

LEUCOPLACHIA: aspetti diagnostici

È un termine clinico che significa, letteralmente, nient'altro che "placca bianca", ma è stato frequentemente, ed erroneamente, considerato virtualmente come **sinonimo di lesione premaligna**.

La *leucoplachia* del cavo orale è una macchia bianca, non *ascrivibile a nessuna entità clinica o patologica nota, e non è possibile collegarla, clinicamente o istologicamente, a nessun altro fattore eziologico se non al tabacco* (diagnosi per esclusione). La leucoplachia è una lesione bianca, cronica, ineliminabile con lo sfregamento, dovuta ad un'abnorme cheratinizzazione della mucosa, il cui epitelio è anche ispessito. Può presentare atipie cellulari. Alcune leucoplachia orali si trasformano in cancro (con una frequenza di trasformazione maligna del 2-5% secondo **Mecklenburg**). È considerata una **lesione potenzialmente maligna**, intesa come un'alterazione epiteliale nella quale c'è un rischio maggiore di neoplasia maligna rispetto alla controparte indenne.

Il criterio è statistico, poiché non è possibile prevedere l'evoluzione, e l'entità della percentuale, di situazioni che degenerano in cancro, può variare entro limiti molto ampi. La previsione della trasformazione in tumore maligno è spesso imprecisa.

Si stanno cercando *markers cellulari* per perfezionare la precisione nel distinguere quelle lesioni che più probabilmente si trasformeranno in cancro. Al momento, i medici si limitano al riconoscimento dei fattori di rischio e alla morfologia microscopica, per formulare valutazioni cliniche e management.

Non c'è dubbio sulla potenzialità maligna della leucoplachia ed il livello di rischio non può essere accuratamente accertato dall'istopatologia. Sono stati effettuati pochi studi (e nessuno su larga scala), che hanno seguito il progresso di lesioni orali. Cawson riporta una ricerca, di *Minner et al.* (1972), realizzata su 45 pazienti, per un periodo di tempo superiore a 8 anni. In questa ricerca, le lesioni, istologicamente displastiche, sono state seguite con controlli seriatî: nel periodo di tempo dello studio, solo l'11% delle lesioni ha subito una trasformazione maligna e più del 30% erano regredite o sparite, addirittura, spontaneamente. Inoltre, in una revisione di studi pubblicati, è stato rilevato che le lesioni displastiche appaiono regredire più frequentemente invece che subire una trasformazione maligna (Eveson, 1983). Conseguentemente, non è possibile fare prognosi solo sulla base di cambiamenti istologici.

Clinica

Le localizzazioni più frequenti sono:

- Mucosa delle commessure labiali (leucoplachia correlate all'uso del tabacco).
- Gengiva aderente.
- Mucosa vestibolare.
- Lingua.
- Pavimento orale.

Le lesioni sulla lingua, nel pavimento orale e nel bordo vermiglio del labbro (inferiore), mostrano un rischio di evoluzione maligna decisamente maggiore: in più del 90% dei casi vi è presenza di displasia.

La presentazione macroscopica delle leucoplachia è molto variabile da caso a caso. Può andare da una leggera opacità, quasi impercettibile, interessante mucose infiammate.

Clinicamente, la leucoplachia può presentarsi:

✓ *Omogenea:*

- *Piana.*
- *Corrugata.*
- *Grigia* (simile alla pietra pomice).
- *Chiazzata* (lesione bianca con chiazze rosse). Leucoplachia a chiazze è un termine che si applica a lesioni consistenti in chiazze bianche o piccoli noduli su base atrofico-eritematoso. Possono essere considerate come una combinazione o transizione tra leucoplachia ed eritroplasia. Presenta segni di displasia più frequentemente delle lesioni con superficie bianca continua. Le caratteristiche istologiche sono, quindi, intermedie tra leucoplachia ed eritroplasia.

✓ *Non omogenea:*

- *Verrucosa*
- *Proliferativa-verrucosa*
- *Nodulare* ("speckled").
- *Eritroleucoplasia.*

Secondo **Axéll**, per leucoplachia omogenea si intende una placca piana, che può presentare rugosità, o aspetto simile alla pomice, oppure con limitate aree rosse; presenta un rischio minimo di degenerazione (intorno al 0,2/4%). Per leucoplachia non omogenea, si intende una lesione, prevalentemente bianca o bianca e rossa, a superficie irregolare, con proiezioni esofitiche o formazioni nodulari. Ha una probabilità di andare incontro a trasformazione di 4-5 volte

superiore rispetto alla leucoplachia omogenea (fino al 20%). La leucoplachia omogenea è solitamente asintomatica, mentre la leucoplachia non omogenea può associarsi a lieve fastidio o ad un dolore localizzato.

DIAGNOSI

Nel Simposio tenutosi ad Uppsala (Svezia) nel 1994, sono state definite le linee guida necessarie per fare diagnosi di leucoplachia.

In base alle caratteristiche cliniche della lesione, è possibile formulare una diagnosi provvisoria, che poi diverrà definitiva dopo esame istologico. È stata proposta una *nuova classificazione* allo scopo di quantificare il rischio di degenerazione maligna in base all'istologia eseguita su prelievo biotico.

I parametri sono: **L (dimensioni)**, **C (aspetto clinico)**, **P (presenza di displasia)**.

La *diagnosi provvisoria* viene posta all'esame clinico, quando la lesione non può essere correlata a nessuna altra patologia che può manifestarsi con aspetto simile (parametri **L** e **C**).

La *diagnosi definitiva* consiste nel distinguere le forme sostenute da potenziali fattori eziologici, così da predisporre l'eliminazione. In caso di lesione persistente viene effettuato un'esame istologico (parametro **P**).

L = Dimensione

1. <2 cm.
2. Tra 2 e 4
3. >4 cm.

C = Aspetto clinico

- 1= Omogenea;
- 2 = Non omogenea;
- X = Non specificato.

P = presenza di displasia

- ✓ 1. Assente
- ✓ 2. Lieve
- ✓ 3. Moderata.
- ✓ 4. Grave.
- ✓ X = non specificato

STAGING:

- 1: Qualsiasi L, C1, P1 e P2 (*rischio di degenerazione lieve*).
- 2: Qualsiasi L, C2, P1 e P2 (*rischio di degenerazione moderato*).
- 3: Qualsiasi L, qualsiasi C, P3 e P4 (*rischio di degenerazione elevato*).

Alcuni Autori ritengono che una classificazione deve tenere conto anche del *sito della lesione* (**Parametro S**). Si è così giunti alla nuova classificazione, proposta da Van der Waal (1997), in cui si aggiunge, alla precedente, il parametro S:

- ✓ S1: in tutto il cavo orale, eccetto il pavimento e la lingua
- ✓ S2: pavimento e lingua.
- ✓ Sx: non specificato.

STAGING:

- Stadio 1: Qualsiasi L, S1, C1, P1 e P2.
Stadio 2: Qualsiasi L, S1, C2, P1 e P2, oppure qualsiasi L, S2, C1, P1 e P2.
Stadio 3: Qualsiasi L, S2, C2, P1 e P2.
Stadio 4: Qualsiasi L, qualsiasi S, qualsiasi C, P3 e P4.

Quindi, solo l'indagine istopatologica ci consente di orientarci definitivamente verso un piano di trattamento adeguato.

Diagnosi differenziale

Il primo passo nella diagnosi differenziale di una macchia bianca della mucosa orale è stabilire se la lesione può venire rimossa mediante una garza o un abbassalingua.

Se asportabile allo sfregamento (pseudomembrana, colonia micotica o residui alimentari):

- *Materia Alba* (residui di cibo).
- **Candidosi pseudomembranosa**.
- Residui fibrinosi (da ulcere).

Se la lesione è bilaterale, non asportabile: vanno inclusi nella diagnosi differenziale:

- Condizioni ereditarie.
- Lesioni da **auto-morsicamento**.
- *Lichen planus*.

- *Lupus eritematoso.*

La contemporanea presenza di lesioni cutanee diffuse rafforza le due ultime ipotesi diagnostiche.

Se, poi, il paziente riferisce trauma cronico o uso di tabacco, vanno presi in considerazione l'ipercheratosi frizionale e le lesioni da tabacco.

Quindi, la **diagnosi differenziale della leucoplachia** comprende:

- Ipercheratosi frizionale.
- Candidosi (pseudomembranosa o iperplastica).
- Lichen planus (nella sua forma dendritica o a placca); in questo caso, la diagnosi differenziale non può più essere solamente clinica: è necessario anche l'esame istopatologico (infiltrato linfocitario a banda nel lichen).
- Altre condizioni:
 - Locali:
 - Ipercheratosi del palato (reverse smoking)
 - *Hairy leukoplakia.*
 - Sistemiche:
 - *LES*
 - Deficit vitaminici
 - Disfunzione ormonali
- Può entrare in diagnosi differenziale con la leucoplachia della lingua:
 - *Hairy leukoplakia*
 - *Glossite migrante benigna*

Poiché, nella pratica, non è sempre facile porre diagnosi differenziale tra la leucoplachia e le altre comuni lesioni bianche, è opportuno attendere 2 settimane circa per la guarigione; dopo la rimozione dei possibili fattori causali, in caso di mancata guarigione, è necessario ricorrere alla biopsia.

Biopsia

Se la lesione non può essere asportata, non è clinicamente diagnosticabile, può essere indicata, genericamente, come **leucoplachia idiopatica** ed è necessario sottoporre la lesione a biopsia. I caratteri clinici non sono affidabili e qualsiasi lesione deve essere sottoposta a biopsia ed a esame istologico per escludere la presenza di aree di degenerazione maligna. L'*indagine istologica* deve essere compiuta su campione biotico, prelevato, possibilmente, includendo le aree clinicamente più sospette (dove potrebbe esserci la maggiore possibilità di trasformazione maligna) ed ai margini della lesione (comprendente parte di tessuto sano).

Per localizzare le zone del prelievo, il metodo più diffuso è quello che utilizza i **coloranti vitali**, quali il *blu di toluidina* o la *soluzione iodata di Lugol*.

La colorazione vitale con blu di toluidina può essere utilizzata per identificare le zone con intensa attività replicativa. Il probabile meccanismo è **l'affinità o il legame del blu di toluidina con gli acidi nucleici cellulari e con i mucopolisaccaridi solfati**, entrambi selettivamente alti nell'epitelio orale displastico e maligno rispetto al normale epitelio e alle lesioni benigne. Inoltre, il colorante, **si lega alle membrane mitocondriali cariche negativamente**, che sono più forti nelle cellule epiteliali displastiche e maligne rispetto al tessuto normale.

Questa tecnica prevede l'utilizzo di una soluzione acquosa all'1% di blu di toluidina (**tecnica di Mashberg**):

- Preparare il cavo orale del paziente con uno sciacquo di acido acetico all'1% per 1 minuto.
- Si asciuga, con una garza, l'area interessata.
- Si eseguono piccole tocature sulla lesione con un batuffolo di cotone imbevuto di blu di toluidina.
- Secondo sciacquo con acido acetico all'1% per un minuto.
- Si rileva l'entità della colorazione.

Le zone più scure dovrebbero indicare una maggiore proliferazione cellulare e, quindi, indicare le aree in cui è opportuno effettuare la biopsia.

In presenza di lesione di estensione limitata (lesione < 6 mm), va preferita la **biopsia escissionale** con asportazione completa della lesione. In presenza di quadri estesi, non asportabili in *toto*, si esegue una **biopsia incisionale** (lesione > 6 mm), che può essere:

1. **Semplice**: quando si limita ad un frammento.
2. **Multiplo (mappatura)**: quando vengono prelevati più frammenti in punti diversi della lesione, comprendendo nel prelievo, le zone a rischio di degenerazione.

Carlo Paderni
Roberta Saccone

Bibliografia:

- **F. Montagna, Giuseppe Ferronato, F. Martinelli:** "*Patologia orale orientata per problemi: diagnosi differenziale e terapia*". A.N.D.I. edizioni Promoass.

- **Roderick A. Cawson, Andrew W. Barrett, John M. Wright, William H. Binnie:** “*Patologia orale*”; Delfino editore.
- **Giuseppe Ficarra:** “Manuale di patologia e medicina orale”