la adecuada realización de estas funciones son de suma importancia tres elementos: el sistema inmunitario, la saliva y las características específicas del epitelio oral². La saliva proporciona humedad y lubricación a los tejidos de la cavidad oral, lo cual ayuda en gran medida al habla y a la masticación y deglución de los alimentos. También la saliva tiene altas cantidades de factor de crecimiento epidérmico (EGF) y, como las células epiteliales orales expresan receptores para EGF, se estimula la reparación epitelial.

Las características intrínsecas del epitelio oral, con su gran velocidad de renovación (5 días aproximadamente)

Correspondencia: Dr. J. del Olmo López.
Departamento Dermatología. Clínica Universitaria de Navarra.
Avda. Pío XII, 36 Apdo. Correos 192. 31002 Pamplona. España.
Correo electrónico: jdelolmo@unav.es

respecto de la piel, favorecen la reparación de las heridas y evitan la colonización microbiana, ya que los microorganismos unidos a las células epiteliales son rápidamente descamados a medida que el epitelio celular se renueva.

Por último, la mucosa oral posee una función sensorial a través de distintos receptores táctiles, térmicos, dolorosos y botones gustativos y mecanorreceptores, los cuales mediante la puesta en marcha de determinados mecanismos, como la deglución y la salivación, contribuyen al procesamiento de los alimentos. También estos receptores sensoriales son sensibles a la sensación hídrica.

Por todo ello, podemos comprender el modo de afección de la mucosa oral. Un sitio con especial propensión a presentar alteraciones es la mucosa de revestimiento de los dientes, ya que no puede formar una lámina basal intacta, por lo que se establece un punto débil de unión entre el organismo y el medio interno. También tras agresiones externas, como los traumatismos, la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, puede provocar la entrada al medio interno de gran cantidad de microorganismos externos o endógenos. Otra situación peculiar es el uso de antibioterapia sistémica, que suprime la flora oral residente y permite la entrada de otras cepas externas resistentes a estos antibióticos.

HISTORIA CLÍNICA Y PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN EL PACIENTE CON ÚLCERAS ORALES

En el paciente afectado de úlceras orales, como en todo cuadro clínico en medicina, deberemos realizar una anamnesis y una exploración física detalladas. Pre-

TABLA I. Tipos de mucosa oral¹

Mucosa masticatoria (queratinizada)
Encías
Paladar duro
Mucosa de revestimiento (no queratinizada)
Superficie ventral de la lengua
Suelo de la boca
Paladar blando
Mucosas yugales
Mucosas labiales
Fondos de vestíbulo
Mucosa especializada
Superficie dorsal de la lengua

PUNTOS CLAVE

- La afección de la mucosa oral es distinta de la de la piel debido a sus características particulares.
- Numerosas enfermedades sistémicas pueden manifestarse con úlceras orales.
- Es muy importante estar atentos a los posibles factores desencadenantes como causa de las úlceras orales, con el fin de identificarlos y poder evitarlos.
- Toda úlcera oral de más de 3 semanas de duración que no llega a la curación deberá ser biopsiada.
- La estomatitis herpética es la enfermedad infecciosa más frecuente causante de úlceras orales, y es asintomática en más del 90% de los casos.

guntaremos sobre los antecedentes de enfermedad sistémica o dermatológica previa, toma de medicación, hábitos tóxicos, afección odontológica...

Deberemos incidir en el tiempo de evolución de las lesiones, los desencadenantes, los factores agravantes, en qué circunstancias éstas mejoran y el número de brotes. También deberemos fijarnos en determinados síntomas (p. ej., dolor, quemazón), así como en determinadas características de las lesiones: úlceras múltiples o solitarias, morfología, tamaño, coloración, localización, presencia de ampollas u otros signos clínicos asociados.

Muchas de las enfermedades que se manifiestan con úlceras orales son fácilmente diagnosticadas por su aspecto clínico, sin necesidad de la realización de ninguna otra exploración complementaria, como en la estomatitis herpetiforme o en la aftosis oral recidivante, pero en general estamos ante una afección de difícil identificación. A todo paciente con úlceras orales de más de 3 semanas de duración se le deberá realizar una biopsia, así como otras exploraciones complementarias (tabla II) para descartar la presencia de malignidad, infecciones crónicas y enfermedades sistémicas o dermatológicas graves.

CLASIFICACIÓN GENERAL DE LAS ÚLCERAS ORALES

Las causas de ulceración oral pueden deberse a distintos procesos, entre los cuales destacan los siguientes: procesos infecciosos, enfermedades mucocutáneas, neoplasias, enfermedades gastrointestinales, alteraciones sanguíneas, enfermedades reumatológicas, toma de fármacos, traumatismos y un grupo de miscelánea (aftosis oral recidivante, estomatitis de contacto) (tabla III).

Procesos infecciosos

Entre ellos distinguimos los siguientes:

Estomatitis herpética. Es la enfermedad infecciosa más frecuente causante de úlceras orales. La primoinfección herpética suele ser asintomática en más del 90% de los casos. Cuando es sintomática, frecuentemente en adultos, se inicia con cefaleas, malestar general e hipertermia... A los 2-3 días aparecen edema y eritema en las encías, la lengua y los labios. Posteriormente, aparecen unas úlceras superficiales, muy dolorosas, irregulares y confluentes en la lengua, el labio, la encía y la piel perioral. No hay lesiones en lugares alejados. Son típicas la odinofagia y las adenopatías. Curan espontáneamente en 2 semanas. Las recidivas son frecuentes, y generalmente están asociadas con un estrés sistémico o local. El herpes recidivante suele ser labial o intraoral. El herpes labial suele venir precedido de un pródromo con quemazón, picor y disestesias. Al cabo de 2-3 días aparecen unas vesículas en racimos que se erosionan hasta formar costras. El herpes intraoral se diagnostica erróneamente en numerosas ocasiones como aftosis oral recidivante. Suele aparecer en el paladar duro, las encías y el dorso de la lengua, es decir, en la mucosa queratinizada. Cursa con vesículas en ramillete que se rompen para

TABLA II. Investigación diagnóstica en un paciente con úlceras orales

Historia clínica detallada
Antecedentes personales y familiares de enfermedad sistémica o dermatológica y exploraciones específicas si procede
Toma de fármacos
Hábitos tóxicos y estilo de vida
Problemas odontológicos
Exploración física: número de lesiones, tamaño, morfología y coloración, tiempo de evolución, sintomatología local y general acompañante...
Exploraciones complementarias
Hemograma
Vitamina B ₁₂ , hierro, ácido fólico, cinc
Cultivos bacteriológicos, virológicos y micológicos (del tejido)
Biopsia con inmunofluorescencia
Anticuerpos antigliadina, antiendomiso, antirreticulina y antitransglutaminasa
Anticuerpos antinucleares

TABLA III. Principales causas de úlceras orales

Procesos infecciosos
Estomatitis herpética
Varicela
Herpes zoster
Enfermedad mano-pie-boca
Herpangina
Mononucleosis infecciosa
Gingivitis necrosante aguda
Tuberculosis
Sífilis
Infecciones fúngicas
Enfermedades cutáneas
Liquen plano
Pénfigo: vulgar y paraneoplásico
Penfigoide: ampoloso y cicatrizal
Eritema multiforme
Dermatitis herpetiforme
Enfermedad IgA lineal
Epidermólisis ampolosa
Displasia mucoepitelial hereditaria
Neoplasias
Carcinoma espinocelular
Enfermedades gastrointestinales
Enfermedad celíaca
Enfermedad de Crohn
Colitis ulcerosa
Alteraciones sanguíneas
Anemia
Leucemia
Neutropenia
Histiocitosis
Estomatitis ulcerativa plasmática monoclonal
Enfermedades reumatológicas
Lupus eritematoso
Síndrome de Behçet
Síndrome de Sweet
Enfermedad de Reiter
Síndrome de Sjögren
Estomatitis ulcerativa con ANA positivos
Vasculitis
Fármacos
Iatrogénicas
Radioterapia
Quimioterapia
Traumatismos
Miscelánea
Estomatitis alérgica
Aftosis oral recidivante



Figura 1. Lesiones ulcerosas múltiples en el dorso y la parte lateral de la lengua, producidas por el virus herpes simple en una paciente con un trasplante hepático.

formar úlceras de bordes geográficos, y no se forman costras. En el herpes recurrente la clínica es menos llamativa (fig. 1).

El diagnóstico es fundamentalmente clínico. Es útil la citología, con la que pueden observarse las típicas células con cuerpos de inclusión virales y células multinucleadas, así como la detección de antígenos virales mediante inmunofluorescencia, ELISA o inmunoperoxidasas³, y el cultivo viral.

Varicela. Es frecuente la aparición de úlceras orales, superficiales, de 2-3 mm de diámetro tras la rotura rápida de las vesículas. La varicela puede afectar a cualquier mucosa corporal.

Herpes zoster. Lesiones característicamente limitadas a un dermatoma. El zoster respeta mucho más definidamente los límites del dermatoma que el herpes simple. Además las lesiones tardan en curar hasta 3-4 semanas. Los dermatomas que cursan con afección oral son la segunda y tercera rama del trigémino y el ganglio geniculado.

Enfermedad mano-pie-boca. Enfermedad producida por el virus *Coxsackie A 16*. Afecta principalmente a niños. Aparecen úlceras superficiales en la boca tras la rotura de vesículas. Éstas aparecen casi en el 100% de los pacientes afectados. El cuadro se completa con vesículas y pápulas en las palmas y las plantas que afectan casi al 75% de los pacientes.

Herpangina. Causada por el virus *Coxsackie*. Cursa con papulovesículas que se rompen rápidamente, dando lugar a úlceras rodeadas de forma característica de un halo eritematoso. Suelen producirse sobre todo en la úvula, el paladar blando y los pilares amigdalinos.

Mononucleosis. Es originada por el virus de Epstein-Barr. La infección por este virus suele ser subclínica. La mononucleosis infecciosa suele consistir en linfadenopatía, dolor de garganta, fiebre, malestar general y exantema. Puede producirse una ulceración inespecífica y una pericoronitis⁴.

Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se cree que la incidencia de úlceras orales en pacientes infectados por el VIH está subestimada y está aumentando considerablemente⁵. Suelen ser muy dolorosas y durar varios meses, lo que puede acarrear problemas con la alimentación, en pacientes por otro lado ya muy debilitados. Las úlceras orales en pacientes con infección por el VIH son frecuentes, ya que en éstos son más prevalentes ciertas enfermedades con potencial ulcerogénico⁶: herpes simple, zoster, citomegalovirus, infecciones fúngicas oportunistas, aftosis oral recidivante (sobre todo la forma mayor), reacciones a fármacos, carcinomas espinocelulares, tuberculosis, enfermedad de Reiter, gingivitis ulcerativa necrosante, periodontitis ulcerativa necrosante.

Gingivitis ulcerativa necrosante aguda (GUNA). También llamada enfermedad de Plaut-Vincent. En su patogenia están implicados tanto los factores bacterianos (fusobacterias, treponemas) como el estrés sistémico o local (desnutrición, diabetes, mala higiene, traumatismos, tensión psíquica...). El cuadro se inicia como edema y enrojecimiento interdental, que rápidamente pasa a una úlcera necrótica. La clínica se presenta como un dolor súbito, con hemorragia, alteraciones del gusto y sensación anormal de los dientes («clavijas de madera clavadas en las encías»). Esta enfermedad puede afectar a cualquier localización interdental, pero suele iniciarse en zonas anteroinferiores. Estos «espacios en sacabocados interdentes» son diagnóstico de una GUNA.

Tuberculosis. La tuberculosis oral es una manifestación rara de tuberculosis, y es únicamente la causante del 2-6% de las formas extrapulmonares y el 0,1-1% de todas las formas clínicas^{7,8}. Esto puede deberse a que el epitelio de la mucosa oral es resistente al bacilo de la tuberculosis y requiera una lesión local para su implantación. Puede clasificarse en primaria o secundaria⁹. La afección primaria es rara y las localizaciones por orden de frecuencia (igual que en la forma secundaria) son: lengua, encía y paladar. Suele ser una úlcera de fondo amarillento-grisáceo, rodeada de un halo eritematoso y un edema duro. A las 2-6 semanas aparece una adenopatía satélite que en ocasiones fistuliza a la piel. Respecto a la tuberculosis secundaria, ésta se produce como consecuencia de una contaminación de la mucosa oral tras el contacto con esputo contaminado en un paciente con tuberculosis pulmonar, o como consecuencia de una diseminación hematológica. Se trata de una úlcera irregular y blanda al tacto, de fondo granulomatoso y amarillento.

Sífilis. Podemos encontrar lesiones ulcerosas de la mucosa oral en la sífilis primaria, secundaria y terciaria, así como en la sífilis congénita precoz. El chancro sífilítico primario se caracteriza por una pápula dura e indolora que se ulcera, dejando un fondo limpio y brillante. Aparecen adenopatías indoloras sin fistulizar a la piel. En la sífilis secundaria podemos observar úlceras superficiales circunscritas similares a las aftas orales, placas mucosas,

erosiones, fisuras, grietas y depilaciones linguales (úlceras en «pradera segada»). Este período se caracteriza por ser muy contagioso. En la sífilis terciaria aparecen las gommas, lesiones con capacidad de producir úlceras orales, dando lugar a úlceras bien delimitadas. En la sífilis congénita precoz se observan fisuras peribucales además de otras lesiones óseas y sistémicas.

Infecciones fúngicas. Las infecciones micóticas no suelen asociarse con úlceras orales con frecuencia y, si se producen, normalmente están causadas por micosis profundas². Respecto a las candidiasis orales, éstas no suelen dar lugar a úlceras propiamente dichas, pero sí determinados tipos de candidiasis orales se asocian con erosiones, como la candidiasis atrófica aguda y crónica, la candidiasis mucocutánea crónica, etc.

Las micosis profundas son infrecuentes en nuestro país, y entre ellas destacan las siguientes:

- Blastomicosis. Suele producirse la afección oral por diseminación de una lesión cutánea o pulmonar. Son características las úlceras verrucosas de bordes indurados, y es muy importante hacer el diagnóstico diferencial con el carcinoma espinocelular.

- Aspergilosis. Se produce en pacientes gravemente enfermos. Puede afectar a la mucosa oral desde el seno maxilar.

- Histoplasmosis. Se afecta la cavidad oral en pacientes con una enfermedad diseminada, aunque puede ser la afección oral la única forma de presentación. Suelen presentarse como nódulos circunscritos que se ulceran en la superficie, adoptando un aspecto crateriforme. También es importante realizar un diagnóstico diferencial de esta entidad con el carcinoma epidermoide.

- Mucormicosis. Como en la aspergilosis, su afección de la cavidad oral se suele centrar en el seno maxilar. Suele producirse en pacientes con alteraciones inmunitarias. Si hay afección rinomaxilar, se observan úlceras necróticas en el paladar y la mucosa nasal. La afección rinocerebral puede ser fatal, hecho que ocurre con mayor frecuencia en pacientes diabéticos mal controlados con cetoacidosis.

- Criptococosis. Las úlceras orales por *Cryptococcus* se producen ocasionalmente en pacientes inmunodeprimidos. Suelen ser pequeñas e indoloras. La evolución depende de la enfermedad de base.

Enfermedades cutáneas

Debemos de tener en cuenta las siguientes:

Liquen plano (LP). Es una enfermedad inflamatoria crónica de probable causa inmunológica. El LP oral es más frecuente que la forma cutánea y más resistente al tratamiento¹⁰. Casi la mitad de los pacientes con LP oral tienen una afección cutánea, lo que ayuda en gran medida al diagnóstico. El tipo LP erosivo es la segunda manifestación del LP oral en frecuencia tras el LP reticular. El LP erosivo cursa típicamente con áreas ulceradas rodeadas de estrías queratósicas, que pueden ser migrato-



Figura 2. Lesiones liquenoides erosivas en un paciente con enfermedad de injerto contra huésped después de un trasplante de médula ósea.

rias y medianamente dolorosas¹¹. Hay dos variantes de LP oral erosivo: la forma atrófica y la ampollosa. Excepto en la forma reticular de LP oral, en los demás casos es necesaria una biopsia para confirmar el diagnóstico. Ante un paciente con LP oral erosivo hay que establecer el diagnóstico diferencial con distintos procesos: carcinoma espinocelular, lupus eritematoso discoide, candidiasis crónica, pénfigoide cicatrizal, pénfigo vulgar, dermatosis crónica erosiva por mascar chicle, erupciones liquenoides a amalgama dental y a medicamentos, enfermedad de injerto contra huésped (fig. 2), mucositis por hipersensibilidad y eritema multiforme. La histopatología suele ser diagnóstica, pero hay casos en que ésta puede ser inespecífica: reacciones liquenoides, sobreinfección por *Candida* o estomatitis ulcerativa crónica. En estas ocasiones tendremos que realizar técnicas de inmunofluorescencia directa (IFD) para confirmar el diagnóstico, observándose depósitos de fibrinógeno¹².

Pénfigo vulgar (PV). Es una enfermedad ampollosa crónica caracterizada por una pérdida en la adhesión intercelular de los queratinocitos (acantólisis), debida a la unión de anticuerpos IgG a las desmogleínas (a la desmogleína 3 en el PV mucoso y a las desmogleínas 1 y 3 en el PV cutaneomucoso). Todos los pacientes tienen úlceras orales⁶ (fig. 3) y en la mayoría es la forma



Figura 3. Típicas lesiones erosivas con fragilidad de la mucosa oral en una paciente con pénfigo vulgar.



Figura 4. Lesiones erosivas con una membrana fibrinopurulenta en el paladar duro en un paciente con penfigoide de las mucosas.

de manifestación de la enfermedad. Suele presentarse en forma de ampollas frágiles que dan lugar a úlceras dolorosas e irregulares en la mucosa bucal y la palatina. En la histopatología son características las ampollas intraepidérmicas por acantólisis suprabasal. El diagnóstico definitivo se lleva a cabo por la demostración de la presencia de anticuerpos IgG contra la superficie de los queratinocitos mediante inmunofluorescencia directa o indirecta.

Pénfigo paraneoplásico. Se asocia a una neoplasia conocida u oculta, generalmente linforreticular. Hay anticuerpos IgG contra las desmoplaquinas (moléculas de adhesión del hemidesmosoma), además de las desmogleínas. Cursa con una estomatitis grave con úlceras dolorosas en toda la cavidad oral. Característicamente, se extienden al borde libre del labio con formación de costras hemorrágicas. Es muy resistente al tratamiento.

Penfigoide ampolloso. Hay una afección mucosa en el 10-30% de los pacientes con penfigoide ampolloso. Generalmente, se afecta la mucosa bucal. Se observan ampollas intactas o erosiones. A diferencia del pénfigo vulgar, el pénfigo paraneoplásico y el eritema multiforme, no se afecta el bermellón del labio.

Penfigoide de mucosas. Es la enfermedad vesículo-ampollosa que con más frecuencia afecta a la cavidad oral¹³. Ésta puede ser el único lugar de afección. Suele presentarse como una gingivitis erosiva-descamativa con encías edematosas y sangrantes (fig. 4). En la boca se forman ampollas que se rompen dando lugar a erosiones. Al curar pueden quedar unas estrías blanquecinas, teniendo que establecerse un diagnóstico diferencial con el liquen plano oral reticular⁵. En ocasiones pueden observarse lesiones cicatrizales, con adherencias en la úvula y la zona tonsilar, así como entre la lengua y el suelo de la boca. En el proceso patogénico se producen ampollas subepiteliales por depósito de IgG o IgA (cuando aparecen las dos, la afección es más extensa) en la unión dermoepidérmica¹⁴. Los antígenos más frecuentemente implicados en este proceso son el antígeno 2 del

penfigoide ampolloso y la laminina 5. Otra complicación posible de esta enfermedad es la afección de la conjuntiva con ceguera residual.

Eritema multiforme (EM). Es una enfermedad mucocutánea inflamatoria secundaria a una hipersensibilidad a ciertos antígenos (fármacos, alimentos, virus...). Cursa con múltiples vesículas en la cavidad oral que rápidamente se ulceran. Es típica la aparición de costras hemorrágicas en el labio y las encías están generalmente respetadas. Las lesiones orales pueden ser la única manifestación de la enfermedad o acompañar a las típicas lesiones cutáneas en diana. Es importante diferenciar el EM de la gingivitis herpética, ya que el tratamiento es radicalmente opuesto. Las úlceras de la afección herpética son circunscritas, pequeñas, superficiales y están acompañadas de edema gingival¹⁵. Por el contrario, en el EM no suele producirse una afección de las encías, y aparece una grave ulceración y costras en los labios.

Dermatitis herpetiforme (DH). La afección de la mucosa oral en la DH, aunque es rara, puede producirse y se presenta en forma de vesículas sobre una base eritematosa. En más del 90% de los pacientes afectados de DH hay algún grado de enfermedad celíaca (véase más adelante). Es muy típica que la histología muestre ampollas subepidérmicas e infiltración neutrofílica en las papilas dérmicas. Los depósitos granulares de IgA en las papilas dérmicas observadas por IFD son patognomónicas.

Enfermedad IgA lineal. Se trata de una enfermedad ampollosa autoinmunitaria subepidérmica, caracterizada por depósitos lineales de IgA en la unión dermoepidérmica. La mucosa oral es la que se afecta con mayor frecuencia, y puede hacerlo en forma de vesículas, erosiones y úlceras. En ocasiones puede presentarse con cuadros de gingivitis y queilitis erosiva.

Epidermólisis ampollosa (EA). Es un grupo de enfermedades generalmente hereditarias, caracterizadas por la fragilidad mecánica de la piel y las mucosas (en las formas de la unión y distróficas) y la formación de ampollas. Los tipos EA de la unión tipo Herlitz y EA distrófica de Hallopeau y Siemens son las que mejor describen la afección mucosa; presentan ampollas hemorrágicas, erosiones, úlceras y cicatrización. En estas enfermedades suele haber mutaciones en los genes de la laminina 5 y el colágeno VII.

Displasia mucoepitelial hereditaria. Es una enfermedad rara caracterizada por la alteración en los desmosomas epidérmicos. Clínicamente, se presenta con una mucosa oral y anal enrojecida pero sin aumento de la sensibilidad a la palpación², además de alteraciones en la piel, el pelo y los ojos. Histológicamente, es característica una separación epitelial y la presencia de disqueratosis. Con el microscopio electrónico se observa un número disminuido de desmosomas y una acumulación de material amorfo en los espacios intercelulares.

Úlceras orales y enfermedad gastrointestinal

Podemos distinguir diferentes procesos:

Enfermedad de Crohn. Es una enfermedad granulomatosa crónica que puede afectar a cualquier segmento del tubo digestivo, desde la cavidad oral hasta el ano. La mucosa oral suele afectarse en el 4-16% de los pacientes. Las lesiones orales pueden preceder o aparecer simultáneamente a la enfermedad intestinal, e incluso pueden ser el único síntoma de la enfermedad. La forma de presentación más frecuente es la aparición de fisuras lineales y/o úlceras situadas en el vestíbulo bucal, que pueden dejar como secuelas fibrosis y adhesiones. Puede observarse en algunos casos un edema persistente, firme y no doloroso, de los labios, la boca o el tejido facial¹⁶.

Colitis ulcerosa. La piostomatitis vegetante es un raro trastorno mucocutáneo que frecuentemente acompaña a la colitis ulcerosa y también en menor medida puede asociarse a la enfermedad de Crohn. La enfermedad intestinal suele preceder en meses o años a las lesiones orales. La piostomatitis vegetante se caracteriza por la aparición de pústulas de aspecto gris-amarillento sobre un fondo eritematoso que se erosionan formando una úlcera con disposición serpiginosa¹⁷. Aparecen en la mucosa oral, la mucosa labial, el paladar duro y blando y las encías. La lengua y el suelo de la boca raramente están afectados. Cursa del mismo modo, con una hipertrofia gingival y eosinofilia periférica.

Enfermedad celíaca. Se ha observado que hasta un 4% de los pacientes con úlceras orales recurrentes padecen una enfermedad celíaca subyacente¹⁸. Las lesiones orales pueden ser durante largo tiempo las únicas manifestaciones de la enfermedad. El tratamiento de las úlceras, al igual que el de la clínica gastrointestinal, consiste en una dieta exenta de gluten.

Se ha sugerido que ante todo paciente con ulceraciones recurrentes de la cavidad oral, en los que no se haya constatado otra etiología, sería recomendable la medición de los valores de anticuerpos antiendomiso y antigliadina. Aunque recientemente se ha comprobado que es más específica la asociación con anticuerpos anti-transglutaminasa¹⁸. Puede ser que algún paciente con úlceras orales recidivantes tenga anticuerpos antigliadina, aunque no presente enfermedad celíaca (fig. 5).

Úlceras orales y enfermedades hematológicas

Debemos tener en cuenta las siguientes entidades:

Anemia. La anemia aplásica es una discrasia sanguínea que se caracteriza por una incapacidad por parte de la médula ósea para producir las tres líneas celulares de la sangre, dando lugar a una pancitopenia. En la mucosa oral suelen presentarse petequias, hemorragia gingival y úlceras orales, que a veces son extensas, con un fondo grisáceo rodeado por un halo ligeramente eritematoso, similares a las observadas en pacientes neutropénicos.



Figura 5. Este paciente presentaba brotes de lesiones aftosas recidivantes desde los 8 meses de edad. Presentaba anticuerpos antigliadina, pero no enfermedad intestinal. Una dieta exenta en gluten eliminó los brotes.

El tratamiento antibiótico en estos pacientes es fundamental por el alto riesgo de bacteriemia que presentan.

Neutropenia. La neutropenia cíclica es un raro trastorno caracterizado por un notable descenso en el número de neutrófilos en sangre periférica que se produce a intervalos regulares de 21-27 días. La fase neutropénica se caracteriza por fiebre, cefaleas, anorexia, faringitis, úlceras en la mucosa oral e inflamación gingival. Tras ciclos de neutropenia repetidos, la gingivitis progresa hacia una enfermedad periodontal y la pérdida ósea. Las lesiones orales suelen mejorar cuando el recuento de neutrófilos vuelve a la normalidad. En ocasiones se recurre a los anti-bióticos para prevenir la pérdida ósea.

Leucemia. La leucemia es una enfermedad hematológica que se manifiesta por una proliferación neoplásica de leucocitos maduros o no, que desplazan en la médula ósea a los elementos celulares normales, causando una disfunción en las tres líneas celulares. Se clasifican en agudas o crónicas según el curso clínico y el tipo celular predominante.

La leucemia aguda presenta un inicio brusco y aparece normalmente en niños (leucemia linfoblástica aguda). Su sintomatología obedece a la anemia, trombopenia y propensión a la infección provocadas por la infiltración leucémica. Es frecuente observar palidez en la mucosa oral, petequias, equimosis y hemorragias gingivales debidas a la trombopenia por supresión medular y por tratamiento quimioterápico. En ocasiones se pone de manifiesto una hipertrofia gingival por infiltración leucémica, sobre todo en la leucemia monocítica aguda, y úlceras orales, casi siempre en pacientes con quimioterapia. La neutropenia puede favorecer el desarrollo de ulceraciones debido a una invasión bacteriana. Las úlceras bucales pueden ser la primera manifestación de la enfermedad en algunos casos. Estas lesiones suelen ser grandes, de bordes regulares, malolientes y, con frecuencia, están rodeadas por una mucosa pálida debido a la anemia y la ausencia de respuesta inflamatoria local. Suelen ser dolorosas, pueden estar cubiertas por una pseudomembrana grisácea y sangran fácilmente.



Figura 6. Lesiones ulcerosas crónicas en la base de la lengua, características del carcinoma epidermoide.



Figura 7. Lesiones ulcerosas en el paladar duro en una paciente con lupus eritematoso sistémico.

Histiocitosis. Puede cursar con destrucción lítica del hueso, pérdida de la dentadura y ulceraciones de la mucosa oral.

Estomatitis ulcerativa plasmática monoclonal. Enfermedad rara de etiología desconocida. Los hallazgos clínicos incluyen una estomatitis ulcerativa y un exantema liquenoide debido a un infiltrado celular plasmocítico.

Neoplasias malignas de la cavidad oral

Consideramos diversos procesos patológicos:

Carcinoma escamoso oral. El carcinoma epidermoide es la neoplasia más frecuente de la cavidad oral y está fuertemente relacionado con el hábito tabáquico y enólico. Suele presentarse en varones de mediana edad y clínicamente se caracteriza por aparecer sobre todo en la cara lateral y ventral de la lengua y en el suelo de la boca (fig. 6). La manifestación clínica más frecuente es la presencia de una úlcera indurada exofítica o endofítica

ca dura, indolora, con fondo sucio y bordes irregulares, sin halo inflamatorio peritumoral, acompañada o no de adenopatías cervicales. Este tipo de neoplasia con frecuencia presenta un comportamiento más agresivo que los carcinomas escamosos cutáneos, y se diagnostica en muchas ocasiones en estadio avanzado, cuando ya está presente una afección ganglionar. El tratamiento de estas neoplasias se basa en la cirugía, la radioterapia o la quimioterapia, o una combinación de ellas según el estadio tumoral. Dado que el diagnóstico precoz es vital para mejorar el pronóstico de estos pacientes, ante una úlcera oral que no desaparece en 3 semanas está indicada la realización de una biopsia, sobre todo en individuos fumadores y consumidores habituales de alcohol.

Enfermedades reumatológicas y úlceras orales

En este capítulo consideramos los siguientes procesos:

Lupus eritematoso. Las úlceras orales son uno de los criterios diagnósticos del lupus eritematoso sistémico (LES) (fig. 7). Hasta un 40% de los pacientes con LES presentan una afección de la mucosa oral en forma de pequeñas ulceraciones superficiales, normalmente no dolorosas, que también pueden aparecer en las fosas nasales.

Síndrome de Sweet. Es un raro trastorno inmunológicamente mediado, incluido en el grupo de las dermatosis neutrofílicas. Aunque su etiología es aún incierta, frecuentemente se asocia con enfermedades hematológicas (sobre todo leucemia mieloide aguda), trastornos inmunológicos (artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal) o ingesta de algunos fármacos. Se caracteriza por la aparición de fiebre, leucocitosis y una erupción cutánea consistente en placas eritematoso-violáceas dolorosas que contienen densos infiltrados neutrofílicos con una topografía preferente en la cabeza, el cuello o las extremidades superiores. Se han descrito manifestaciones sistémicas de este síndrome, como artritis, alveolitis y osteomielitis amicrobiana, al igual que una afección renal, hepática y del sistema nervioso central. Con una frecuencia variable puede observarse una afección ocular (conjuntivitis o epiescleritis) y oral. Las manifestaciones orales son infrecuentes, salvo en pacientes con discrasias sanguíneas, y suelen presentarse inicialmente como lesiones pseudopustulares que posteriormente se ulceran. Aparecen principalmente en la mucosa alveolar y el paladar duro, con un halo inflamatorio alrededor, y usualmente se curan en unos 15-20 días¹⁹. Estas manifestaciones, al igual que las descritas con anterioridad, responden espectacularmente a altas dosis de corticoides sistémicos.

Síndrome de Reiter. Se caracteriza por un cuadro de artritis, uretritis no gonocócica, conjuntivitis y lesiones mucocutáneas. Las lesiones en la mucosa oral se producen en un 20-40% de los casos²⁰ y se manifiestan como ulceraciones planas indoloras con base eritematosa irregular en la mucosa oral, las encías o los labios. Las lesiones de la lengua asemejan una lengua geográfica.

Enfermedad de Behçet. Es una enfermedad multisistémica, crónica y recidivante que cursa prácticamente siempre con úlceras orales y, en una frecuencia variable, con úlceras genitales, lesiones oculares, lesiones cutáneas, manifestaciones neurológicas, articulares, vasculares y gastrointestinales. Los pacientes presentan una predisposición genética (HLA B51). Cursa con la aparición de aftas orales dolorosas recidivantes en casi el 100% de los pacientes, de tamaño y aspecto variables, que se curan en 1-3 semanas, normalmente sin dejar cicatriz. Suelen ser más extensas y dolorosas que las aftas comunes y se producen generalmente en lugares sometidos a traumatismos o en zonas de intervenciones dentales. Se localizan sobre todo en la lengua, los labios y las mucosas gingival y bucal²¹. En la mayoría de las ocasiones, es la primera manifestación de la enfermedad. Las ulceraciones genitales aparecen en el 72-94% de los casos²¹ y normalmente remiten dejando cicatriz. En los varones aparecen en el escroto, y en las mujeres, en la vulva, la vagina y el cérvix.

El diagnóstico es exclusivamente clínico y debe basarse en una historia detallada y en una observación a largo plazo. Brotes de ulceraciones orales muy recidivantes aumentan la probabilidad de desarrollar una enfermedad de Behçet.

Síndrome de Sjögren. Es una enfermedad autoinmunitaria idiopática que afecta a las glándulas salivares y lacrimales por infiltración linfocítica, produciendo sequedad de boca (xerostomía) y ojos (xeroftalmía).

Debido a estas alteraciones, estos pacientes pueden tener pérdida del gusto, erosiones y ulceraciones de la mucosa oral, caries dentales y queratoconjuntivitis seca, entre otra sintomatología.

Estomatitis ulcerativa con ANA positivos. Se presenta como una gingivitis descamativa. Puede tener o no lesiones en la mucosa oral y lingual. En la histología se puede observar un infiltrado liquenoide y normalmente aparecen anticuerpos antinucleares dirigidos contra el epitelio escamoso (en concreto contra una proteína nuclear de 70 kD, homóloga a la proteína p53).

Vasculitis

Dentro del grupo de las vasculitis, algunas pueden sumar ulceraciones de la mucosa oral a su cuadro clínico. Especialmente destacan la periarteritis nodosa, la arteritis de células gigantes y la granulomatosis de Wegener.

Úlceras orales inducidas por fármacos

Son muchos los fármacos que se asocian con la presencia de ulceraciones en la mucosa oral. Los agentes inmunosupresores y los quimioterápicos son los fármacos que con más frecuencia se han visto implicados con la aparición de estomatitis. De hecho, hasta un 40% de los pacientes tratados con antineoplásicos presentan estomatitis. Los citostáticos causan estomatitis por un mecanismo directo mediante la inhibición de la replicación de las células del epitelio oral, las cuales tienen un alto

índice mitótico. Esta toxicidad se observa 4-7 días después de la administración del fármaco. Las lesiones suelen ser ulceraciones eritematosas, algo edematosas, que producen dolor y quemazón. A menudo remiten espontáneamente al cabo de 2-3 semanas. No obstante, la quimioterapia puede causar úlceras orales por un mecanismo indirecto mediante la producción de aplasia medular o por una mayor propensión de los pacientes a la sobreinfección por *Candida* o herpes simple. Algunos fármacos antineoplásicos, como bleomicina, hidroxurea²², cisplatino, citarabina, doxorubicina, mitomicina, vincristina o levamisol, se han identificado como agentes con potencial ulcerogénico. Entre los fármacos inmunosupresores cabe destacar los siguientes: metotrexato, micofenolato mofetil²³, tacrolimus²⁴ o azatioprina.

Recientemente algunos estudios han demostrado la implicación de altas dosis de nicorandil²⁵ (activador de los canales de calcio) en el desarrollo de úlceras orales graves, de gran tamaño y muy dolorosas, que sólo remitían tras la suspensión o la reducción de la dosis del fármaco.

Otros fármacos sistémicos con probado potencial ulcerogénico son algunos antirretrovirales²⁶ (ritonavir, saquinavir, zidovudina), ciertos antirreumáticos (D-penicilamina²⁷, sales de oro) y diversos analgésicos (fenilbutazona, metamizol).

Cabe destacar que algunos medicamentos pueden causar erosiones en la mucosa oral al producir una irritación química por contacto directo con ésta. Entre ellos el más frecuentemente implicado es el ácido acetilsalicílico; pero otros fármacos, como el alendronato²⁸, los suplementos pancreáticos, sulfato ferroso²⁹, cocaína fumada³⁰ o algunos inhaladores usados para afecciones respiratorias³¹, también son capaces de producir daño en el epitelio oral por este mecanismo.

Úlceras traumáticas

Las úlceras traumáticas suelen estar relacionadas con un daño mecánico, químico, térmico o radioterapéutico identificable. En la mayoría de las ocasiones suelen producirse por un daño mecánico, normalmente secundarias a una mordedura. Las lesiones agudas se manifiestan como úlceras cubiertas por una membrana fibrinopurulenta con un leve eritema alrededor. Son moderadamente dolorosas y aparecen preferentemente en la lengua, los labios y la mucosa bucal. Tienen un curso autolimitado y, si se evita el desencadenante, desaparecen espontáneamente al cabo de 3-6 días. Las ulceraciones crónicas pueden no ser dolorosas y presentarse con una base indurada con bordes sobreelevados, simulando un carcinoma escamoso. Toda úlcera que al cabo de 3 semanas no haya curado debe ser biopsiada para descartar su malignidad.

La mucositis asociada con el tratamiento radioterápico se produce después de la primera semana de tratamiento. Se manifiesta con la aparición de múltiples úlceras dolorosas limitadas al campo irradiado. Dicha inflamación de la mucosa persiste varias semanas tras finalizar la radioterapia, dejando al resolverse de forma espontánea una mucosa de características atróficas.



Figura 8. Aftas orales *minor* que afectan a la mucosa labial.

Miscelánea

En este grupo incluimos las siguientes entidades:

Estomatitis de contacto. Los agentes más frecuentemente implicados han sido los aromatizantes de la canela y la amalgama dental. La ulceración y el eritema son una de las muchas formas de presentación, aunque lo más frecuente es que lo hagan adoptando un aspecto liquenoide o leucoplásico.

Aftosis oral recidivante. La aftosis oral recidivante (AOR) es una alteración ulcerativa crónica de la mucosa oral muy común. Puede afectar al 20% de la población. Es un trastorno de etiología desconocida, aunque se ha propuesto un mecanismo inmunológico desencadenado por distintas circunstancias: estrés, traumatismos, deficiencias vitamínicas (hierro, ácido fólico, vitamina B₁₂...), alteraciones hormonales, hipersensibilidad a ciertos alimentos, infecciones, VIH, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca, neutropenia cíclica...

Hay 3 formas clínicas reconocidas: menor, mayor y herpetiforme. Suelen asentar en la mucosa no queratinizada. La forma menor es la más frecuente y se produce casi en el 80% de los casos. Se caracteriza por pequeñas úlceras dolorosas (< 5 mm), superficiales, cubiertas por una pseudomembrana blanco-cremosa y rodeadas por un halo eritematoso (fig. 8). Suele haber un pródromo de quemazón previo a la aparición de las úlceras. Remiten en 1-2 semanas sin dejar cicatriz y en las formas recidivantes el intervalo entre brotes suele ser de 3-4 semanas³. La forma mayor (úlceras de Sutton, o periadenitis necrosante aguda recidivante) se produce en el 10-15% de los casos. Son lesiones más grandes, que pueden alcanzar los 3 cm o más de profundidad. Se pueden asociar con fiebre y malestar general. Suelen curar dejando una cicatriz en 6 semanas pero, al contrario que en la forma menor, no están sujetas a intervalos cíclicos y su aparición puede ser imprevisible. La forma herpetiforme

es muy infrecuente y se caracteriza por múltiples úlceras superficiales (hasta 100), similar a lo que ocurre en la primoinfección por el virus del herpes simple.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bagan JV, Vera F. Patología de la mucosa oral. 1.ª ed. Barcelona: Syntex latino, S.A.; 1989. p. 9-52.
2. Gallagher GT. Biología y patología de la mucosa oral. En: Fitzpatrick TB, AZ Eisen, Wolf K, Freedberg IM, Austen KF, editores. Dermatología en medicina general. 4.ª ed. Madrid: Panamericana; 1997. p. 1417-82.
3. Field EA, Allan RB. Oral ulceration-aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. Aliment Pharmacol Ther. 2003;18: 949-62.
4. Scully C. The oral cavity and lips. En: Burns T, Breathnach, Cox N, Griffiths C editores. Rook's textbook of dermatology. 7th ed. Oxford: Blackwell publishing; 2004. p. 1-121.
5. Ortega K, Rezende NPM, Watanuki F, Araujo N, Magalhaes MHCG. Sífilis secundaria en un paciente VIH positivo. Med Oral. 2004;9:33-8.
6. Anderson KM, Sedghizadeh P, Allen CM, Camisa C. Oral disease. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editores. Dermatology. 1st ed. London: Mosby; 2003. p. 1079-98.
7. Álvarez S, McCabe WR. Extrapulmonary tuberculosis revisited: a review of experience at Boston City and other hospitals. Medicine (Baltimore). 1984;63: 25-55.
8. Wier MR, Thornton GF. Extrapulmonary tuberculosis. Experience of a community hospital and review of the literature. Am J Med. 1985;79:467-78.
9. Llyas SE, Chen FF, Hodgson TA, Speight PM, Lacey CJN, Porter SR. Labial tuberculosis: a unique cause of lip swelling complicating HIV infection. HIV Medicine. 2002;3:283-6.
10. Mollaoglu N. Oral lichen planus: a review. Bri J Oral Maxillofacial Surg. 2000; 38:370-7.
11. Edwards PC, Kelsch R. Oral lichen planus: Clinical presentation and Management. J Can Dent Assoc. 2002;68:494-9.
12. Murrah VA, Pérez LM. Oral lichen planus: parameters affecting accurate diagnosis and effective management. Pract Periodontics Aesthet Dent 1997;7:4:25-9.
13. Williams DM. Vesiculo-bullous mucocutaneous disease: benign mucous membrane and bullous pemphigoid. J Oral Pathol Med. 1990;19:16-23.
14. España A, Del Olmo J, Marquina M, Sitaru C. Penfigoide de mucosas: anticuerpos IgG e IgA contra el antígeno BP180. Actas Dermosifiliogr. 2005;96: 365-70.
15. Schneider LC, Schneider AE. Diagnosis of oral ulcers. Mt Sinai J Med. 1998; 65:383-7.
16. D'Haens G, Hlavaty T. Advances in medical therapy for Crohn's disease. Curr Gastroenterol Rep. 2004;6:496-505.
17. Hegarty AM, Barrett AW, Scully C. Pyostomatitis vegetans. Clin Exp Dermatol. 2004;29:1-7.
18. Karpati S. Dermatitis herpetiformis: close to unravelling a disease. J Dermatol Sci. 2004;34:83-90.
19. Femiano F, Gombos F, Scully C, et al. Sweet's syndrome: recurrent oral ulceration, pyrexia, thrombophlebitis, and cutaneous lesions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2003;95:324-7.
20. Fotiou G, Laskaris G. Reiter's syndrome oral manifestations. Hell Stomatol Chron. 1988;32:148-51.
21. Marshall SE. Behçet disease. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2004;18:291-311.
22. Kumar B, Saraswat A, Kaur I. Mucocutaneous adverse effects of hydroxyurea: a prospective study on psoriatic patients. Clin Exp Dermatol. 2002;27:8-13.
23. Van Gelder T, Ter Meulen CG, Hene R, et al. Oral ulcers in kidney transplant recipients treated with sirolimus and mycophenolate mofetil. Transplantation. 2003;75:788-91.
24. Hernández G, Jiménez C, Arriba L, et al. Resolution of oral ulcerations after decreasing the dosage of tacrolimus in a liver transplantation recipient. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2001;92:526-31.
25. Healy CM, Smyth Y, Flint SR. Persistent nicorandil induced oral ulceration. Heart. 2004;90:38.
26. Scully C, Diz Dios P. Orofacial effects of antiretroviral therapies. Oral Dis. 2001;7:205-10.
27. Steen VD, Blair S, Medsger TA. The toxicity of D-penicillamine in systemic sclerosis. Ann Intern Med. 1986;104:699-705.
28. Krasagakis K, Krugër-Krasagakis S, Ioannidou D, et al. Chronic erosive and ulcerative oral lesions caused by incorrect administration of alendronate. Am J Dermatol. 2004;50:651-2.
29. Fernández-Viadero C, Pena Sarabia N, Verduga R. A large mouth ulcer, caused by a ferrous sulphate tablet in direct contact with oral mucosa in a patient with senile dementia. J Am Geriatr Soc. 1998;46:1483-4.
30. Mitchell-Lewis DA, Phelan JA, Kelly RB, et al. Identifying oral lesions associated with crack cocaine use. J Am Dent Assoc. 1994;125:1104-8.
31. Holt DJ, Varga E, Field EA. Lingual ulceration related to inhalers used for respiratory disease. Br Dent J. 1997;182:350-2.