

ACTUALIZACIÓN EN LIQUEN PLANO ORAL

SERGIO IVÁN TOBÓN A.*, FLOR ÁNGELA VILLEGAS A.**, SANDRA MARÍA RUIZ R.**, JOSÉ MANUEL VELÁSQUEZ O.**, GLORIA AMPARO FLÓREZ M.***, MARTHA LUZ LONDOÑO L.****.

RESUMEN: TOBÓN A. SERGIO IVÁN, FLOR ÁNGELA VILLEGAS A., SANDRA MARÍA RUIZ R., JOSÉ MANUEL VELÁSQUEZ O., GLORIA AMPARO FLÓREZ M., MARTHA LUZ LONDOÑO L. Actualización en Liquen plano oral, Rev Fac Odont Univ Ant, 12(1): 51-61, 2000.

El liquen plano (LP) es un desorden inflamatorio del epitelio escamoso estratificado relativamente común. Las lesiones pueden afectar la piel y membranas mucosas. El Liquen Plano Oral (LPO), usualmente, presenta una morfología y distribución característica, pudiendo mostrar una disposición confusa de patrones y formas de tal manera que otros desórdenes pueden simularlo clínicamente. El LP es probablemente de origen multifactorial, algunas veces es inducido por drogas o materiales dentales, a menudo idiopático y con una inmunopatogénesis que involucra a las células T en particular. La etiopatogénesis parece ser compleja con interacciones entre factores genéticos, ambientales y de estilo de vida, aunque en la actualidad se han aclarado varios aspectos acerca de los mecanismos involucrados y han surgido nuevas asociaciones interesantes con otras enfermedades. El manejo del LP aún no es satisfactorio, pues hasta ahora no existe un tratamiento definitivo y aunque no hay método curativo disponible, la inmunomodulación puede controlar la condición. Clásicamente se ha considerado como una entidad premaligna, pero estudios recientes sugieren que existe una condición conocida como displasia liquenoi-de que requiere diagnóstico diferencial con el LP. Se precisa más investigación en los aspectos genéticos, ambientales, potencial maligno, asociación con otros desórdenes y más estudios clínicos acerca de su terapia.

Palabras claves: Liquen plano, lesiones liquenoides, estomatitis, carcinoma, premalignidad, apoptosis.

ABSTRACT: TOBÓN A. SERGIO IVÁN, FLOR ÁNGELA VILLEGAS A., SANDRA MARÍA RUIZ R., JOSÉ MANUEL VELÁSQUEZ O., GLORIA AMPARO FLÓREZ M., MARTHA LUZ LONDOÑO L. Oral lichen planus update, Rev Fac Odont Univ Ant, 12(1): 51-61, 2000.

Lichen planus (LP) is a relatively common disorder of the stratified squamous epithelia. Lesions may affect other mucosae and/or skin. Oral lichen planus (OLP) usually has a characteristic morphology and distribution, but OLP may also present a confusing array of pattern and forms and other disorders may clinically simulate OLP. Lichen planus is probably of multifactorial origin, sometimes induced for drugs or dental materials, often idiopathic, and with an immunopathogenesis involving T cells in particular. The etiopathogenesis appears to be complex, with interactions between and among genetic, environmental, and lifestyle factors, but much has now been clarified about the mechanisms involved, and interesting new associations with other diseases, have emerged. The management of LP is still not satisfactory, and there is as yet no definitive treatment, but there have been advances in the control of the condition. There is not curative treatment available, immunomodulation, however, can control the condition. Classically, it has been considered as premalignant entity, but recent researches suggest that there is a condition known as lichenoid dysplasia that requires differential diagnostic with LP. It is necessary more research into the genetic and environmental aspects, its malignant potential, associations with other disorders and more clinical studies about therapy.

Key words: Lichen planus, lichenoid lesions, stomatitis, carcinoma, premalignancy, apoptosis.

INTRODUCCIÓN

Existen muchas investigaciones, tanto experimentales como epidemiológicas, sobre las diferentes formas de Liquen Plano (LP) que afectan la piel y la mucosa oral. Estos estudios han suministrado un amplio rango de hipótesis para

explicar no sólo los factores que determinan la susceptibilidad y el ataque de la enfermedad, sino también los mecanismos inmunológicos involucrados. Aunque se han logrado grandes avances, los datos aún son controvertidos o incompletos. En esta revisión se pretende presentar la información actualmente disponible sobre

* Odontólogo, Especialista en Estomatología y Cirugía Oral, Profesor Asociado, Facultad de Odontología, Universidad de Antioquia.

** Odontólogo, Estudiante de Posgrado de Cirugía Oral y Maxilofacial. Facultad de Odontología, Universidad de Antioquia.

*** Odontóloga, Profesora de Cátedra, Facultad de Odontología, Universidad de Antioquia.

**** Bacterióloga, Laboratorio de Inmunodetección y Bioanálisis, Facultad de Odontología, Universidad de Antioquia.

el Liquen Plano Oral (LPO). Las erupciones mostradas por esta patología, poseen una morfología clínica y distribución característica, sin embargo, otros desórdenes podrían simular estos mismos patrones clínicos, por lo que es de suma importancia su caracterización clínica, histológica y molecular y de esta forma realizar un adecuado enfoque en su tratamiento.

EPIDEMIOLOGÍA

El LPO es un desorden mucocutáneo común que afecta de 0.1 al 4% de los individuos, aunque esta cifra depende de la población estudiada^{3,4}. Este trastorno se encuentra clasificado dentro de las enfermedades dermatológicas que se manifiestan por sí mismas en la cavidad oral²⁵. Se reporta que alrededor del 19 al 44% de pacientes con LPO presentan lesiones en piel y del 60 al 70% con LP en piel poseen manifestaciones orales⁷⁹. En Colombia no existen datos recientes acerca de la prevalencia del LPO, ya que en el último estudio de morbilidad oral del Ministerio de Salud (1999) no se incluyó esta patología.

El LPO es una enfermedad que afecta a grupos poblacionales entre los 30 y los 70 años⁶². Se ha descrito que aparece 10 años más temprano en hombres que en mujeres³⁸ y que aproximadamente el 35% de los pacientes tiene 50 años o más. Aunque afecta a ambos sexos, es más frecuente en mujeres en una proporción de 2:1⁶⁴. Así mismo, se presenta en todas las razas²⁶. El LP puede afectar la piel, mucosa oral y genital⁶², pero es poco común en cuero cabelludo, uñas, ojos y esófago²⁰.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

LESIONES ORALES

El LPO generalmente se presenta en forma de lesiones blancas reticulares con un patrón bilateral, localizadas la mayoría de las veces en la parte posterior de la mucosa yugal (90%) y en otros sitios como la lengua (30%) y el reborde alveolar y en la encía (13%). Es raro localizarlas en paladar y borde bermellón³.

Los tipos de lesiones orales actualmente descritos se clasifican como sigue:

- **Reticular:** es el más común, se presenta como líneas blanquecinas (estrías de Wickham), ligeramente levantadas y que forman redes⁵¹ (Figura 1).

- **Papular:** caracterizado por pequeñas pápulas blancas y levantadas que a veces coalescen⁶² (Figura 2).
- **Placa:** constituido por placas blancas que pueden tener un patrón reticular a su alrededor. Común en fumadores⁵¹ (Figura 3).
- **Buloso:** es poco frecuente. La bula generalmente varía de pocos milímetros a centímetros, pudiendo ulcerarse en el medio oral. Alrededor pueden existir estrías de Wickham^{51,69} (Figura 4).
- **Atrófico:** se presenta como un área roja y difusa o como lesiones eritoplásicas⁽⁶²⁾. En sus bordes se pueden encontrar estrías de Wickham⁵¹ (Figura 5).
- **Erosivo o ulcerativo:** puede parecerse a lesiones como penfigoide, pénfigo o lupus. Se manifiesta como erosiones algunas veces extensas e irregulares, las cuales afectan principalmente la mucosa bucal y lingual⁶¹ (Figura 6).

Se han descrito varios patrones clínicos que pueden cambiar a lo largo de los años, observándose una progresión de un tipo de LPO a otro; existen casos en los que una forma atrófica evoluciona a placa. Las diferentes formas clínicas se pueden relacionar con factores como la edad, el sexo, las enfermedades sistémicas, medicación y tabaco.

LESIONES EXTRAORALES

El LP es una enfermedad mucocutánea y como tal puede afectar cualquier epitelio escamoso estratificado, particularmente piel y sus apéndices. La ubicación más frecuente la constituyen las superficies flexurales de las muñecas y los antebrazos, pero también están afectados el pecho, las piernas y la espalda. La clásica apariencia de las lesiones consiste en pápulas eritematosas o violáceas que pueden tener estrías de Wickham asociadas^{61,20}. El LP cutáneo puede causar lesiones erosivas con prurito intenso, aunque alrededor del 20% de las personas afectadas son asintomáticas¹⁰. Existen diferentes tipos de LP cutáneo como se describe a continuación:

- **LP genital:** afecta a las mujeres en un 25%, generalmente se presenta en forma erosiva y en menor grado reticular, también puede manifestarse como pápulas violáceas y placas anulares. Su sintomatología incluye ardor, dolor, descarga vaginal y dispareunia. Puede

presentarse simultáneamente con lesiones orales en un 50% de los pacientes²⁰ y se denomina síndrome vulvovagino-gingival¹⁹. En hombres, el LP genital generalmente se presenta en el glande y el escroto, con una configuración anular, con pápulas liquenoides, parches blancos o lesiones eritematosas con grados variables de atrofia¹⁹. Los síntomas son similares a los de la mujer, existiendo un síndrome análogo llamado penogingival.

- **LP ungueal:** constituye el 10% de las lesiones cutáneas. Se presenta como estriaciones longitudinales, agrietamiento distal del plato ungueal, uñas débiles, hiperqueratosis subungueal y destrucción de su matriz⁶¹.
- **LP actínico:** poco frecuente, se desarrolla por exposición solar, generalmente en brazos y manos, frente, cara y cuello. Las lesiones se caracterizan por presentar pápulas hiperpigmentadas, violáceas o café azulosas con márgenes bien definidos⁶¹.
- **LP vesiculobuloso:** presenta vesículas y bulas en áreas donde previamente se observaron parches de LP o bulas de apariencia tensa⁶¹.

ETIOLOGÍA

El LP es un proceso inflamatorio crónico en el que interactúan factores del hospedero, microambientales y del estilo de vida. La inmunidad mediada por células parece jugar un papel importante en la patogénesis, posiblemente iniciada por factores exógenos o endógenos en personas con predisposición genética. Se ha buscado la asociación del LP con enfermedades sistémicas y aunque esta entidad es relativamente común, no se descarta que la confluencia de la lesión con otra enfermedad sea coincidencia. Además, existe dificultad para diferenciar el LPO de las reacciones liquenoides, tanto clínica como histológicamente y debido a que estas últimas se presentan como efectos secundarios de muchos fármacos, no se puede hacer dicha asociación⁶¹.

Se ha buscado asociación con entidades como la diabetes mellitus^{16,35,43,63} e hipertensión^{17,15}, sin hallarse relación significativa. Sin embargo, aún se acepta la descripción hecha por Greenspan (1966) de un síndrome que lleva su nombre y que consta de la tríada LPO, diabetes e hipertensión.

Varios autores citan la asociación de LP con varias enfermedades autoinmunes como alopecia areata, dermatitis herpetiforme, tiroiditis de Hashimoto, hipertiroidismo, lupus eritemato-

so, miastenia gravis, pénfigo vulgar, artritis reumatoidea, síndrome de Sjögren, escleroderma y vitiligo, entre otras⁶¹. No obstante, los Antígenos de Leucocitos Humanos (HLA) típicos de las enfermedades autoinmunes no se han encontrado en el LP. Los reportes que sugieren una patogénesis común entre LP y enfermedades autoinmunes conocidas, no han demostrado una verdadera correlación epidemiológica por lo que estas hipótesis no han podido ser probadas.

El estrés se ha considerado un factor etiológico importante del LPO¹. Los hábitos, entre ellos el tabaco, parecen incrementar la prevalencia del LPO en algunas comunidades indias⁴⁶, pero otros autores afirman que el cigarrillo no aumenta la prevalencia⁴⁸.

Se ha atribuido a los materiales dentales alguna participación en la aparición de las lesiones de LPO, sin embargo, actualmente se hace una clara distinción entre esta entidad y las reacciones liquenoides, por el hecho de que estas últimas tienen una etiología identificable. Las lesiones aparecen por una reacción alérgica o tóxica a compuestos liberados o a la placa que se acumula en las restauraciones²⁷.

La asociación entre LP y el uso de medicamentos se produjo desde la Segunda Guerra Mundial, cuando la quinacrina y la mepacrina fueron usados como antimaláricos causando algunas reacciones liquenoides⁶¹. Actualmente las drogas que más se relacionan con estas reacciones son los antiinflamatorios y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina^{24,55,57,71}. Otras drogas implicadas son las tiazidas, diuréticos, penicilamina, β -bloqueadores, quinina, quinidina, ácido paraminosalicílico, fenotiazinas, carbamazepina, alopurinol, litio, lorazepam, ketoconazol, estreptomycin, isoniazida, metopromazina, levopromazina, amifenazol, pirimetamina, levamisol, cinarizina, flunarizina, cianamida, entre otros⁴⁰.

La identificación clínica de las reacciones liquenoides a las drogas se basa en criterios subjetivos. En su mayoría, las lesiones son unilaterales⁴⁰ y de tipo erosivo⁵⁵. Definitivamente el medio más confiable para el diagnóstico es que la lesión remita cuando se retire la droga y aparezca nuevamente cuando se vuelva a usar.

INMUNOPATOGÉNESIS

Las características histológicas presentes en el LP han permitido discernir que los mecanismos inmunopatológicos juegan un papel clave en el desarrollo de las lesiones en mucosa y piel.

Varios estudios se han dirigido a determinar si la inmunidad humoral es responsable de los cambios en el epitelio y en la capa basal, pero los hallazgos en los niveles séricos de inmunoglobulinas son inconsistentes^{54,60,65}.

Se ha descrito un anticuerpo específico para liquen plano (LPSA) en la capa espinosa del epitelio. Sin embargo, el LPSA se halló con poca frecuencia en lesiones orales en comparación con las lesiones cutáneas sugiriendo una de dos situaciones: el antígeno para LPSA es soluble y puede por consiguiente ser barrido por la saliva, o el LPO representa una entidad diferente al LP cutáneo¹².

Aunque en algunos estudios se ha encontrado cierta asociación entre las enfermedades autoinmunes y el LP, no son estadísticamente significativos, pues no son elevados cuando se comparan con la población general. Los linfocitos T solamente reconocen y responden a los antígenos de células dendríticas presentadas en asociación con HLA-DR, por lo tanto, para corroborar la presencia de un fenómeno de inmunidad humoral en una entidad, es necesario que las células de Langerhans inmunológicamente activas estén aumentadas en número o que por lo menos presenten un aumento en la expresión de sus antígenos clase II, siendo el aumento en el antígeno HLA-DR el que hasta ahora ha controlado la aparición de las enfermedades autoinmunes²³. Algunos estudios de tipificación serológica han demostrado asociación entre LPO y los HLA-DR, sin embargo, los resultados de estudios sobre autoanticuerpos humanos y Ac circulantes contra un gran espectro de antígenos humanos (especialmente proteínas citoesqueléticas) en esta enfermedad no han sido claros^{31,33,41,44,53,79}.

En análisis inmunohistoquímicos se ha determinado que los linfocitos T con receptores para Interleuquina 2 (IL-2) estaban presentes entre los queratinocitos y, que las células T activas liberaban Interferón gamma (IFN g), por lo que se puede concluir que los linfocitos T en el LPO pueden inducir la expresión de HLA-DR en los queratinocitos⁶⁸.

Existen algunas diferencias en los cambios que se presentan entre las reacciones liquenoides inducidas por drogas y el LP idiopático. En el LP idiopático, las células de Langerhans son Complejo de Histocompatibilidad Principal II (MHC II) positivas, en cambio en las reacciones inducidas por drogas su expresión está disminuida. Solamente en el LP idiopático se encuentran células CD25+ que se presume son células de Langerhans activadas^{75,76}.

Estudios recientes han tratado de involucrar la sobreexpresión de las proteínas de choque térmico (HSPs) como autoantígenos en el LP^{9,11,14}, así como la sobreexpresión de las citoqueratinas 1/10 (CK 1/10) en las capas epiteliales basales y suprabasales¹⁴.

Las células involucradas en el LP son los linfocitos T, los queratinocitos y otras células residentes de la mucosa y la piel, además de proteínas de la matriz extracelular (ECM) como el colágeno, laminina y fibronectina. Las similitudes entre las características inmunohistológicas del LP, la hipersensibilidad retardada (DTH) y la enfermedad crónica injerto *vs* hospedero (GVHD) han permitido que estas entidades sirvan como modelo para examinar los fenómenos de iniciación del LP. Se ha establecido que las células presentadoras de antígenos son requeridas para que se produzca una respuesta inmune contra los antígenos del epitelio mediada por células. Las células de Langerhans en el epitelio y las dendríticas en la submucosa son estimuladoras potentes de los linfocitos T. Este proceso es mediado por interacciones adhesivas entre las moléculas de superficie celular^{10,54,75}.

Existe consenso en cuanto a que la patogénesis del LP es un proceso principalmente mediado por células T. Las lesiones muestran un infiltrado masivo de estas células activas y un incremento en la expresión local de citoquinas junto con la alteración en las moléculas de adhesión celular^{54,61}.

Los subgrupos de células T pueden mediar el proceso de daño tisular en el LP por dos procesos: daño directo por células asesinas como se observa en la enfermedad injerto *vs* hospedero o daño indirecto por generación de linfocinas como en las reacciones de hipersensibilidad tardía. La mezcla de ambos fenómenos exige la participación de los diferentes subgrupos de células T³⁸.

El infiltrado linfocítico incluye principalmente células T CD4+, las cuales cumplen funciones ayudadoras en las reacciones inmunes celulares y CD8+ que cumplen acciones supresoras. Como en la hipersensibilidad tardía, el aspecto histológico de la lesión se caracteriza por predominio de células T inductoras/ayudadoras y macrófagos, pero difiere de ésta en que debajo del epitelio se observa un gran número de células citotóxicas/supresoras. Posiblemente la lesión comience como una reacción de hipersensibilidad tardía pero se perpetúa por una reacción inmune secundaria caracterizada por células T citotóxicas/supresoras que en últi-

ma instancia producen el daño basal y la inmunosupresión local³⁸.

El papel que contribuye a la auto-reactividad en la patogénesis del LPO se sugiere con base en los estudios que demuestran los cambios en los linfocitos T en sangre periférica, incluyendo un número disminuido de CD4+ y de CD45RA+ cuando se compara con pacientes-control⁶¹.

Usando sistemas de cultivo *in vitro*³² se han detectado niveles aumentados de varias citoquinas como el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α) producido por los macrófagos y de Interleuquina-6 (IL-6) producida por los linfocitos T.

Se ha encontrado proximidad de células B DR+ y DQ+ con células T inductoras/ayudadoras lo que sugiere que aunque las células B no estén directamente asociadas con la lesión, su interrelación con células T favorece la producción de Igs o linfocinas. La evidencia aportada por todos estos estudios insinúa que hay un incremento en la actividad supresora en el infiltrado linfocítico por un desbalance entre la actividad ayudadora y supresora de las células T en el LPO, lo que se constituye en un determinante fundamental de actividad inmunológica del infiltrado.

Los queratinocitos juegan un papel importante en la patogénesis del LPO a través de la producción de citoquinas. En las mucosas afectadas producen grandes cantidades de TNF- α , IL-6 y Factor Estimulador de Colonias de Mastocitos y Granulocitos (GM-CSF) en respuesta a la IL-1 b. En el LPO posiblemente la IL-6 activa los linfocitos T para que produzcan el infiltrado y desaten la proliferación de células B; el GM-CSF incrementa la producción de células T, activa los macrófagos y las células de Langerhans y el TNF- α coopera con las otras citoquinas en la función leucocitaria⁸⁰.

La mayoría de los estudios han encontrado modificaciones en las moléculas de adhesión celular^{22,33,34,50,77}. Las interacciones de receptores-ligandos: LFA-1 / ICAM-1, CD-2 / LFA-3, VLA-4 / VCAM1 y VLA-6 / laminina son necesarios para que se produzca el agregado en banda de los linfocitos en el LP.

Las moléculas ICAM-1 y VCAM-1 pueden expresarse bajo la influencia del Interferón γ y facilitar la adhesión linfocitos-queratinocitos, lo cual determina la muerte celular apoptótica⁷⁸.

Otros autores⁷³ sin embargo, han determinado que en varias entidades inflamatorias incluido el LP, no se requiere la expresión de la ICAM-

1 por parte de los queratinocitos para la migración intraepitelial de los linfocitos LFA-1, sino que la expresión de ICAM-1 puede ser secundaria a la infiltración de los linfocitos y que la inducción en la expresión de estos receptores en los queratinocitos puede producirse por estímulo de citoquinas derivadas de los linfocitos como el IFN- γ o el TNF- α derivado de los queratinocitos.

Recientemente se ha descrito una hipótesis unificada de los eventos inmunológicos en el LP¹⁴. Existiendo una predisposición genética, un hapteno, un antígeno convencional o un superantígeno de origen microbiano, induce una respuesta inmune. Una vez que se activa la respuesta probablemente por la presentación de los antígenos a través de las células dendríticas, ésta es mediada principalmente por células. Gracias a la sobrerregulación en la expresión de las moléculas de adhesión de los linfocitos T y en las citoquinas por parte de los queratinocitos se produce el infiltrado subepitelial de los linfocitos T. La generación de las citoquinas por estas células puede sobrerregular la expresión de HSP 60 y CK 1/10 en los queratinocitos basales adyacentes. Lo que sigue depende de sí el individuo está o no predispuesto a reaccionar a la HSP 60. Si no está predispuesto, la primera reacción inmune terminará en una mucositis inespecífica. Pero, si hay predisposición a la reacción en virtud de la posesión de ciertos HLA como HLA-DR2, una segunda respuesta inmune hará que los linfocitos T citotóxicos apunten hacia los queratinocitos basales causando la destrucción inmune. Los antígenos de superficie de queratinocitos modificados son el blanco para las células citotóxicas, mientras que los mastocitos, las células de Langerhans y las citoquinas de los linfocitos y queratinocitos están involucradas en la cronicidad.

El cuadro resultante del proceso inmunológico es la degeneración vacuolar, lisis de células epiteliales basales, y por último, licuefacción de la capa basal. En las lesiones clásicas de LP, un infiltrado denso de linfocitos en banda oblitera la interfase entre el epitelio y la lámina propia. La apoptosis de los queratinocitos lleva a la formación de cuerpos Civatte. La capa de queratina puede engrosarse y se ha encontrado un incremento en la capa granular⁶¹.

En el LP, el proceso que se ha conocido tradicionalmente como degeneración por licuefacción, en la actualidad, se atribuye a cambios apoptóticos. Se asume, aunque no se ha probado, que el fenómeno de muerte celular es inducido debido a la proximidad del infiltrado linfocítico subepitelial.

Se ha encontrado una frecuencia incrementada de apoptosis en el LPO comparada con la mucosa normal, especialmente asociada con los linfocitos infiltrados⁸. La sobreexpresión de p53 podría ser la responsable de la detención del ciclo celular que eventualmente termina en apoptosis³⁸. Los efectos de p53 sobre el ciclo celular y la apoptosis están parcialmente mediados por la proteína p21WAF1, que bloquea la replicación del DNA y el progreso del ciclo celular a la fase S afectando la función de varios complejos ciclina/quinasa dependiente de ciclina. La p21 es sintetizada de *novo* en las células basales y este fenómeno es mediado por la unión y transactivación de p53 al gen P21WAF1⁴⁵. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que la apoptosis es un mecanismo potencial para la pérdida de los queratinocitos, especialmente en el LPO.

La apoptosis característicamente afecta a células individuales dispersas y se manifiesta histológicamente por la formación de fragmentos citoplasmáticos ovoides o ligeramente esféricos, algunos de los cuales contienen remanentes de núcleos picnóticos. Los cuerpos apoptóticos pueden ser: clásicos, citoplasmáticos o coloides. Los clásicos están asociados con fragmentación del DNA, aunque la degradación nuclear no es una característica obligatoria. Los cuerpos apoptóticos pueden ser totalmente citoplasmáticos, existiendo como pequeñas células plegadas o residuos hialinos. La relación de éstos con estructuras hialinas mucho más grandes llamadas cuerpos coloides o cuerpos de Civatte, no es clara, aunque se sabe que los últimos contienen proteínas del suero⁸.

Una interpretación más confiable acerca de si existe o no incremento en los fenómenos apoptóticos en el LPO podría hacerse a través de microscopía electrónica de transmisión.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y COMPLICACIONES

Debe hacerse diagnóstico diferencial con enfermedades de aspecto clínico e histológico semejantes como las reacciones liquenoides, leucoplasia, el lupus eritematoso sistémico, el liquen esclerótico y las estomatitis ulcerativas. Cuando las lesiones son clásicas el diagnóstico puede hacerse fácilmente desde sus características clínicas, pero en casos más atípicos o donde se quiera excluir la malignidad se requiere de biopsia. La hiperqueratosis, cambios degenerativos de células basales y el infiltrado subepitelial de histiocitos y linfocitos son características histopatológicas usadas para su diferenciación.

El LP presente en forma de placas en la encía es muy difícil de diferenciar de la leucoplasia o de otras queratosis⁷⁴ y la diferenciación del LPO de aspecto descamativo debe hacerse con el pénfigo, penfigoide, dermatitis herpetiforme, lupus eritematoso o alergias e infecciones crónicas como la candidiasis^{49,54}.

Entre las complicaciones de este desorden están la sensibilidad y el dolor principalmente en su manifestación erosiva y la candidiasis sobreagregada por el uso de corticosteroides tópicos. La principal complicación es el riesgo de transformación maligna sobre la que aun existe mucha controversia con múltiples interpretaciones opuestas en cuanto a si se trata de un fenómeno intrínsecamente premaligno, o si es el LPO facilitador del carcinoma escamocelular por acción de agentes externos; o si en realidad estas dos entidades no tienen relación real^{6,28,36,37}.

Las causas de transformación maligna en el LPO son desconocidas, pero existen factores coadyuvantes como el alcohol, cigarrillo, candidiasis y virus del Herpes Simplex, además del Papilomavirus Humano⁽⁶¹⁾. La estrecha relación célula-célula en el LPO además de la liberación de múltiples citoquinas modifican las proteínas tisulares y celulares superficiales hasta el punto en que el tejido se hace más susceptible de experimentar cambios displásicos o transformación maligna³⁶.

La palabra liquenoide constituye un término histológico descriptivo que reúne dos o más de los siguientes criterios:

1. Hiperorto o paraqueratosis,
2. Infiltrado en banda superficial en la lámina propia principalmente de linfocitos,
3. Mezcla de células (linfocitos) con el epitelio superficial y
4. Clavos epiteliales en forma de sierra.

De acuerdo con estos mismos criterios existen entonces cuatro subdivisiones así: liquen plano, estomatitis liquenoides inespecíficas, displasia liquenoide y otras entidades específicas³⁶.

El LP para su diagnóstico debe presentar licuefacción degenerativa de las células basales e infiltrado inflamatorio en banda de la lámina propia, por el contrario la presencia de aspectos topográficos y citológicos de displasia, presencia de infiltrado heterogéneo en la lámina propia y extensión de ese infiltrado hacen pensar en otro diagnóstico. En la displasia liquenoide se agrupan aquellas lesiones en las que se observa

licuefacción de la basal, más tres o cuatro criterios histológicos de los ya mencionados y cambios topográficos y citológicos de displasia. Las estomatitis liquenoides inespecíficas serán aquellas lesiones en que exista dificultad para establecer un diagnóstico sólo con la microscopía de luz. De lo anterior se deduce la gran dificultad para determinar completamente un diagnóstico a un grupo de lesiones que son clínicamente parecidas y que histopatológicamente comparten características similares. La importancia radica en que una lesión que se asemeja a un LP y que presente características displásicas puede fácilmente permitirse evolucionar hasta la malignidad y aunque es imposible determinar la probabilidad de que ocurra dicho evento, es más factible que se presente que si se tratara de una lesión con maduración epitelial normal³⁷.

Generalmente la biopsia es requerida para el diagnóstico definitivo y la inmunofluorescencia puede ayudar a los diagnósticos diferenciales. Así, el diagnóstico clínico de LP debe hacerse sólo en aquellas circunstancias en que las lesiones en mucosa oral son típicas y bilaterales. Además, el material de biopsia debe cumplir con los criterios histológicos porque de lo contrario un disturbio sutil en la maduración puede cuestionar el diagnóstico³⁷.

TERAPIA

Debido a que el LP no erosivo es asintomático muchos pacientes no solicitan tratamiento. Por el contrario el erosivo representa bastante discomfort para el paciente y esto ha motivado la búsqueda de terapias para disminuir la morbilidad. A pesar de los esfuerzos, hasta el momento no existe ninguna terapia disponible ni totalmente exitosa para el tratamiento del LP, sin contar con que los medicamentos utilizados para ello tienen múltiples efectos adversos.

En nuestra experiencia hemos obtenido una rápida resolución de las lesiones orales en aquellos casos muy sintomáticos utilizando un colutorio preparado con la mezcla de un antiácido (e.g. *Mylanta Plus*®), un antihistamínico (e.g. *Benadryl*®), un protector de la mucosa (sucralfate) y un antidiarreico (*Kaopectate*®), cuatro veces/día durante 5 minutos cada vez. Antes de realizar la higiene bucal se recomienda el uso de un anestésico tópico en forma de gel. La limpieza de las ulceraciones se realiza impregnando un dedil de gasa con el colutorio para remover las pseudomembranas que las cubren.

Para favorecer los resultados de las terapias se recomienda la higiene oral adecuada, pero debe tenerse en cuenta que la presencia de lesiones ulcerativas en el LP erosivo la dificulta^{21,29}. Las restauraciones defectuosas deben reemplazarse para evitar que éstas produzcan lesiones debido a bordes afilados o superficies rugosas²¹.

El uso de corticosteroides y medicamentos inmunomoduladores debe ser combinado con antimicóticos para prevenir la presencia de candidiasis sobreagregadas. La griseofulvina se ha usado empíricamente arrojando resultados óptimos^{2,39} y algunas veces inefectivos^{5,47}. Los esteroides han sido utilizados como principal medida terapéutica del LP^{13,52,70,74}. Además del uso tópico también se ha evaluado la aplicación intralesional de la hidrocortisona, la dexametasona, la acetona de triamcinolona y la metilprednisolona^{56,81} o la administración sistémica^{66,74}. La acetona de triamcinolona ha resultado particularmente efectiva si se administra en dosis de 0.2 mL cada 15 días intralesionalmente en úlceras refractarias al manejo local, sobre todo en los casos severos. En pacientes con un compromiso extenso recomendamos la administración sistémica de 10 mg *q*id de prednisolona hasta llevar al paciente a una terapia de manejo sintomático.

Entre los medicamentos que actualmente se han venido utilizando en forma experimental están: el levamisol como inmunomodulador⁶⁷, el IFN- β ⁵⁹, los retinoides y el etretinato⁷.

Las terapias antimicrobianas se han usado en forma empírica porque no se ha demostrado la etiología infecciosa de la enfermedad. Algunos autores reportan mejoría de las lesiones con el uso de tetraciclina⁵⁸, mientras que otros declaran que no tiene valor en la terapia¹⁹.

Técnicas quirúrgicas⁷², crioquirúrgicas⁴², con laser de CO₂³⁰ o con radiación ultravioleta⁶¹, también han sido modalidades terapéuticas en los últimos años con aparente éxito clínico.

CONCLUSIÓN

- Se ha categorizado al LPO como un desorden inmunológico persistente en el que los queratinocitos basales parecen ser el blanco de los linfocitos T. Se piensa que la liberación focal de citoquinas pudiera mediar el reclutamiento y retención de linfocitos, así como la muerte de queratinocitos basales. Debido a que las citoquinas pueden mediar la muerte celular apoptótica, se ha establecido que la apoptosis puede representar un

importante mecanismo en la destrucción de las células basales en esta condición, pudiendo ser a la vez un parámetro importante en su transformación neoplásica.

- La modulación farmacológica de la maquinaria apoptótica será en el futuro un punto de intervención terapéutica en condiciones patológicas donde la apoptosis inapropiada sea prominente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Atzman J., Perry H.O., The variations and course of lichen planus. *Arch, Dermatol*, 84: 179-191, 1961.
2. Aufdemorte T.B., DeVillez R.L., Giesecker D.R., Griseofulvin in the treatment of three cases of oral erosive lichen planus, *Oral Surg, Oral Med Oral Pathol*, 55: 459-462, 1983.
3. Axéll T., Rundquist L., Oral lichen planus a demographic study. *Community Dent Oral Epidemiol*, 15: 52-56, 1987.
4. Axéll T., Zain R.B., Siwamongstham P., Tantini-ran D., Thampipit J. Prevalence of oral soft tissues lesions in out-patients at two Malaysian and Thai dental schools, *Community Dent Oral Epidemiol*, 18: 95-99, 1990.
5. Bagan J.V., Silvestre F.J., Mestre S., Gisbert C., Bermejo A., Agramont J., Treatment of lichen planus with griseofulvin, Report of seven cases, *Oral Surg, Oral Med Oral Pathol*, 60: 608-610, 1985.
6. Barnard NA. et al. Oral cancer development in patients with oral lichen planus. *J. Oral Pathol. Med*, 22(9): 421-424, 1993.
7. Baudet-pommel M., Janin-Mercier A., Souteyrand P. Sequential immunopathologic study of oral lichen planus treated with tretinoin and etretinate, *Oral Surg, Oral Med Oral Pathol*, 71: 197-202, 1991.
8. Bloor B., Malik F., Odell E., Morgan P., Quantitative assesment of apoptosis in oral lichen planus, *Oral, Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol, Endod*, 88: 187-95, 1999.
9. Bramanti T., Decker N., Lozada Nur F., Sauk J., Regezi J., Heat shock proteins and gamma tetha lymphocytes in oral lichen planus, *Oral Surg, Oral Med Oral Pathol*, 80: 698-704, 1995.
10. Boisnic S., Ouhayoun J., Branchet M., Alteration of cytokeratin expression in oral lichen planus, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 79: 207-215, 1995.
11. Boyd A.S., Nelder K.H., Lichen planus, *J. Am Acad, Dermatol*, 25: 593-612, 1991.
12. Camisa C., Allen C.M., Bowen B., Olsen R.A., Indirect immunofluorescence of oral lichen planus, *J Oral Pathol*, 15: 218-220, 1986.
13. Cawson R.A., Treatment of lichen planus with betamethasone, *Br. Med, J*, 2: 86-89, 1968.
14. Chaiyarit P., Kafrawy A., Miles D., Zunt S., VanDis M, Gregory R. Oral lichen planus: an immunohistochemical study of heat shock proteins (HSPs) and cytokeratins (CKs) and a unifying hypothesis of pathogenesis, *J Oral Pathol Med*, 28: 210-205, 1999.
15. Chattopadhyay A., Arterial blood pressure and blood glucose levels in oral lichen planus patients in Calcutta (India), *Indian J Dent Res*, 3: 84-89, 1992.
16. Christensen E., Holmstrup P., Jorgensen F.W., Jensen B.N., Pindborg J. Glucose tolerance in patients with oral lichen planus, *J Oral Pathol*, 6: 143-151, 1977^a.
17. Christensen E., Holmstrup P., Wiberg-Jorgensen F., Neumann-Jensen B., Pindborg J.: Arterial blood pressure in patients with oral lichen planus, *J Oral Pathol*, 6: 139-142, 1977^b.
18. Dekker N.P., Lozada-Nur F., Lagenaur L.A., MacPhail L.A., Bloom CY, Regezi JA. Apoptosis-associated markers in oral lichen planus, *J Oral Pathol, Med*, 26: 170-175, 1997.
19. Eisen D., The vulvovaginal- gingival syndrome of lichen planus, *Arch Dermatol*, 130: 1379-1382, 1994.
20. Eisen D., The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in patients with oral lichen planus, *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol, Endod*, 88: 431-436, 1999.
21. Erpenstein H., Periodontal and prosthetic treatment in patient with oral lichen planus, *J Clin periodontol*, 12: 104-112, 1985.
22. Eversole L.R., Dam J., Ficarra G., Hwang C.Y., Leukocyte adhesion molecules in oral lichen planus: a T cell mediated immunopathologic process, *Oral Microbiol, Immunol*, 9: 376-383, 1994.
23. Farthing P.M., Matear P., Cruchley A.T., The activation de Langerhans cells in oral lichen planus. *J Oral Pathol, Med*, 19: 81-85, 1990.
24. Firth N.A., Reade P.C., Angiotensin-converting enzyme inhibitors implicated in oral mucosa lichenoid reactions, *Oral Surg*, 67: 41-44, 1989.
25. Gorsky M., Raviu M., Moskona D., Laufer M., Bodner L., Clinical characteristics and treatment of patients with oral lichen planus in Israel, *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol, Endod*, 82: 644-649, 1996.
26. Hazen H., Syphilis and skin disease in the American Negro, *Arch, Dermatol, Syphilol*, 31: 316, 1935.
27. Holmstrup P., Reactions of the oral mucosa related to silver amalgam, *J Oral Pathol, Med*, 20: 1-7, 1991.
28. Holmstrup P., The controversy of a premalignant potential of oral lichen planus is over, *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol*, 73: 704-706, 1992.

29. Holmstrup P., Schiotz A.W., Hyug D., Westergaard W., Effect of dental plaque control on gingival lichen planus, *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol*, 69: 585-590, 1990.
30. Horch H., Gerlach K.L., Schaefer H.E., CO₂ laser surgery of oral premalignant lesions. *Oral Maxillofac Surg*, 15: 19-24, 1986.
31. Jontell M., Hansson H.A., Nygren H., Mast cells in oral lichen planus, *J Oral Pathol*, 15: 273-275, 1986.
32. Karagouni E.E., Dotsika E.N., Sklavounou A., Alteration in peripheral blood mononuclear cell function and serum cytokines in oral lichen planus, *J Oral Pathol, Med*, 23: 28-35, 1994.
33. Kirby A.C., Olsen I., Farthing P.M., Porter S.R., Expression of lymphocyte function-associated antigen 3 in oral lichen planus, *Oral diseases*, 1: 193-197, 1995.
34. Konter J., Kellner I., Hoffmeister B., Stelly W., Induction and upregulation de adhesion receptors in oral and dermal lichen planus *J Oral Pathol Lichen Planus*, *J Oral Pathol, Med*, 19: 459-463, 1990.
35. Kövesi G., Bánóczy J., Follow-up studies in oral lichen planus, *Int, J Oral Surg*, 2: 13-19, 1973.
36. Krutchkoff D.J. & Eisenberg E., Lichenoid dysplasia: A distinct histopathologic entity, *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol*, 60: 308-315, 1985.
37. Krutchkoff D.J. & Eisenberg E., Lichenoid lesions of oral mucosa diagnostic criteria and their importance in the alleged relationship to oral cancer. *Oral Surg, Oral Med. Oral Pathol*, 73: 699-707, 1992.
38. Lacy M.F., Reade P.C., Hay K.D., Lichen planus: a theory of pathogenesis, *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol*, 56: 521-526, 1983.
39. Lamey P.J., Boyle M.A., Simpson N.B., Ferguson M.M., A pilot study of griseofulvin therapy in erosive oral lichen planus, *J Oral Med*, 42: 233-235, 1987.
40. Lamey P.J., McCartan B.E., MacDonald D.G., MacKie R.M., Basal cell cytoplasmatic autoantibodies in oral lichenoid reactions, *Oral Surg, Oral Med Oral Pathol*, 79: 44-49, 1995.
41. Lin S.C., Sun A., HLA DR and DQ antigens in chinese patiens with oral lichen planus, *J Oral Pathol, Med*, 19: 298-300, 1990.
42. Loitz G.A., O'leary J.P., Erosive lichen planus of the tongue treated with criosurgery, *J Oral Maxillofac, Surg*, 44: 580-582, 1986.
43. Lundström I.M.C., Incidence of diabetes mellitus in patients with lichen planus, *Int, J Oral Surg*, 12: 147-152, 1983.
44. Lundström I.M.C., Serum inmunoglobulins and autoantibodies in patients with oral lichen planus. *Int, J Oral Surg*, 14: 259-268, 1985.
45. Majorana A., Facchetti F., Pellegrini W., Sapelli P., Apoptosis-associated markers in oral lichen planus (letter), *J Oral Pathol, Med*, 28: 47-48, 1999.
46. Murty P.R., Daftary D.K., Bhonsie R.B., Gupta P.C., Mehta F.S., Pindborg J.J., Malignant potential of oral lichen planus: observation in 722 patients from Indian, *J Oral Pathol*, 15: 71-77, 1986.
47. Naylor GD. Treating erosive lichen planus with griseofulvin: a report of four cases, *Quintessence, Int*, 21: 943-947, 1990.
48. Neumann-jensen B., Holmstrup P., Pindborg J.J., Smoking habits of 6 patients with oral lichen planus, *Oral Surg*, 43: 410-415, 1977.
49. Nisengard R.J., Rogers R.S., The treatment of desquamative gingival lesions, *J Periodontol*, 58: 167-172, 1987.
50. OHTA Y., Yonemoto K., Asai T., Yaguchi A., Lichen planus annularis: an immunohistochemical study, *J Dermatol*, 19: 414-419, 1992.
51. Pindborg J.J. Atlas of diseases of the oral mucosa, 5ª Ed Copenhagen: W.B. Saunders Company, 258-265, 1992.
52. Plemons J.M., Rees T.D., Zachariak N.Y., Absorption of topical steroid and evaluation of adrenal suppression in patients with erosive lichen planus, *Oral Surg, Oral Med Oral Pathol*, 69: 688-693, 1990.
53. Porter K., Klouda P., Scully C., Bidwell J., Porter S., Class I and II HLA antigens in british patiens with oral lichen planus, *Oral Surg, Oral Med Oral Pathol*, 75: 176-180, 1993.
54. Porter S., Kirby A., Olsen I., Barrett W., Immunologic aspects of dermal and oral lichen planus. A review, *Oral Surg, Oral Med Oral Pathol, Oral Radiol, Endod*, 83: 358-366, 1997.
55. Potts A.J.C., Hamburger J., Scully C., The medications of patients with oral lichen planus and the associattion of nomsteroidal anti-inflammatory drugs with erosive lesions, *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol*, 64: 541-543, 1987.
56. Randell S., Cohen L., Erosive lichen planus. Management of oral lesions with intralesional corticosteroid injections, *J Oral Med*, 29: 88-91, 1974.
57. Robertson W.D., Wray D., Ingestion of medication among patient with oral keratoses including planus, *Oral Surg, Oral Med Oral Pathol*, 74: 183-185, 1992.
58. Ronbeck B.A., Lind P.O., Thrane P.S., Desquamative gingivitis: preliminary observations with tetracycline treatment, *Oral Surg, Oral Med Oral Pathol*, 69: 694-697, 1990.
59. Sato M., Yoshida H., Yanagawa T., Yura Y., Urata M., Nitta T., Therapeutic effect of human fibroblast interferon on premalignant lesions arising in the oral mucosa, *Int, J Oral Surg*, 14: 184-194, 1985.

60. Schiodt M., Holmstrup P., Dabelsteen E., Ullman S., Deposits of immunoglobulins, complement and fibrinogen in oral lupus erythematosus, lichen planus and leukoplakia, *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol*, 51: 603-608, 1981.
61. Scully C., Beyli M., Ferreiro M., Ficarra G., Gill Y., Griffiths M., Holmstrup P., Mullu S., Porter S., Wray D., Update on oral lichen planus: Etiopathogenesis and management, *Crit Rev, Oral Biol, Med*, 9: 86-122, 1998.
62. Scully C., El-Kom M., Lichen planus: Review and update in pathogenesis, *J Oral Pathol, Med*, 14: 431-435, 1985.
63. S S.P., Gorsky M., Lozada Nur F., A., prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus, persistence, remission, and malignant association *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol*, 60: 30-34, 1985.
64. Sklavounou A.D., Laskaris G., Frequency of desquamative gingivitis in skin disease, *Oral Surg*, 56: 141-144, 1983^a.
65. Sklavounou A., Laskaris G., Angelopoulos A., Serum immunoglobulins and complement (C3) in oral lichen planus, *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol*, 55: 47-51, 1983^b.
66. Snyder R.A., Schwartz R.A., Schneider J.S., Elias P.M., Intermittent megadose corticosteroid therapy for generalised lichen planus, *J Am Acad Dermatol*, 6: 1089-1090, 1982.
67. Sun A., Chiang C.P., Chiou P.S., Wang I.T., Liu B.Y., Wu YC. Immunomodulation by levamisole in patients with recurrently aphthous ulcers or oral lichen planus, *J Oral Pathol, Med*, 4: 172-177, 1994.
68. Takeuchi Y., Tohnai I., Koneda T., Nagura H., Immunohistochemical analysis of cell in mucosal lesions of oral lichen planus, *J Oral Pathol*, 17: 367-373, 1988.
69. Thorn J.J., Holmstrup P., Rindrum J., Pindborg J., Course of various clinical forms of oral lichen planus, A prospective follow-up study of 611 patients, *J Oral Pathol*, 17: 213-218, 1988.
70. Tyldesley W.R., Harding S.M., Betamethasone valerate aerosol in the treatment of oral lichen planus, *Br. J Dermatol*, 996: 659-662, 1977.
71. Van Dis M.L., Parks E.T., Prevalence of oral lichen planus in patients with diabetes mellitus, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 79: 696-700, 1995.
72. Vedtofte P., Holmstrup P., Hansen E.H., Pindborg J.J., Surgical treatment of premalignant lesions of the oral mucosa, *Int, J Oral Maxillofac Surg*, 16: 656-664, 1987.
73. Verdickt G.M., Savage N.W., Dodd N.M., Walsh L.J., Expression of the CD54 (ICAM-1) and CD11a (LFA-1) adhesion molecules in oral mucosal inflammation, *J Oral Pathol, Med*, 21: 65-69, 1992.
74. Vincent S.D., Fotos P.G., Baker K.A., Williams T.P., Oral lichen planus: the clinical, historical and therapeutic features of 100 cases, *Oral Surg, Oral Med Oral Pathol*, 70: 165-171, 1990.
75. Walsh L.J., Ishii T., Savage N.W., Gemmell E., Seymour G.J., Immunohistologic analysis of epithelial cell populations in oral lichen planus, *J Oral Pathol, Med*, 19: 177-181, 1990^a.
76. Walsh L.J., Ishii T., Savage N.W., Seymour G.J., Immunopathogenesis of oral lichen planus, *J Oral Pathol, Med*, 19: 389-396, 1990^b.
77. Walton L.J., Thurnhill M.H., Farthing P.M., VCAM-1 and ICAM-1 are expressed by Langerhans cells, macrophages and endothelial cells in oral lichen planus, *J Oral Pathol, Med*, 23: 162-168, 1994.
78. Wantzin G.L., Ralfkiaer E., Lisby S., Rothlein R., The role of intercellular adhesion molecules in inflammatory skin reactions, *Br J Dermatol*, 119: 141-145, 1988.
79. Watanabe T., Ohishi M., Tanaka K., Sato H., Analysis of HLA antigens in japonese with oral lichen planus, *J Oral Pathol*, 15: 529-533, 1986.
80. Yamamoto T., Osaki T., Yoneda K., Ueta E., Cytokine production by keratinocytes and mononuclear infiltrate in oral lichen planus, *J Oral Pathol, Med*, 23: 309-315, 1994.
81. Zegarelli D.J., Multimodality steroid therapy of erosive and ulcerative oral lichen planus, *J Oral Med*, 38: 127-130, 1983.

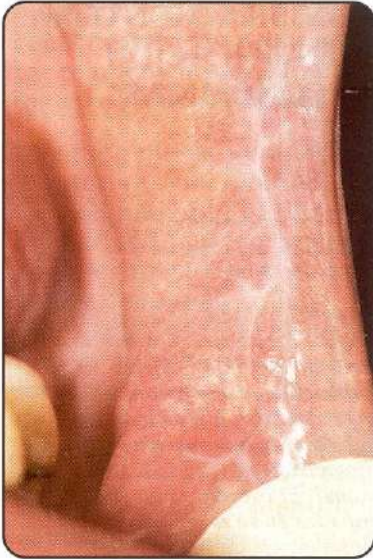


FIGURA 1
Liquen Plano reticular



FIGURA 2
Liquen Plano papular

FIGURA 3
Liquen Plano en placa

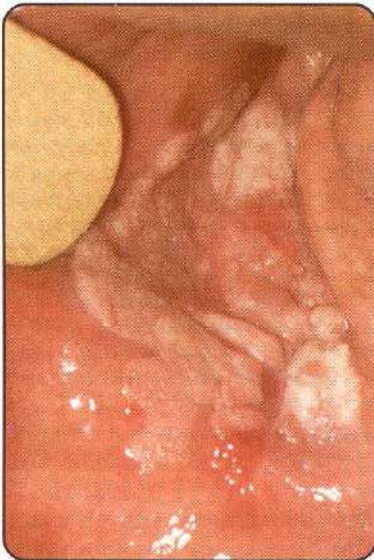


FIGURA 4
Liquen Plano buloso

FIGURA 5
Liquen Plano atrófico



FIGURA 6
Liquen plano erosivo (ulcerativo)

