Leucoedema: una revisión de la literatura

Viñals Iglesias H*

RESUMEN

El leucoedema es una entidad de naturaleza benigna, que clinicamente se describe como un blanqueamiento difuso y opalino de la mucosa oral que le confiere un aspecto aterciopelado, generalmente bilateral, simétrico y de carácter crónico. Es más frecuente en negros americanos, aunque la prevalencia descrita en cada estudio es controvertida, al igual que su patogenia. Histologicamente se caracteriza por una hiperparaqueratosis, una acantosis con hiperplasia epitelial, espongiosis, edema intracelular y papilomatosis; no se observan alteraciones malignas o premalignas ni en el epitelio ni en el tejido conectivo. Deberemos diferenciar esta entidad del resto de lesiones blancas orales. No se recomienda tratamiento alguno, excepto el evitar aquellos irritantes locales que puedan favorecer su aparición.

Palabras Clave: leucoedema, mucosa oral.

SUMMARY

Leukoedema is a benign entity. This alteration is withish,diffuse and opalescent , usually bilateral, symmetrical and chronic, that gives to the oral mucosa a velvety aspect. Leukoedema has a definite predilection in black Americans, but there is a controversie abuot the prevalence rates and about the pathogenesis reported in different studies. Histologically there is a hiperparakeratosis, an acanthosys with epithelial hypesplasia, papillomatosis, spongiosis and a intracellular edema of the malpighian layer. The subepithelial changes are not evident. Differential diagnosis distinguishes leukoedema from other white oral lesions. It is not recommended any treatment, except to evitate the local irritations because they have been suggested as a becoming agents.

Key Words: Leukoedema, oral mucosa.

Aceptado para publicación: Marzo 1999.

* Profesora Asociada de Medicina Bucal. Facultad de Odontlogía. Universidad de Barcelona. Médico odontoestomatólogo.Centro de atención primaria La Mina. Sant Adriá de Besós.

Viñals Iglesias H. Leucoedema: una revisión de la literatura. *Av Odontoestomatol* 2000; 16: 161-169.

INTRODUCCIÓN

En 1953 Sandstead y Lowe (1) sugirieron el nombre de Leucoedema (L) para una lesión que clínicamente describieron como "una entidad que podía variar desde una sutil opalescencia hasta una rugosidad blanco-grisácea de la mucosa oral".

Algunos autores (2) la califican como "una variante de la mucosa bucal normal" que usualmente constituye un hallazgo incidental en las mucosas de los humanos. El L se presenta como una película blanco-grisácea y opalina que engrosa esta mucosa. Pindborg (3) señala el carácter crónico de la lesión y explica que su aspecto es como si se le hubiera colgado un fino velo a la superficie lisa de la mucosa oral.

El L se diagnostica poco porque clínicamente pasa desapercibido o porque se desconoce.

En el presente artículo se revisa la literatura sobre el tema.

EPIDEMIOLOGÍA

Actualmente se cree que el L afecta a ambos sexos por igual (4,5,6), aunque estudios previos apuntaban una mayor afectación de los varones (7); parece ser dos veces más frecuente en la raza negra que en la raza blanca (1,2,8-11), sobretodo en negros americanos (12); ello puede ser debido a que el relieve de un epitelio blanquecino engrosado sobre un fondo pigmentado haga más evidente el L y se diagnostique más (13). Observamos -sin embargo- una discordancia en la frecuencia de aparición de la lesión al considerar a países como Suecia (14), donde la población negra es minoritaria y la prevalencia descrita es muy alta, del 60%; ello podría ser debido a una supraestimación de los datos debido a factores como el criterio empleado por cada autor (clínico o clínico-histológico), el país considerado, el grupo étnico valorado y los hábitos entre otros (Tabla 1).

Por muchos años se pensó que el L afectaba sólo a adultos, hasta que Martin y Crump hallaron estas lesiones en niños, en jóvenes (12) e incluso en neonatos negros (15).

Posteriormente, Aloi et al. (16) también describieron un caso en una joven blanca. Se cree que el L puede aparecer a cualquier edad, tiene una evolución crónica, permaneciendo invariable o empeorando con el tiempo (17). Un estudio longitudinal realizado en un período de 5,5 años reveló que el L era más prevalente entre adultos negros de 40 a 45 años (18).

ETIOLOGÍA. PATOGENIA

Como sugiere Martin (12), el L puede ser un transtorno benigno, resultado de repetidos insultos subclínicos, debidos a cierta irritación local de caracter leve; el número de células epiteliales afectadas depende del tipo, de la severidad del irritante y de la duración de su efecto. Durocher et al.(19) por la elevada prevalencia de la lesión sugieren la posibilidad de que el L se trate de una variante de la normalidad. Asumiendo ambas opiniones Monteil et al. (20) proponen la existencia de dos formas de L, una idiopática o constitucional y la otra secundaria a una irritación crónica. Consideramos los distintos factores que pueden implicarse su aparición :

AUTOR	POBLACIÓN	AÑO	PREVALENCIA
Sandstead & Lowe (1)	pac.neuropsiquiátricos blancos/negros. Tennessee, USA	1953	43% / 90%
Pindborg JJ et al. (44)	Luknow, India	1965	1.66%
Pindborg JJ et al. (45)	Bombay, India	1965	0.96%
Pindborg JJ et al. (24)	Papúes y hab. de Nueva Guinea	1968	del 2.4% al 16.9%
Hammer JE et al (31)	Indios Aymara y Quechu, Bolivia	1969	76%
Hamner JE et al.(26)	4 estados de la India	1971	0.11%
Durocher RT et al. (19)	Ginebra, Suiza	1972	93%
Borghelli et al. (30)	Masticadores de coca. Jujuy, Argentina	1973	5%
Borghelli et al. (32)	Masticadores de coca/ no masticadores Humahuaca, Argentina	1975	61.3% / 9.2%
Van Wyk CW (7)	Cabo Peninsular, Sudáfrica	1977	24.4%
Axell T et al. (14)	fumadores de areas urbanas, suburbanas y rurales, Suecia	1981	60%
Mani NJ (23)	India	1984	4.3%
Reichart PA et al. (22)	Thailandia	1987	12.4%
Macigo GF et al (46)	Kenya	1995	26%
Reichart PA et al. (47)	Berlín, Alemania	1996	8,3%
Andersson G et al. (25)	varones blancos, areas urbanas y suburbanas, Suecia	1997	67%

Tabla 1.

1) Tabaco, cannabis, coca, betel:

Los primeros en describir el L (1) no encontraron ninguna correlación entre éste y el consumo de tabaco o cualquier otro posible factor etiológico. Estudios posteriores lo han relacionado claramente con el hábito de fumar tabaco (3,14,21-26) constatando también que la cesación del mismo disminuye la incidencia de L con una relación directa causa-efecto (27). El L es también un hallazgo clínico observado en la mucosa oral de los masticadores de tabaco (22,28,29), hojas de coca y de betel (4,24,26,30-32) y en la de los fumadores de cannabis (33). La ubicación del L en los masticadores, coincide con las áreas de la boca en las que permanece el tabaco tras ser masticado y existe una correspondencia entre los hallazgos clínicos e histológicos, si bien estos cambios en la mucosa son generalmente discretos (30,32). Los Papúes y los habitantes de Nueva Guinea (24) fuman un tabaco importado envuelto en papel de periódico, al que llaman "sticks" y en ellos se ha demostrado una estrecha relación con la presencia de L. En un estudio sueco (14) se muestra que el L es más prevalente entre los fumadores de cigarrillos respecto a los consumidores de tabaco no fumado. Otro estudio del mismo país (25) muestra que la prevalencia de L aumenta al incrementarse el consumo de cigarrillos diarios, pero es independiente de la nicotina y el alquitrán producido en su combustión.

FACTORES ETIOPATOGÉNICOS

1. Fumadores de tabaco, cannabis; masticadores de tabaco, coca o betel.
2. Irritantes químicos
3. Irritantes físicos
4. Inmunosupresión
5. Herencia
6. Acción bacteriana
7. Interacciones electroquímicas
8. Alteraciones psíquica, estrés

Tabla 2

2) Irritantes químicos:

El L se parece macroscopicamente a la coagulopatía química del epitelio superficial debida al uso habitual de ciertos dentífricos y colutorios con alcohol concentrado, en el cual aparece un tejido oral blanco-grisáceo, que se muda y se desprende, apareciendo un tejido normal de base (34,35). Las lesiones por cáusticos en la mucosa oral (36) pueden producir una imagen histopatológica de L severo. La ingesta diaria de comidas muy especiadas también podría actuar en la patogenia de las lesiones (6,31,37)

3) Irritantes físicos:

Los procesos irritativos mecánicos, como por ejemplo, las callosidades de succión de los recién nacidos, pueden dar lugar a formas de L pasajero (38). Otros autores lo relacionan con con patrones de masticación anormal (10) o con tics de succión en personas ancianas (11). El L también puede observarse a nivel oclusal apareciendo -de forma coincidente con la línea alba- un pliegue blanquecino, blando, estrecho y ligeramente sobrelevado en la mucosa yugal (9,11). La acentuación de los tejidos en los bordes laterales de la lengua por las huellas de los dientes subyacentes, pudiera tratarse de un L resultante de las fuerzas físicas en estas regiones (6,11).

4) Inmunosupresión:

La pseudo-leucoplasia vellosa es definida por algunos autores como una lesión presente en algunos pacientes inmunodeprimidos, que remeda clínica e histologicamente a la leucoplasia vellosa, pero sin la asociación al virus de Ebstein-Barr. Este tipo de lesiones pueden corresponder, al menos en algunos casos, al L (39).

5) Herencia:

Para algunos autores (6) no es posible establecer una relación directa en la presentación de L entre hermanos. En cambio Zegarelli y también otros autores (9,11) creen que pudiera tratarse de una entidad hereditaria, debida a un defecto de maduración del epitelio escamoso, en forma de una ligera displasia familiar sin importancia patológica. El L también puede hallarse como una manifestación oral en raros desórdenes cutáneos como es el caso de la forma maligna de la acantosis nígricans del adulto (3)

6) Acción bacteriana:

Derivada de la mala higiene bucal (1,5,6,12).

7) Interacciones electroquímicas, galvanismo (5,10).

8) Alteraciones psíquicas, estrés: hipótesis sostenida por Sandstead y Lowe (1) y corroborada posteriormente (5). Delaire et al. (40) observaron que el L se exageraba en períodos de estrés profesional, manteniéndose de forma discreta en períodos de relajación.

Estudios longitudinales han revelado que el L no está relacionado ni con la maloclusión, ni con la sífilis, ni con factores nutricionales distintos a las comidas con alto contenido en especies, ni con una mayor prevalencia entre hermanos gemelos (6,12,37).

ASPECTO CLÍNICO

El L es una lesión de la mucosa oral blanquecina o gris-blanquecina, difusa, lisa y opalina, con una textura aterciopelada, en general bilateral y simétrica, sin caracter de delimitación y en ocasiones con aspecto plegado (6,11,17,20). Monteil et al. (20) describen tres formas clínicas que califican de ligera, moderada y severa:

a) La *forma ligera* es relativamente frecuente y se presenta como un film opalescente, generalmente simétrico, donde el espesor de la mucosa está aumentado y no se transparenta el lecho capilar subepitelial (17,20,24). Muchos autores enfatizan en la necesidad de una buena iluminación para su visualización (1,6,19,20). El aspecto esponjoso de la lesión desaparece al distender los tejidos (20) y no lo hace al frotar con suavidad con una gasa o con un abatelenguas (10); sólo en ocasiones puede desprenderse con el raspado, pero pronto reaparece (3). Esta forma es la de fácil observación en negros.

b) La *forma moderada* se caracteriza por una superficie granulosa blanco-grisácea, que a diferencia de la anterior, no desaparece al distender los tejidos, ya que las alteraciones son más profundas. Martin JL y cols (6), consideran que la mayoría de casos de L pertenecen a esta forma media o moderada, en cambio Monteil RA y cols (20) consideran las formas ligeras como las más prevalentes.

c) La *forma severa* es relativamente rara y se presenta en forma de placas opalinas, edematosas y de aspecto esponjoso. Su superficie es irregular, formando arrugas, pliegues blanquecinos y áreas erosivas y escamosas, con depresiones correspondientes a las inprontas dentales. Las lesiones sólo son bilaterales y a menudo se afecta la mucosa de los labios y de la lengua. En ocasiones el paciente consulta por el desprendimiento de las placas descamadas de células leucoedematosas.

El L es una lesión de evolución lenta, que puede presentar fases alternas y discontinuas de remisión y reagudización (5,16). A parte de las eventuales quejas por la descamación, no hay síntomas asociados y -en realidad- la mayoría de pacientes no se dan cuenta de su presencia al ser indoloro (11). Si la descamación es importante, puede existir una ligera y pasajera sensibilidad en la zona (9).

Normalmente afecta a la mucosa yugal -a la altura de las arcadas alveolo-dentarias-(1,40), pero cualquiera o todos los tejidos periféricos blandos de la boca pueden presentarlo (9,11,20,30). No se aprecian linfadenopatías regionales (5) y las mucosas nasal, vaginal y rectal, así como el pelo y las uñas están preservados (16). Se cree que la intensidad clínica del L es proporcional al grado de pigmentación melánica (6).

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Son fiables para el diagnóstico la biopsia y el posterior estudio anatomo-patológico, si bien al ser la lesión de caracter benigno no se precisa su realización de forma sistemática (20).

Algunos autores emplean como ayuda en el diagnóstico la citología del raspado de las lesiones. Para la observación de los tejidos biópsicos o las células raspadas, se utiliza el microscopio óptico. El uso del microscopio electrónico o la histoquimia se orientan a investigaciones específicas de la lesión (41). Los exámenes hematológicos, la serología luética o los cultivos para cándida no son de utilidad para el diagnóstico, ya que no presentan ninguna alteración significativa (5).

HISTOLOGÍA

Al microscopio óptico la lesión se caracteriza por una cubierta incompleta de células paraqueratósicas en el epitelio superficial (5,12,26,32,42). El L fué estudiado con microscopio óptico y electrónico por Van Wyck y cols (41) quienes mostraron que en el citoplasma de todas las

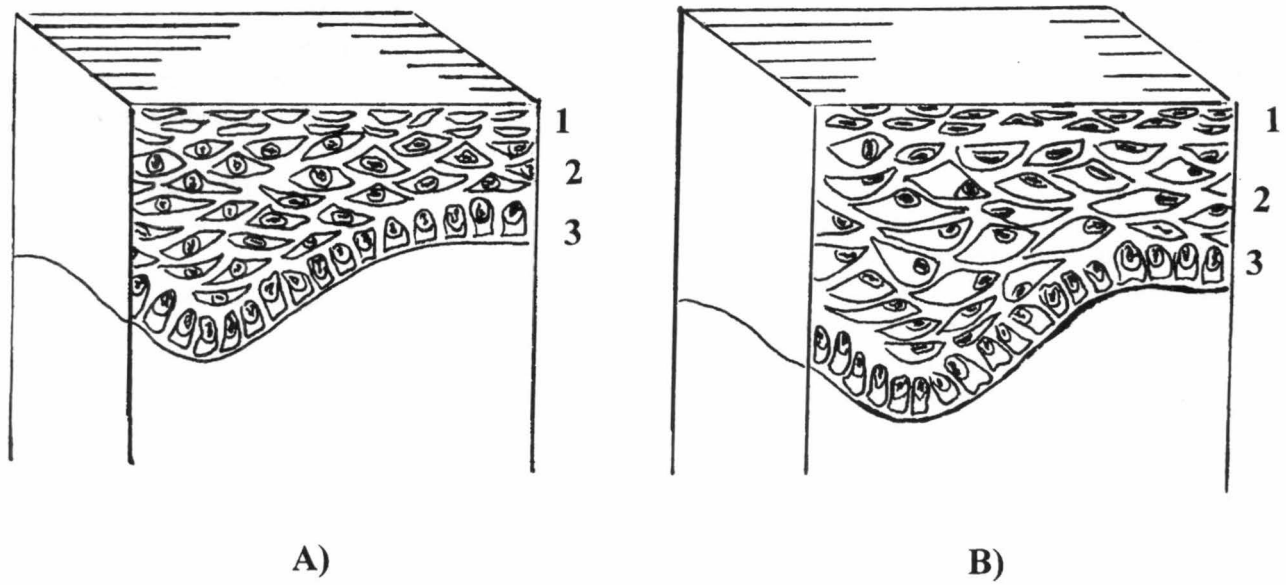

Figura 1: *A) Esquema histológico d euna mucosa normal: 1) Células queratinizadas; 2) Células epiteliales; 3) Células basales; B) Esquema histológico de una mucosa con leucoedema: 1) Hiperparaqueratosis; 2) Acontosis en el epitelio; 3) Células basales.*

células epiteliales superficiales se observaban unas estructuras granulares formadas por una agregación de ribosomas, masas densas a los electrones, redes de material electrodenso con o sin un core central denso y cuerpos sólidos con alguna cavidad central; los estudios histoquímicos y con extracción de RNA mostraron que probablemente estas masas correspondían en su mayoría a formas anormales de gránulos de queratohialina y ribosomas; estas estructuras sólo se observan en el L y no en el epitelio mucoso normal.

El epitelio del L es acantósico debido a una hiperplasia epitelial y a un edema intracelular de las células espinosas que predomina en los estratos más superficiales (26,17). Estas células edematosas o leucoedematosas presentan formas poliédricas irregulares, con diámetros que pueden oscilar entre 18 y 60 μm.; la vacuolización citoplasmática y también la espongiosis son rasgos característicos; según Martin (12) el edema intracelular puede ser el resultado de la alteración de la membrana semipermeable de las células epiteliales que permite la absorción de cantidades anormales de fluído extracelular; una hipofunción o malfunción del metabolismo celular da lugar a una degeneració hidrópica celular y a una eventual espongiosis del estrato espinoso. La espongiosis y la balonización celular son las responsables de la característica apariencia opaca y edematosa del L (26). Hay una amplia variación en los tamaños nucleares y en el contenido de material cromatínico de las células epiteliales, que puede estar condensado de forma irregular, en posición excéntrica o ausente por completo. La persistencia de material nuclear en células grandes, poco adherentes y citoplasma claro en el epitelio superficial es común en la mucosa de revestimiento, de modo que se la considera normal siempre que no sea excesiva. Cuando lo es, imparte a la mucosa oral este blanqueamiento difuso y opaco propio del L (42). Es importante considerar que no se evidencia en el epitelio ningún incremento en las mitosis, ni disqueratosis, ni atipias, ni ningún rasgo típico de lesión cancerosa (1,12,26,32).

La tinción con PAS revela una abundante cantidad de material PAS+ superficialmente, por la presencia de células paraqueratósicas. La zona epitelial con vacuolización citoplasmática, se tiñe debilmente (5,16,26). La histoquimia muestra la ausencia de gluógeno en estas células edematosas (17).

Los brotes epiteliales interpapilares son de profundidad variable, no observándose alteraciones ni en la capa germinativa ni inflamación en la lámina propia (2,4,5,9-12,16,26,32,34) (Figura 1).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Deberemos diferenciar el L con el aspecto clínico de:

1. *Alteraciones hereditarias o congénitas de las mucosas* (2,10,12,13,20,43):

a) Nevo blanco esponjoso: Se presenta tras el nacimiento o en la 1ª infancia, y a diferencia del L es de herencia autosómica dominante, permaneciendo invariable a lo largo de la vida. El nevo no presenta el aspecto aterciopelado del L, sino que ofrece una imagen más esponjosa con pliegues y surcos profundos. En algunos casos el nevo puede afectar a otras mucosas tales como la rectal, vaginal, nasal o esofágica, mientras que el L sólo afecta a la mucosa oral. La diferenciación con el L es clínica, ya que histologicamente no hay diferencias sustanciales entre ambas lesiones.

b) Enfermedad de Darier: Es una entidad rara, autosómica dominante, que cursa con lesiones intrabucales queratósicas y papulosas, y en casos severos afecta a la piel. Estas características junto a su histología peculiar la diferencian del L.

c) Paquioniquia congénita: Se presenta en la 2ª infancia con placas blancas en la mucosa yugal; las lesiones ungeales, la queratosis palmo-plantar y las lesiones corneales, entre otras, asociadas a esta entidad, ayudan al diagnóstico diferencial con el L.

d) Disqueratosis intraepitelial benigna hereditaria: Es una genodermatosis rara, autosómica dominante, que cursa con placas de aspecto gelatinoso en la conjuntiva. En los casos más notables de pliegues o arrugas poco elevadas, simula estrechamente al L y para algún autor puede ser muy difícil diferenciarlos(9)

2. *Otras lesiones blancas adquiridas* (3,9,10,12,16): se diferencian del L por presentar un mayor engrosamiento del epitelio, persistir al distender la mucosa y por las características microscópicas específicas en cada una de ellas.

a) Leucoplasia: En el L no hay pérdida de la plegabilidad o flexibilidad de los tejidos que lo rodean y los tejidos afectos presentan un estado edematoso, a diferencia de la leucoplasia, de la que también se diferencia a nivel histológico.

b) Liquen plano: La imagen clínica arboriforme o anular lo diferencia claramente del L, además las áreas con L pueden desaparecer al estirar el tejido, mientras que en elliquen al estirar, las lesiones se hacen más evidentes. El liquen puede comprometer también a la piel y su histología es diferenciable del L.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

1. Alteraciones hereditarias y congénitas de la mucosa:

a. Nevo blanco esponjoso
b. Enfermedad de Darier
c. Paquioniqia congénita
d. Disqueratosis intraepitelial benigna hereditaria
e. Displasia familiar

2. Otras lesiones blancas adquiridas:

a. Leucoplasia
b. Liquen plano
c. Morsicatio oris
d. Hiperqueratosis
e. Papilomatosis oral florida

Tabla 3

c) Morsicatio oris: en ella encontramos erosiones superficiales que se alternan con deflecamientos blancos, mientras que las áreas con L son usualmente lisas y de una coloración gris blanquecina. Se distingue del L principalmente por la anamnesis y por el aspecto histológico del epitelio fragmentado e irregular, recubierto por un acúmulo bacteriano, presentando además en el corion un infiltrado inflamatorio.

TRATAMIENTO

No se recomienda ningún tratamiento, puesto que el L carece de importancia patológica (9,11), a lo sumo se deberán evitar aquellos irritantes locales que favorecen su aparición (4).

Se cree que el L no maligniza, al no presentar predisposi-

ción al desarrollo de una leucoplasia (10,12). Es importante conocer el transtorno, para evitar una intervención innecesaria.

Algunos autores (5,16) proponen tratamientos antiedematosos locales con tiomucase,α-quimotripsina o ácido tretinoico al 0.05% así como el evitar el estrés y la psicoterapia.

Las formas de pseudo-leucoplasia vellosa pueden tratarse con retinoides tópicos y amoxicilina dando como resultado la completa remisión de la entidad.

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Roger A. Monteil, de la Universidad de Nice (Francia), por su ayuda en la realización de este artículo.

CORRESPONDENCIA

Dra. Helena Viñals Iglesias
Roger de Flor, nº 168-70, At. 2ª
08013 Barcelona

BIBLIOGRAFÍA

1. Sandstead HR, Lowe JW. Leukoedema and ketarosis in relation to leukoplakia of buccal mucosa in man. J Nat Cancer Inst 1953; 14:423-38.

2. Cawson RA, Binnie WH, Eveson JW. Color Atlas of oral disease. Clinical and pathologic correlations 2ª ed. Mosby Year Book Europe-Limited, Wolfe Publishing, London 1994; 1.16.

3. Pindborg JJ. Atlas of diseases of the oral mucosa. Copenhagen: Munksgaard, 1992: 208,218,270.

4. Bascones A, Llanes F. Medicina Bucal. Ediciones Avances, Madrid 1991:244,110,51.

5. Faccioli G, Bedeschi G, Confente G, Fabbri G. Leucoedema della mucosa orale in tema di "mucositi bianche". Dent Cadmos, 1988; 56 (11): 72-6, 79-80.

6. Martin JL, Crump EP. Leukoedema of the buccal mucosa in negro children and youth. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1972; 34:49-58.

7. Van Wyk CW. Oral health status of institutionalized elderly Cape Coloreds from the Cape Peninsula of South Africa. Community Dent Oral Epidemiol 1977;5:179-84.

8. Gorlin RJ, Goldman HM. Thoma, Patología Oral. Barcelona: Editorial Salvat, 1973:896.

9. Zegarelli EV, Kutsner AH, Hyman GA. Diagnóstico en Petología Oral. Salvat editores s.a. 2ª ed. Barcelona, 1982: 290-1.

10. Regezzi JA, Sciubba JJ. Patología Bucal. Interamericana McGraw-Hill. México 1991.

11. De Lucas Tomás M. Medicina Oral. Salvat editores s.a . Barcelona, 1988: 85-6.

12. Martin JL. Leukoedema: a review of the literature. J Natl Med Assoc, 1992; 84 (11): 938-40.

13. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg IM, Austen KF. Dermatología en Medicina Interna. Panamericana, 2ª ed., vol. II,Buenos Aires, 1980; p:900.

14. Axell T, Henricsson V. Leokoedema, an epidemiological study with special reference to the influence of tobacco habits. Community Dent Oral Epidemiol 1981; 9:142-6.

15. Friend GW, Harris EF, Mincer HH et al. Oral anomalies in the neonate, by race and gender, in a urban setting. Pediatr Dent 1990; 12 (3):157-61.

16. Aloi FG, Colonna SM, Appino A, Amasio M. Leucoedema della mucosa orale. Minerva Stomatol, 1987; 36(5): 343-6.

17. Pons JL. Le Leucoedeme: Etude cytologique sur 30 cas. Thèse n1 42.57.83.49. Dec 1983. Université de Nice. Faculté de Chirurgie dentaire.

18. Martin JL. Epidemiology of leukoedema in the Negro. Jour Oral Med 1973; 28:41-4.

19. Durocher RT, Thalman R, Fiore-Donno G. Leukoedema of the oral mucosa. J Am Dent Assoc 1972; 85:1105-9.

20. Monteil RA, Pons JL. Le leucoedème. L´information dentaire, 1986; 68(6):381-3.

21. Yach D, Townshend GS. Smoking and health in South Africa. S Afr Med J, 1988; 73 (7): 391-9.

22. Reichart PA, Mohr U, Srisuwan S et al. Precancer and other oral mucosal lesion related to chewing, smoking and drinking habits in Thailand. Community Dent Oral Epidemiol, 1987; 15 (3): 152-60.

23. Mani NJ. Tobacco smoking and associated oral lesions. Ann Dent 1984; 4 (1): 6-14.

24. Pindborg JJ, Barmes DE, Roed-Petersen B. Epidemiology and histology of oral leukoplakia and leukoedema among Papuans and New Guineans. Cancer, 1968; 22: 379-84.

25. Andersson G, Vala EK, Curvall M. The influence of cigarette consumption and smoking machine yields of tar and nicotine uptake and oral mucosal lesions in smokers, J Oral Pathol Med 1997; 26:117-23.

26. Hamner JE, Metha FS, Pindborg JJ, Daftary DK. An epdemiologic and histopathologic study of leukoedema among 50.915 rural Indians villagers. Oral Surg, july 1971; 32 (1): 58-65.

27. Gupta PC, Murti PR, Bhonsle RB, Pindborg JJ. Effect of cessation or tobacco use on the incidence of oral mucosal lesions in a 10-yr follow-up study of 12,212 users. Oral Dis, 1995; 1(1):54-8.

28. Andersson G, Bjornberg G, Curvall M. Oral mucosal changes and nicotine disposition in users of Swedish smokeless tobacco products: a comparative study. J Oral Pathol Med, 1994; 23(4):161-7.

29. Axell T, Andersson G, Larsson A. Oral mucosal findings associated with chewing tobacco in Sweden: a clinical and histological study. J Dent Assoc S Afr, 1992; 47 (5): 194-6.

30. Borghelli RF, Stirparo MA, Andrade JH, Centofanti MH, Barros RE. Lesiones de la mucosa bucal por el uso de hojas de coca (Erythoxylon coca) en el grupo de varones de 20 años de la provincia de Jujuy (Argentina). Revista de la Asociación Odontológica, 1973; 61:250-4.

31. Hammer JE, Villegas OL. The effect of coca leaf chewingon the buccal mucosa of Aymara and Quechu Indians in Bolivia. Oral Surg 1969;28:287-95.

32. Borghelli RF, Stirparo M, Andrade J, Barros R et al. Leukoedema in addicts to coca leaves in Humahuaca, Argentina. Community Dent Oral Epidemiol 1975; 3:40-3.

33. Darling MR, Arendorf TM. Effects of cannabis smoking on oral soft tissues. Community Dent Oral Epidemiol, 1993; 21 (2): 78-81.

34. Zegarelli DJ, Silvers DN. Shedding oral mucosa. Cutis, 1994; 54(5): 323-6.

35. Baer PN, Archard HO. Factitial disease of the gingiva and bucal mucosa. NY State Dent J, 1974; 40:33-6.

36. Wolf C, Groh V, Pehamberger H. Oral leukoedema-sequela of an artifact. Hautarzt, 1986; 37 (7): 393-6.

37. Martin JL. Nutrition - a non factor in leukoedema. Ann Dent 1977; 36: 24-8.

38. Heyl T, Raubenheimer EJ. Sucking pads (sucking calluses) of the lips in neonates: a manifestation of transient leukoedema. Pediatr Dermatol, 1987; 4 (2):123-8.

39. Euvrard S, Kanitakis J, Pouteil-Noble C et al. Pseudo oral hairy leukoplakia in a renal allograft recipient. J Am Acad Dermatol, 1994; 30 (2 Pt 2): 300-3.

40. Delaire J, Mussini-Montpellier M, Barrière H, Billet J, Schmidt J. Le leucoedème de la muqueuse buccale. Rappels anatomo-cliniques. Quelques observations. Rev Stomatol, 1973; 74:81-96.

41. Van Wyck CW, Ambrosio SC, Van der Vyver PC. Abnormal keratohyalin-like forms in leukoedema. J Oral Pathol, 1984; 13:271-81.

42. Archard JA, Carlson KP, Stanley HR . Leukoedema of the human oral mucosa. Oral Surg,Oral Med Oral

Path 1968; 25:717-28.

43. Lynch MA, Brightman VJ, Greenberg MS. Medicina Bucal de Burket. Mc Graw-Hill Interamericana, 50 ed., México, 1996; pp:78-80.

44. Pindborg JJ, Chawta TN, Misra RK, Nagpoul RK, Gupta BK. Fibrosis and lichen planus in 10.000 Indians in Lucknow, Uttar Pradesh, India. I Dent Res, 1965; 44:615.

45. Pindborg JJ, Kalapessi HK, Kale SA, Singh B, Talyerkhan BN. Frequency of oral leukoplakias and related conditions among 10.000 Bombayites. J India Dent Assoc 1965; 37:228-9.

46. Macigo FG, Mwaniki DL, Guthua SW. Prevalence of oral mucosa lesions in a Kenyan population with special reference to oral leukoplakia. East Afr Med J,1995; 72(12):778-82.

47. Reichart PA, Kohn H. Prevalence of oral leukoplakia in 1000 Berliners. Oral Dis, 1996; 2:291-4.