

Papel de la histamina en el Liquen Plano Oral, Leucoplasia y en el Carcinoma Oral de Células Escamosas. Revisión sistemática.

Role of histamine in Oral Lichen Planus, Leukoplakia and in Squamous-Cell Oral Carcinoma. Systematic review.

A. Bertran-Faus*, C. Polis-Yanes**, B. González-Navarro***, E. Jané-Salas****, A. Estrugo Devesa*****, A. Mari-Roig*****, J. López-López*****.

RESUMEN

Introducción: Los queratinocitos presentes en las células epiteliales del cuerpo humano producen, de manera continuada, pequeñas cantidades de histamina que se mantienen en equilibrio en el epitelio oral. Cuando este equilibrio se ve alterado, se produce un aumento de histamina en el tejido oral pudiendo provocar lesiones.

Objetivo: En este trabajo de revisión se estudia la relación del exceso de histamina en el Liquen Plano Oral, la Leucoplasia oral y en el Carcinoma Oral de Células Escamosas.

Material y método: Búsqueda bibliográfica en la literatura de estudios caso control y retrospectivos acerca del papel de la histamina en el Liquen Plano Oral, la Leucoplasia Oral y el Carcinoma Oral de Células Escamosas.

Resultados: Se ha observado un aumento del número de mastocitos y de histamina en los tejidos orales con patología comparado con los tejidos sanos.

-
- * DDS. Licenciada en Odontología. Alumna del Máster en Medicina, Cirugía e Implantología Oral. Universidad de Barcelona. España..
- ** DDS. Licenciado en Odontología. Profesor del Máster en Medicina, Cirugía e Implantología Oral. Universidad de Barcelona. España
- *** PhD, DDS. Doctora en Odontología. Departamento de Odontoesotmoatología. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud (Odontología), Universidad de Barcelona // Oral Health and Masticatory System Group, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL, Bellvitge Institute of Biomedical Research), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España
- **** PhD, MD, DDS. Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Estomatología. Profesor agregado de Medicina Bucal. Coordinador académico del Máster en Medicina, Cirugía e Implantología Oral. Universidad de Barcelona. España. // Oral Health and Masticatory System Group, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL, Bellvitge Institute of Biomedical Research), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.
- ***** PhD, MD, DDS. Médico Especialista en Cirugía Oral y Maxilofacial. Jefe de Servicio de Cirugía Maxilofacial. Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España // Oral Health and Masticatory System Group, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL, Bellvitge Institute of Biomedical Research), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.
- ***** PhD, MD, DDS. Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Estomatología. Profesor lector de Medicina Bucal. Coordinador académico del Máster en Medicina, Cirugía e Implantología Oral. Universidad de Barcelona. España. // Oral Health and Masticatory System Group, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL, Bellvitge Institute of Biomedical Research), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.
- ***** PhD, MD, DDS. Departamento de Odontoesotmoatología. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud (Odontología), Universidad de Barcelona // Oral Health and Masticatory System Group, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL, Bellvitge Institute of Biomedical Research), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España // Director Facultativo y Responsable del Área Médico Quirúrgica del Hospital Odontológico Universidad de Barcelona (HOUB). L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.

Conclusión: Este aumento del número de mastocitos y de histamina en los tejidos orales con patología, provocan una desorganización en los precursores de la inflamación pudiendo así dañar el epitelio oral.

PALABRAS CLAVE: Histamina, Inmunología, Lesiones orales, Mastocitos, Queratinocitos.

ABSTRACT

Introduction: Keratinocytes present in the epithelial cells of the human body produced, continuously, small amounts of histamine that are kept in balance in the oral epithelium. When this balance is disturbed, there is an increase in histamine in the oral tissue and it can cause injuries.

Objective: In this review work we studied the relationship of excess histamine in Oral Lichen Planus, oral Leukoplakia and Oral Squamous Cell Carcinoma.

Material and Method: Bibliographic search of the literature of case control and retrospective studies about the role of histamine in Oral Lichen Planus, Oral Leukoplakia and Oral Squamous Cell Carcinoma.

Results: An increase in the number of mast cells and histamine has been observed in oral tissues with pathology compared to healthy tissues.

Conclusion: This increase in the number of mast cells and histamine in oral tissues with pathology can cause disorganization in the precursors of inflammation and thus can further damage the oral tissue.

KEY WORDS: Histamine, Immunology, Oral lesions, Mast cells, Keratinocytes.

Fecha de recepción: 13 septiembre 2020

Fecha de aceptación: 20 septiembre 2020

A. Bertran-Faus, C. Polis-Yanes, B. González-Navarro, E. Jané-Salas, A. Estrugo Devesa, A. Mari-Roig, J. López-López. *Papel de la histamina en el Liquen Plano Oral, Leucoplasia y en el Carcinoma Oral de Células Escamosas. Revisión sistemática.* *Avan Odonto.* 2021; 37 (4): 169-176.

INTRODUCCIÓN

La histamina, presente en las células del cuerpo humano, es un compuesto químico producido a partir de la descarboxilación de la histidina, la cual es un aminoácido presente en la dieta. Este proceso se realiza mediante la enzima Histidina Descarboxilasa (HDC).⁽¹⁾ La histamina actúa como modulador de la inflamación y de la respuesta inmune; además tiene función como neurotransmisor y neuromodulador participando en la regulación del sueño, la ingestión de alimentos y la memoria, entre otras funciones.^(2,3)

Estudios recientes han demostrado que hay dos complejos celulares que pueden producir y almacenar histamina. El primer grupo se denomina “células profesionales”, son los mastocitos y los basófilos, producen y almacenan grandes cantidades. La principal función de estas células es participar en los procesos inflamatorios, que en respuesta a una lesión liberan histamina, provocando vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular. En el segundo grupo, descritas como “células no profesionales”, destacan los

queratinocitos, estos producen y almacenan pequeñas cantidades de histamina.^(4,5)

La histamina realiza su función al unirse a proteínas que actúan de receptores específicos. Se han descrito cuatro subtipos; H1, H2, H3 y H4 los cuales se expresan diferencialmente en diversos tipos de células.⁽⁶⁾

Los receptores H1 (RH1) fueron los primeros receptores en ser estudiados. Se han encontrado principalmente en el músculo liso de los bronquios, vasos sanguíneos y linfáticos, vías urinarias, glándulas suprarrenales, células endoteliales vasculares y en los linfocitos. También se encuentran en el Sistema Nervioso Central (SNC). La estimulación de los RH1 aumenta la adhesión y quimiotaxis de los eosinófilos y los neutrófilos. También favorece la proliferación de las células T, células B y la producción de IgE. Así mismo, puede producir contracción del músculo liso bronquial, prurito, dolor, permeabilidad vascular, hipotensión, secreción de moco bronquial, cefalea, taquicardia y estimulación de los nervios aferentes de las vías respiratorias.⁽⁷⁾

Los receptores H2(RH2) están localizados principalmente en el estómago e intervienen en la secreción de ácido gástrico. También que se expresan en el SNC y a nivel periférico como en el músculo liso vascular y pulmonar, hepatocitos, las células endoteliales y epiteliales, los neutrófilos, eosinófilos, monocitos, células dendríticas y linfocitos. Entre otras funciones, puede inducir la relajación del músculo liso bronquial, vascular y uterino, y aumento de la permeabilidad vascular. En el sistema inmunitario, la estimulación de los RH2 reduce la activación, quimiotaxis y degranulación de los neutrófilos y eosinófilos. A la vez, inhibe la síntesis de anticuerpos en los linfocitos B, la proliferación de linfocitos T y la inmunidad celular.⁽⁸⁾

Los receptores H3(RH3) también llamados como "auto receptores" se encuentran en las neuronas del sistema nervioso central. También se han encontrado estos receptores en nervios periféricos. Son capaces de regular la liberación de histamina y se encuentran activos en ausencia de histamina. No se ha reportado una participación importante en el sistema inmunológico. Asimismo, actúa como inhibidor de la síntesis y liberación de la histamina y otros neurotransmisores.^(6,8,9)

Por último, los receptores H4 (RH⁴) han sido recientemente investigados y siguen en estudio. Estos se encuentran principalmente en células de origen hematopoyético (células dendríticas, mastocitos, eosinófilos, basófilos y células T). Tienen su principal función en el sistema inmune. Estos receptores muestran diferencias estructurales significativas respecto los receptores RH1 y RH2. Promueven la quimiotaxis de los mastocitos, eosinófilos y células dendríticas. También regulan la función de los linfocitos T.⁽¹⁰⁾

La histamina que producen los queratinocitos, es en pequeña cantidad y sólo es capaz de activar los receptores RH⁴. Los receptores RH1 y RH2 son activados cuando hay grandes cantidades de histamina producida por los mastocitos.⁽¹¹⁾

La histamina puede ser degradada por dos vías distintas; de manera intracelular mediante la vía histamina metil-transferasa (HMT), y de forma extracelular mediante la vía diamino oxidasa (DAO). El metabolismo de la histamina depende de su localización. La HMT es una enzima citosólica que metaboliza la histamina en el interior de las células e inactiva la histamina por medio de la metilación del anillo

imidazolico. Se encuentra principalmente en el tejido hepático. La segunda vía, la vía DAO, inactiva la histamina por oxidación, de manera extracelular, degradando el principal grupo amino de la histamina. Esta proteína se almacena en la membrana plasmática de las estructuras vesiculares. Se encuentra principalmente en la mucosa intestinal. Una vez metabolizada por cualquiera de las dos vías, los ácidos resultantes son eliminados por la orina.

Si no hay un correcto metabolismo de la histamina, se pueden ocasionar patologías relacionadas con elevadas concentraciones de histamina en sangre, asociadas a un déficit de DAO.⁽¹²⁾⁽¹³⁾ Si bien la función de los mastocitos y de la histamina en las reacciones alérgicas, anafilácticas y en el sistema inmunológico están muy bien documentadas, la etiopatogenia de un exceso de histamina está en debate.⁽¹⁴⁾

I.-El Liquen Plano Oral (LPO) es una enfermedad inflamatoria crónica, de origen inmunológico, caracterizada por un infiltrado de células T con apoptosis de las células basales y degeneración de la membrana basal (MB).^(11,15)

II.-Por otro lado, la leucoplasia oral se define como una lesión blanca de la mucosa discretamente elevada, bien delimitada, de 5 mm de diámetro o más, que no puede desprenderse por raspado y que no puede clasificarse como ninguna otra lesión.⁽¹⁶⁾ Es la lesión potencialmente maligna más frecuente de la mucosa bucal. Clínicamente se pueden diferenciar en homogéneas y no homogéneas. Histopatológicamente podemos encontrar presencia de hiperqueratosis. Se puede encontrar acompañada de dos situaciones; ausencia de displasia epitelial y displasia epitelial.^(17,18) Y sabemos que las lesiones con displasia tienen mayor potencial de malignización.⁽¹⁹⁾

III.-Por último, el carcinoma oral de células escamosas (COCE) es la neoplasia maligna más frecuente de la cavidad oral.⁽¹⁹⁾ Se ha documentado que el COCE puede desarrollarse a partir de afecciones inflamatorias orales crónicas preexistentes y de otros trastornos potencialmente malignos, como el liquen plano, la reacción liquenoide, la leucoplasia y la eritroplasia, entre otros.⁽²⁰⁾

La histamina regula una amplia variedad de procesos fisiológicos y patológicos que incluyen la neurotransmisión, reacciones alérgicas y respuestas inflamatorias a patógenos extraños. Además, la histamina influye en numerosos eventos asociados a la carcinogénesis; como la división celular, la proliferación y la apoptosis. Se ha descrito que las células

tumorales producen altas cantidades de histamina y tienen la capacidad de regular la proliferación celular a través de los receptores de la histamina.^(21,22)

El objetivo principal de este trabajo de revisión bibliográfica es analizar la relación de la histamina con el Liquen Plano Oral, la Leucoplasia Oral y el Carcinoma Oral de Células Escamosas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para la documentación bibliográfica se han realizado búsquedas sistemáticas en la base de datos PUBMED y utilizando como palabras clave: “*Oral lichen planus*” AND “*histamine*”, “*Oral leukoplakia*” AND “*histamine*” y “*Oral squamous cell carcinoma*” AND “*histamine*”.

Los criterios de inclusión fueron estudios observacionales caso- control o estudios de cohorte (estudios retrospectivos y prospectivos), en castellano e inglés, que estudiaran la relación de la histamina con los tejidos de la cavidad oral de los últimos 15 años. Se excluyeron aquellos artículos que no estaban relacionados con la presencia de histamina en la cavidad oral y que no fueran estudios en humanos.

Los artículos fueron seleccionados según el título y el resumen de cada artículo.

Esta revisión sistemática utilizó los estándares de referencia PRISMA (*Preferred Reporting terms for Systematic Review and Meta-Analyses*)⁽²³⁾. Se diseñó mediante un protocolo siguiendo el sistema PICO para contestar la siguiente pregunta ¿Cómo influye el exceso de histamina en las lesiones de Liquen Plano Oral, Leucoplasia y COCE? (P) Pacientes/Problema: Pacientes que presenten lesiones con LPO, Leucoplasia o COCE. (I) Intervención: Cómo influye la histamina en estas lesiones. (C) Control: Comparar estas lesiones con mucosa oral sana. (O) Resultado: Capacidad del exceso de histamina en el tejido oral para agravar o avanzar el estadio de las lesiones.

Para evaluar la calidad de los estudios añadidos en esta revisión se ha usado la escala Newcastle-Otawa Scale (NOS).⁽²⁴⁾ Consiste en responder a 8 preguntas y obteniendo una puntuación máxima de 9 puntos en la escala usada para casos y controles y una puntuación máxima de 13 en la escala usada para estudios de cohorte. Las 8 preguntas están divididas en 3 bloques; I- La selección del paciente, evalúan

si es adecuada la definición del caso, la representatividad de los casos, selección de los controles y la definición de los controles, II- La comparabilidad de los casos y controles, III- La exposición, mismo método de verificación para casos y controles y la tasa de no respuesta.

RESULTADOS

Al buscar en PUBMED “*Oral lichen planus*” AND “*Histamine*” se identificaron un total de 12 artículos, al excluir que fueran relacionados con animales, repetidos y los que no eran relacionados con la histamina fueron un total de 5. Se leyeron los títulos y resúmenes de los 5 artículos restantes, siendo de interés 3 artículos. Al realizar la búsqueda sobre “*Leukoplakia*” AND “*Histamine*” surgieron un total de 3 artículos, que tras leer el resumen de cada uno fue de interés 1 artículo. Por último, al realizar la búsqueda de “*Oral squamous cell carcinoma*” AND “*Histamine*” la búsqueda total fue de 11 artículos al incluir que fueran estudios en humanos, se excluyeron aquellos que no estuvieran en inglés o castellano siendo así 5. Se leyeron los títulos y resúmenes de cada uno siendo útiles 2 para realizar este trabajo (Figura 1). Este trabajo cumple con 20 de los 27 requisitos de PRISMA.⁽²³⁾

Las características de los 6 artículos están resumidas en la Tabla 1.

El control de calidad de los artículos usando la escala Newcastle-Otawa Scale (NOS) están resumidos en la Tabla 2.

De los 6 trabajos incluidos para realizar la revisión, cinco de ellos^(11,14,16,19,25) son estudios de casos y controles en los que han realizado biopsias en pacientes con la patología (Liquen Plano Oral, Leucoplasia o Carcinoma Oral de Células Escamosas), comparando los resultados con biopsias en pacientes sanos. Se han realizado un total de 51 biopsias en pacientes sanos de entre 12 a 51 años, que se iban a realizar la exodoncia de las muelas del juicio o extracciones por tratamiento ortodóntico. Se compararon los resultados con 48 biopsias realizadas en pacientes diagnosticados de liquen plano oral. 5 de las muestras sanas se compararon con 5 muestras de pacientes diagnosticados de leucoplasia oral. Por último, se compran con las muestras sanas, un total de 52 muestras diagnosticadas con COCE. En el artículo restante⁽²⁶⁾ realizan un estudio retrospectivo

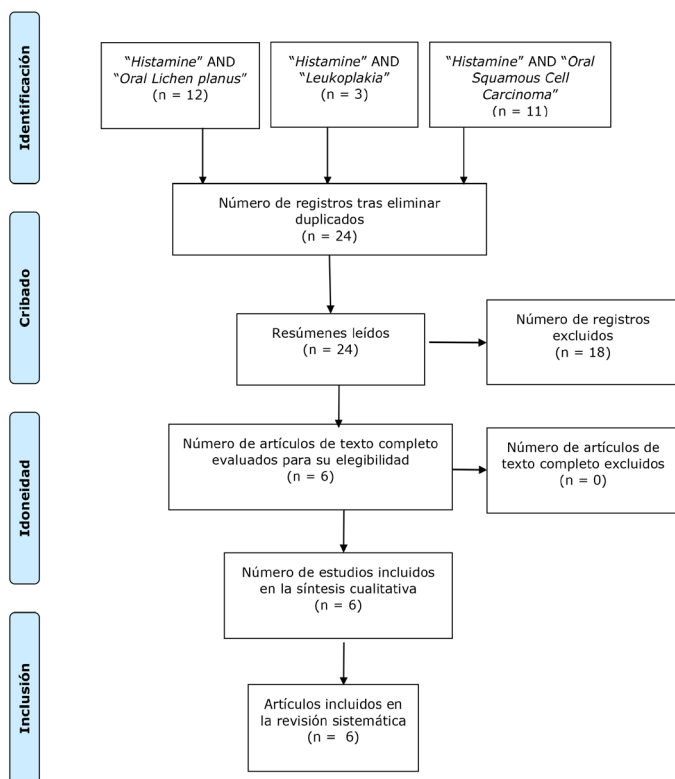


Figura 1. Diagrama de flujo de la búsqueda realizada.

en el que analizan las biopsias de 191 pacientes que han presentado COCE y comparan los resultados con biopsias en pacientes sanos.

En el estudio realizado por *Salem et. al* en el 2015⁽¹⁴⁾, realizaron biopsias en 18 pacientes (11 mujeres y 7 hombres) de entre 22 y 84 años de edad. Estos pacientes eran diagnosticados clínica e histológicamente de Liquen Plano Oral según las recomendaciones de la OMS en la modificación del 2009. Se tomaron muestras de 12 pacientes control, con mucosa oral sana. Todas las biopsias se tomaron por el mismo cirujano y fijadas en formol neutro al 10%, deshidratadas en etanol, aclaradas con xileno, embebidas en parafina y almacenadas con bloques de parafina a temperatura ambiente, para su posterior estudio. Observaron altas concentraciones de histamina con hiperplasia y degranulación de los mastocitos lo cual ocasionaba que la inmunoreactividad de los RH⁴ eran débiles en el LPO.

En el otro estudio realizado por *Salem et. al* en 2017⁽¹¹⁾, recolectaron 25 biopsias de pacientes diagnosticados de Liquen Plano Oral con un rango de edad entre 22 y 84 años, y 17 muestras de pacientes sanos (entre 12 y 51 años). Las muestras se fijaron en formol neutro al 10% y embebidas en parafina.

Observaron un aumento de la histidina descarboxilasa y del transportador de cationes orgánico (OCT 3) en los queratinocitos de la mucosa con LPO. En cambio, observaron una disminución de la histamina metil-transferasa. También observaron que la alta concentración de histamina en el tejido regulaba negativamente las proteínas de adhesión epitelial.

En el tercer artículo de *Salem et. al* en 2017⁽¹⁹⁾, incluyeron un total de 64 biopsias; fueron un total de 17 controles sanos y lo comparan con 17 muestras de displasia epitelial moderada y 30 muestras de Carcinoma Oral de Células Escamosas. Las muestras se fijaron con formol neutro, se deshidrataron con etanol, aclarados con xileno y embebidas en parafina. Encontraron una disminución en la inmunoreactividad de los RH⁴ en las muestras con displasia epitelial y COCE. Encontraron un aumento notable de los mastocitos y de histamina.

Posteriormente, *Salem et. al* en 2019⁽²⁵⁾, utilizaron las muestras de LPO y de COCE de éstos últimos artículos del 2017. Con ellas estudiaron qué papel desempeña un péptido antimicrobiano (β -defensina 2) en los tres escenarios (tejido oral sano, LPO y COCE). Éste péptido, participa en la defensa contra las bacterias invasoras en el tejido oral. Observaron que los componentes bacterianos y la histamina a través de RH⁴ están involucrados en la patogenia del LPO. La activación de los RH⁴ modulaba la expresión en la β -defensina 2 en el LPO. Por el contrario, observaron menor expresión de la beta defensina-2 en COCE.

Para el estudio de los pacientes con Leucoplasia Oral, se tomaron 5 pacientes con mucosa oral normal y 5 pacientes diagnosticados con Leucoplasia Oral en el estudio realizado por *Ankle et al.* en el 2007⁽¹⁶⁾. Las muestras se tiñeron de azul de toluidina al 1% para identificar los mastocitos. Observaron un aumento significativo de mastocitos comparado con las muestras de mucosa oral sanas. Este aumento de mastocitos influye en la liberación de la interleucina-1 causando proliferación celular epitelial.

Por último, *Grimm et al.* en 2012⁽²⁶⁾ para evaluar el comportamiento de la histamina en el Carcinoma Oral de Células Escamosas, realizaron un estudio retrospectivo de 10 años a 191 pacientes después de realizar una resección del tumor primario. Las muestras se fijaron en formol y embebidas en parafina. No observaron expresión de RH1 en el epitelio sano; en cambio, observaron una gran expresión en

Autor y año	Muestra	Manifestación oral	Relación muestra con histamina
Salem et. al (2015) ⁽¹⁴⁾	Caso: 11(F)- 7(M) * Entre 22-84 años Control: 12 (F-M) * Entre 12- 51 años	Liquen Plano Oral	- Patrón de los receptores RH ⁴ alterados y débiles (Se encuentran en las células epiteliales y suprabasales) - Los mastocitos se encuentran degradados y hay un aumento del número liberando excesiva histamina al tejido y alteran el patrón RH ⁴ - Uniones débiles entre los mastocitos y los receptores RH ¹ y RH ² perjudicando la barrera epitelial
Salem et. al (2017) ⁽¹¹⁾	Caso: 25 pacientes * Entre 22- 84 años Control: 17 pacientes * Entre 12 -51 años	Liquen Plano Oral	- Las altas concentraciones de histamina disminuyen las adhesiones moleculares epiteliales - Aumento significativo de HDC y OCT3 en las capas más epiteliales - Debilidad en la expresión de HMT
Salem et. al (2019) ⁽²⁵⁾	Caso: 54 pacientes Control: 14 pacientes sanos	Liquen Plano Oral	- Alta expresión de β-defensina 2 en LPO. - Lipopolisacáridos y mediadores inflamatorios aumentan el nivel de β-defensina 2 en las células epiteliales orales - Atenuado el patrón RH ⁴ en el LPO
Ankle R et. al (2007) ⁽¹⁶⁾	Caso: 5 pacientes sanos Control: 5 pacientes	Leucoplasia Oral	- Aumento número de mastocitos - Aumento de la permeabilidad de la mucosa
Grimm et. al (2013) ⁽²⁶⁾	191 pacientes en 10 años	Carcinoma Oral de Células Escamosas	- Alta expresión de RH ¹ en las células tumorales
Salem et. al (2017) ⁽¹⁹⁾	Caso: 47 pacientes con COCE Control: 17 pacientes sanos	Carcinoma Oral de células escamosas	- Débil expresión de RH ⁴ en las muestras con COCE - Aumento del número de mastocitos

Tabla 1. Estudios incluidos en la revisión.

Autor y año	Selección	Comparabilidad	Exposición
Salem et. al (2015) ⁽¹⁴⁾	****	*	**
Salem et. al (2017) ⁽¹¹⁾	****	*	**
Salem et. al (2019) ⁽²⁵⁾	****	*	**
Ankle et. al (2007) ⁽¹⁶⁾	*	*	**
Grimm et. al (2013) ⁽²⁶⁾	*****	*	***
Salem et. al (2017) ⁽¹⁹⁾	****	*	**

Tabla 2. Calidad de los estudios según la guía Newcastle-Ottawa Scale (NOS).

las muestras con COCE. También observaron que a mayor invasión tumoral, mayor expresión de RH1.

DISCUSION

En el epitelio oral sano, se ha demostrado que hay un equilibrio entre las bajas concentraciones de histamina liberadas por los queratinocitos y los receptores H4 (RH⁴). En el liquen plano oral, esta homeostasis está alterada por altas concentraciones de histamina liberada por los mastocitos, los

cuáles alteran la expresión de los receptores RH⁴.⁽¹¹⁾

En el estudio de Salem *A et al.* en el 2015⁽¹⁴⁾, observaron la presencia de RH⁴ en la mayoría de las células de las capas granular y espino-sa, pero ausente en la capa basal y suprabasal. En las muestras con LPO, tampoco se observaba la presencia de RH⁴ en las capas basal y suprabasal, mientras que era RH⁴ positivo en la superficie del epitelio y en la capa espino-sa y más débil e irregular en la capa granular. Observaron que éstos RH⁴ estaban alterados y más débiles. Los autores sugieren que puede deberse a una combinación de un regulación rápida de RH⁴ impulsada por un exceso de histamina y a su vez un enlentecimiento de la función de los RH⁴. Identificaron una degranulación de los mastocitos provocando una liberación excesiva de histamina al epitelio oral. Este mismo grupo, en el año 2017⁽¹¹⁾, tomó 25 biopsias en LPO y 17 biopsias de pacientes sanos para estudio. Observó que en las muestras con LPO, la enzima histidina descarboxilasa necesaria para formar histamina estaba significativamente aumentada en los queratinocitos comparado con los pacientes sanos. Al observar los autores que la enzima que transforma la histidina a histamina estaba aumentada y que la enzima que la elimina estaba disminuida en el LPO, quisieron estudiar si la acumulación de histamina podría causar problemas en mantener la integridad del epitelio oral. Observaron que los receptores de la membrana basal, integrina β6 y la integrina β6, estaban disminuidos en los queratinocitos de LPO.

La histamina requiere unos transportadores para poder traspasar la membrana de las células. Estos transportadores son unas proteínas que se llaman "Organic Cation Transporter (OCT)". Son 3 los transportadores de histamina en las células: OCT 1, OCT 2 y OCT 3. Éste último, es el principal transportador de la histamina en los queratinocitos. El transporte

de la histamina es espontáneo y bidireccional y se realiza según el gradiente de concentración.^(15,27) Salem et al. en 2017⁽¹¹⁾, observaron que en las muestras sanas mostraban HDC y OCT 3 en la capa más basal. En cambio, en LPO el nivel de HDC y OCT 3 era significativamente elevado en la capa suprabasal. Por el otro lado, HMT era más débil en las muestras de LPO comparado con los controles. OCT 1/OCT 2 era débil y DAO era negativo en los queratinocitos. La expresión alterada de HDC sugirieron a los autores que podría ser causada por factores ambientales más que factores genéticos. Así los autores reportan que el epitelio oral está expuesto constantemente a la microbiota y sugieren que la interacción de los queratinocitos con esta microbiota puede resultar en enfermedad. Es por eso que, en el último estudio de Salem et al. (2019)⁽²⁵⁾, quisieron observar la respuesta de un potente antimicrobiano presente en las células epiteliales llamado β -defensina 2. La expresión y la producción de este antimicrobiano es inducido por los lipopolisacáridos bacterianos y citoquinas proinflamatorias (factor tumoral de necrosis alfa, interferón- β y interleuquina 1- β). Observaron que, en los tejidos epiteliales sanos, la expresión de β -defensina 2 era negativa, en cambio, en el LPO se vio una alta inmunoreactividad de β -defensina 2 en todas las capas epiteliales, junto con infiltración de células inflamatorias. También se observa un aumento en las muestras con carcinoma oral de células escamosas de la lengua.⁽²⁵⁾

El epitelio oral es la primera línea de defensa ante una invasión microbiana. Uno de sus primeros mecanismos de defensa, es la secreción de péptidos antimicrobianos. Esta barrera de defensa está alterada en los tejidos con LPO ya que hay una pérdida de la integridad de la membrana. Por tanto, hay una constante penetración de patógenos y toxinas bacterianas, induciendo respuestas potentes proinflamatorias y estimulando la producción de la β -defensina 2, en grandes cantidades por las células epiteliales. Ésta, estimula la degranulación de los mastocitos liberando grandes cantidades de histamina. A su vez, la histamina retro-activa las células epiteliales orales para producir más β -defensina 2. De esta manera se produce un círculo vicioso, que fomenta la degranulación de mastocitos, provocando, a su vez, exceso de histamina. Este exceso degenera la barrera epitelial y la pérdida de RH⁴. Todo este sistema, condiciona una constante respuesta pro inflamatoria, un mayor número de células inmunes, pudiendo incrementar la angiogénesis. En resumen, de los propios autores,

esta situación podría ser un promotor de la carcinogénesis en el LPO.^(25,27)

Según el estudio realizado por Ankle et al. 2007⁽¹⁶⁾ en los tejidos con leucoplasia oral, observaron un aumento en el número de mastocitos, ocasionando un aumento de histamina en el tejido. También observaron un aumento en el número de queratinocitos provocando hiperqueratosis. Este escenario provoca permeabilidad en la superficie epitelial e infiltrado de células T.

Por último, en el estudio de las muestras con carcinoma oral de células escamosas, Grimm et al. en 2012⁽²⁶⁾, son los únicos que se centran en la expresión de RH1. Observaron un aumento de RH1 en los tejidos con cáncer oral y que este incremento de actividad promovía la carcinogénesis por inflamación, aumentando la producción de óxido nítrico, la liberación del ácido araquidónico y la activación del factor NK-kB. En cambio, Salem et al en 2017⁽¹⁹⁾ estudiando la expresión de RH⁴ en el cáncer oral, observaron que las muestras con mayor grado de COCE tenían un recuento de mastocitos más alto y una inmunoreactividad de HR⁴ más baja. Estos autores concluyeron que la activación RH⁴ induce la detención del ciclo celular y que al observar un aumento de mastocitos en la invasión del COCE, éstos podrían promover la carcinogénesis.

CONCLUSIONES

- 1.-Hay evidencia científica limitada en relación a la patogenia de la histamina en patología de la mucosa oral.
- 2.-Existe evidencia científica del aumento y atrofia de los mastocitos y sus afectaciones en algunas lesiones orales.
- 3.-Se ha demostrado el aporte de pequeñas cantidades de histamina producidas por los queratinocitos y su gran afinidad por los receptores RH⁴.
- 4.-El transporte y metabolismo de la histamina están alterados en el LPO. Al haber un aumento de histamina, se aumentan en cantidad. En cambio hay una disminución de HMT. Esto provoca un aumento de histamina en el tejido oral provocando un estrés oxidativo a largo plazo. A su vez, este exceso de histamina puede deteriorar con el tiempo la membrana basal. Esta respuesta inflamatoria persistente puede facilitar la carcinogénesis en el LPO.
- 5.-Hay un aumento de la expresión de RH1 en el cáncer oral. A cuanto mayor es el grado de infiltración, mayor recuento de mastocitos.
- 6.-Hay poca evidencia científica

sobre el papel de la histamina y de sus receptores en los tejidos orales, pero podría ser un objetivo farmacológico viable en el cáncer oral.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Haas HL, Sergeeva OA SO. Histamine in the nervous system. *Physiol Rev.* 2008;88:1183–241.
- 2 Schneider E, Rolli-Derkinderen M, Arock M DM. Trends in histamine research: New functions during immune responses and hematopoiesis. *Trends Immunol.* 2002;23:255–263.
- 3 Akdis CABK. Histamine in the immune regulation of allergic inflammation. *Allergy Clin Immunol.* 2003;112:15–22.
- 4 Jutel M, Akdis M AC. Histamine, histamine receptors and their role in immune pathology. *Clin Exp Allergy.* 2009;39:1786–800.
- 5 Weller CL, Collington SJ, Williams T LJ. Mast cells in health and disease. *Clin Sci.* 2011;120:474–84.
- 6 Ramos Jimenez J, Garduñon Torres B AMJ. Histamina y comunicación intercelular: 99 años de historia. *Rev Biomed.* 2009;20:100–26.
- 7 Li H, Burkhardt C, Heinrich UR, Brausch I, Xia N FU. Histamine upregulates gene expression of endothelial nitric oxide synthase in human vascular endothelial cells. *Circulation.* 2003;107:2348–54.
- 8 Jutel M, Watanabe T, Klunker S, Akdis M, Thomet OA, Malolepszy J, Zak-Nejmark T, Koga R, Kobayashi T, Blaser K AC. Histamine regulates T-cell and antibody responses by differential expression of H1 and H2 receptors. *Nature.* 2001;413:420–5.
- 9 Criado PR, Criado RFJ, Maruta CW, Machado Filho CA. Histamine, histamine receptors and antihistamines: new concepts. *An Bras Dermatol.* 2010;85(2):195–210.
- 10 Jablonowski JA, Grice CA, Chai W, Dvorak CA, Venable JD, Kwok AK, Ly KS, Wei J, Baker SM, Desai PJ, Jiang W, Wilson SJ, Thurmond RL, Karlsson L, Edwards JP, Lovenberg TW CN. The first potent and selective non-imidazole human histamine H4 receptor antagonists. *J Med Chem.* 2003;46:3957–60.
- 11 Salem A, Rozov S, Al-Samadi A, Stegajev V, Listyarifah D, Kouri VP, et al. Histamine metabolism and transport are deranged in human keratinocytes in oral lichen planus. *Br J Dermatol.* 2017;176(5):1213–23.
- 12 McGrath A, Kimberly H, Collyer C, Shepard E, Elmore B, Brown D, Dooley D GM. The structure and inhibition of human diamine oxidase. *Biochemistry.* 2009;48:9810–22.
- 13 Schwelberger H, Feurle J HG. Mapping of the binding sites of human histamine N-methyltransferase (HNMT) monoclonal antibodies. *Inflamm Res.* 2017;66:1021–9.
- 14 Salem A, Al-Samadi A, Stegajev V, Stark H, Häyrynen-Immonen R, Ainola M, et al. Histamine H4 receptor in oral lichen planus. *Oral Dis.* 2015;21(3):378–85.
- 15 Lodi G, Carrozzo M, Furness S TK. Interventions for treating OLP: A systematic review. *Br J Dermatol.* 2012;166:938–47.
- 16 Ankle M, Kale A NR. Mast cells are increased in leukoplakia, oral submucous fibrosis, oral lichen planus and squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2007;11(1):18–23.
- 17 Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart PB, Wray D, Brennan M, Migliorati CA, Axéll T, Bruce AJ, Carpenter W, Eisenberg E, Epstein JB, Holmstrup P, Jontell M, Lozada-Nur F, Nair R, Silverman B, Thongprasom K, Thornhill M, Warnakulasuriya S van der WI. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103:1–12.
- 18 Reibel J. Prognosis of oral pre-malignant lesions: Significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003;14:47–62.
- 19 Salem A, Almahmoudi R, Listyarifah D, Siponen M, Maaninka K, Al-Samadi A, et al. Histamine H4 receptor signalling in tongue cancer and its potential role in oral carcinogenesis - a short report. *Cell Oncol.* 2017;40(6):621–30.
- 20 Speight, P. M., Khurram, S. A., Kujan O. Oral potentially malignant disorders: Risk of progression to malignancy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;125:612–27.
- 21 Chen, J., Hu XY. Inhibition of histamine receptor H3R suppresses prostate cancer growth, invasion and increases apoptosis via the AR pathway. *Oncol Lett.* 2018;16:4921–8.
- 22 Sathyakumar M, Sriram G, Saraswathi T SB. Immunohistochemical evaluation of mast cells and vascular endothelial proliferation in oral precancerous lesion-leukoplakia. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2012;16:343–8.
- 23 Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. Guidelines and Guidance The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med.* 2009;6(7):509–31.
- 24 Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M. The New Castle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. *Ottawa Ottawa Hosp Resea Insti.* 2014;
- 25 Salem A, Almahmoudi R, Hagström J, Stark H, Nordström D, Salo T, et al. Human β -defensin 2 expression in oral epithelium: Potential therapeutic targets in oral lichen planus. *Int J Mol Sci.* 2019;20(7).
- 26 Grimm M, Krimmel M, Alexander D, Munz A, Kluba S, Keutel C, et al. Prognostic value of histamine H1 receptor expression in oral squamous cell carcinoma. *Clin Oral Investig.* 2013;17(3):949–55.
- 27 Salem A, Salo T. Nothing to sneeze at: Histamine and histamine receptors in oral carcinogenesis. *Oral Dis.* 2020;(May):1–7.

DIRECCIÓN DE CONTACTO:

Antonio Marí-Roig
 Universidad de Barcelona. Campus de Bellvitge,
 Pabellón de Gobierno, segunda planta, oficina 2:29.
 Feixa Llarga s/n 08907.
 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.
 E-mail: 18575jll@gmail.com
 Teléfono: 606457362