



Gaceta Médica de Bilbao

www.elsevier.es/gmb



REVISIÓN

Enfermedad liquenoide oral: condición premaligna emergente y controvertida

D. Cortés, M. Agurne Uribarri, M.L. Gainza, M.A. Echebarria y J.M. Aguirre*

Servicio Clínica Odontológica, Unidades de Medicina Bucal y de Patología Oral y Maxilofacial, Departamento de Estomatología, Universidad del País Vasco/ Euskal Herriko Unibertsitatea, Leioa, Vizcaya, España

Recibido el 3 de marzo de 2009; aceptado el 16 de octubre de 2009

PALABRAS CLAVE

Liquen;
Oral;
Enfermedad;
Premalignidad;
Diagnóstico

Resumen

La presencia de lesiones mucosas papulares blancas con una disposición reticular es uno de los hallazgos más comunes en la patología bucal. Clásicamente, estas lesiones se han denominado genéricamente como liquen plano oral (LPO). Este proceso mucoso crónico tiene una etiología desconocida, un origen inmunológico y afecta más a las mujeres perimenopáusicas. El carácter precanceroso de estas entidades ha sido y es motivo de controversia, ya que en la mayoría de los casos la tasa de malignización no supera el 1% de los casos. En la actualidad, se considera que algunas lesiones, las denominadas lesiones liquenoides orales (LLO), tienen un mayor potencial de transformación maligna. Por ello es importante conocer los diferentes aspectos que presenta la enfermedad liquenoide oral (ELO) en sus diferentes vertientes. En esta revisión, actualizamos y analizamos los principales aspectos clinicopatológicos y pronósticos de esta común y controvertida enfermedad de la mucosa oral.

© 2009 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Lichen;
Oral;
Disease;
Premalignancy;
Diagnosis

Oral lichen disease: an emerging and controversial premalignant entity

Abstract

The presence of white papules with reticular pattern is one of the most common findings in oral pathology. Classically, these lesions have been generically called oral lichen planus (OLP). This entity is a chronic inflammatory disease with an immunological basis and unknown etiology that has a predilection for perimenopausal females. The premalignant potential of OLP has been—and still is—controversial. Most studies report that malignancy occurs in less than 1% of cases.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josemanuel.aguirre@ehu.es (J.M. Aguirre Urizar).

Recently, certain lesions, called oral lichenoid lesions (OLL) are considered to be those with an increased risk of malignant transformation. Consequently, knowledge of the different features of oral lichenoid disease (OLD) and its distinct subtypes is essential. In this review, we provide an update of the main clinicopathological and prognostic features of this common and controversial oral mucosal disease.

© 2009 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

HITZ GILTZARRIAK

Liken;
Aho;
Gaixotasun;
Premalignizazio;
Diagnostiko

Liken antzerako ahoko gaixotasuna: egoera premaligno emergentea eta eztabaidatua

Laburpena

Sare itxurako lesio papular zuriak izatea ahoko patologian sarrien agertzen den lesioetako bat da. Klasikoki, lesio horien izen generikoa ahoko liken zapala da (ALZ). Mukosaren prozesu kroniko horrek sorburu ezezaguna du, eta jatorri immunologikoa dauka; gainera menopausiatik gertu dauden emakumeek izaten dute gehienetan. Entitate horren aurreminbizi izaera beti izan da eztabaida sortu duen gaia; batez ere, gehienetan, malignizazio tasak ez duelako ehuneko bat gairiditzen. Gaur egun, zenbait lesio, ahoko liken antzerako lesioak (ALL) deiturikoe, txarrerantz transformatzeko joera handiagoa dutela uste da. Horregatik, garrantzitsua da liken antzerako ahoko gaixotasunaren (LAG) aspektuak ezagutzea, alderdi guztietan. Artikulu honetan, ahoko gaixotasun arrunt eta eztabaidatu honen alderdi klinikopatologikoak eta pronostikoak eguneratuko eta aztertuko ditugu.

© 2009 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Argitaratzailea: Elsevier España, S.L.
Eskubide guztiak gordeta.

Introducción

Clásicamente, se ha considerado como liquen plano oral (LPO) a un proceso inflamatorio crónico de la mucosa oral que afecta principalmente a mujeres de mediana edad perimenopáusicas¹⁻³. Recientemente hemos propuesto una nueva nomenclatura y clasificación para los procesos con pápulas blancas reticulares en la mucosa oral, agrupándolos como enfermedad liquenoide oral (ELO)⁴.

La lesión clínica característica de estos procesos es la pápula blanca lineal, con un patrón reticular y generalmente asintomática (fig. 1). No obstante, cuando se acompaña de lesiones atróficas y erosivas suele ser sintomática^{2,5}. Las lesiones suelen presentar un patrón bilateral y simétrico, característico en los casos típicos de LPO^{1,2}.

La etiología de la ELO es desconocida, aunque existe un acuerdo general en considerarlos procesos autoinmunitarios. Los linfocitos TCD8 citotóxicos y los TCD4 facilitadores se acumularían en la lámina propia y en la submucosa superficial. Estos linfocitos serían activados por diferentes mecanismos y producirían apoptosis celular, degeneración basal y destrucción de la membrana basal, dando lugar a las lesiones clínicas^{2,6,8}.

Existen procesos similares al LPO, que no cumplen todos los requisitos clinicopatológicos típicos, denominados lesiones liquenoides orales (LLO), que suelen adoptar con frecuencia un patrón unilateral y/o asimétrico⁹. Pueden ser reactivas cuando existe una causa reconocida (p. ej., amalgama de plata, o fármacos), o idiopáticas cuando no se identifica ningún factor causante⁴.

El tratamiento de estos procesos es sintomático antiinflamatorio y está indicado en los pacientes con sintomatología que presentan lesiones atróficas, erosivas y ulcerativas. Los

fármacos más utilizados son los inmunosupresores e inmunomoduladores locales y sistémicos, preferentemente los corticoides^{3,5,10}.

El elemento más importante de los procesos agrupados como ELO es su posible transformación maligna en un carcinoma oral de células escamosas^{2,7,11-16}. Estos últimos años las LLO han sido objeto de un interés especial, ya que parecen presentar un mayor riesgo de transformación maligna que el LPO clásico^{3,13,17,18}.

En esta revisión actualizamos y analizamos los principales aspectos clinicopatológicos y pronósticos de esta prevalente y controvertida enfermedad oral.



Figura 1 Pápulas reticulares blancas en la mucosa yugal.

Aspectos etiopatogénicos

En la actualidad se considera que la ELO es un proceso inmunológico multifactorial con factores genéticos, psicológicos, infecciosos, etc., que podrían actuar como agentes causales o como precipitantes del proceso^{2,8,12}.

En esta enfermedad autoinmunitaria los linfocitos T CD8 citotóxicos serían atraídos y activados por uno o más antígenos (aún desconocidos) asociados al complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (CMH-I), expresados por los queratinocitos. Los linfocitos T CD4 colaboradores, a su vez, serían atraídos y activados por el complejo de histocompatibilidad de clase II (CMH-II) asociado a las células de Langerhans (cL) y/o a los queratinocitos (Lodi et al⁵). También participarían diferentes citocinas (interleucina 2 [IL-2], IL-12), el interferón gamma (IFN- γ) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), moléculas involucradas en la respuesta inmunitaria. El TNF- α secretado por los linfocitos T CD8 citotóxicos provocaría apoptosis de los queratinocitos y estimularía la sobreexpresión de las moléculas de adhesión (moléculas de adhesión leucocitaria al endotelio-1, moléculas de adherencia intercelular, moléculas de adhesión celular vascular-1) por las células endoteliales del plexo vascular subepitelial, que participarían también en el proceso inflamatorio^{2,8}. Es poco probable que estos procesos estén causados por un único antígeno. Estudios sobre las células T de la zona lesional no han demostrado alteraciones genéticas en este sentido¹⁹. Probablemente estos procesos sean el resultado de la implicación de diferentes antígenos que pueden ser extrínsecos o intrínsecos, o superantígenos. En una minoría de pacientes, se pueden identificar el o los factores precipitantes, entre los que se incluyen materiales dentales, sobre todo de restauración dental como la amalgama de plata, medicamentos como los antiinflamatorios no esteroideos o los inhibidores de la conversión de la angiotensina, el estrés, algunos agentes infecciosos como el virus de la hepatitis, etc.²⁰.

Se cree que existen dos vías para el daño tisular, que explicarían en parte el carácter crónico del proceso inflamatorio^{6,21}. La primera sería a través de un mecanismo antígeno

específico donde los queratinocitos basales y las cL presentarían antígenos asociados a CMH-I y II. Los del CMH-I estimularían a los LTCD8 citotóxicos a secretar TNF- α y los del CMH-II a los linfocitos CD4 a secretar IL-2 e IFN- γ , que producirían un daño continuo en los queratinocitos^{8,6,21}. La segunda vía sería a través de mecanismos no específicos, que provocarían degranulación de los mastocitos y posterior activación de metaloproteinasas (MMP), que degradarían componentes de la matriz extracelular y de la membrana basal^{21,22}. Se ha señalado que más del 60% de los mastocitos de las lesiones de LPO están degranulados en comparación con la mucosa no afectada^{8,23}. La degranulación mastocitaria es una fuente importante de quimasa y triptasa, proteasas activadoras de MMP 1, 3 y 9²². Además, algunos de los mediadores liberados por los mastocitos participan en la migración de linfocitos a través del epitelio⁸. Específicamente, el TNF- α estimula la sobreexpresión de algunas moléculas de adhesión (CD62E, CD54, CD106), necesarias para la adhesión de los linfocitos a la pared vascular para su posterior extravasación²². La quimasa y la triptasa activarían la MMP-9 derivada de los linfocitos T, provocando daño en el colágeno tipo IV y en la membrana basal^{8,22}.

Aspectos histopatológicos

En el diagnóstico de estos procesos es fundamental unir los aspectos clínicos y los histopatológicos, tanto para confirmar la sospecha clínica como para excluir la existencia de displasia epitelial o de otro proceso similar, incluido el cáncer²⁴. Sin embargo, se ha demostrado que la evaluación histopatológica puede ser muy subjetiva²⁵ y que aproximadamente en la mitad de los casos la correlación clinicopatológica suele ser pobre⁹.

El LPO clásico se caracteriza histopatológicamente por la presencia de hiperqueratosis o atrofia, exocitosis, degeneración hidrópica de la capa basal, queratinocitos apoptóticos (cuerpos de Civatte) y un infiltrado inflamatorio crónico en la lámina propia con disposición "en banda" constituido principalmente por linfocitos T⁶ (fig. 2). No obstante, este aspecto histológico no es patognomónico del LPO y se puede observar en otros procesos mucosos, como el penfigoide mucoso, el lupus eritematoso discoide, etc.¹⁷.

Las LLO son entidades difíciles de diferenciar del LPO, ya que muestran características clínicas e histopatológicas similares, por lo que es imprescindible realizar un examen clínico minucioso, ya que la omisión de datos clínicos frecuentemente se asocia a errores en el diagnóstico histopatológico¹⁷. En 2003, van der Meij y van der Waal⁹ señalaban una serie de criterios clínicos e histopatológicos para diferenciar el LPO y las LLO (tabla 1). Estos autores⁹ consideran como LLO a todas aquellas lesiones que no cumplen los criterios clinicopatológicos típicos de LPO, a las que denominan "clínica y/o histopatológicamente compatibles con LPO". Algunos autores¹⁷ señalan que es casi imposible diferenciar entre LPO y LLO basándonos sólo en las características histopatológicas. No obstante, existirían algunos datos sugestivos de la LLO, como un infiltrado inflamatorio más profundo desde el corion hasta la submucosa, bien en algunas áreas o en toda la muestra, y la existencia de inflamación perivascular con abundancia de células plasmáticas y neutrófilos. También es importante descartar la presencia

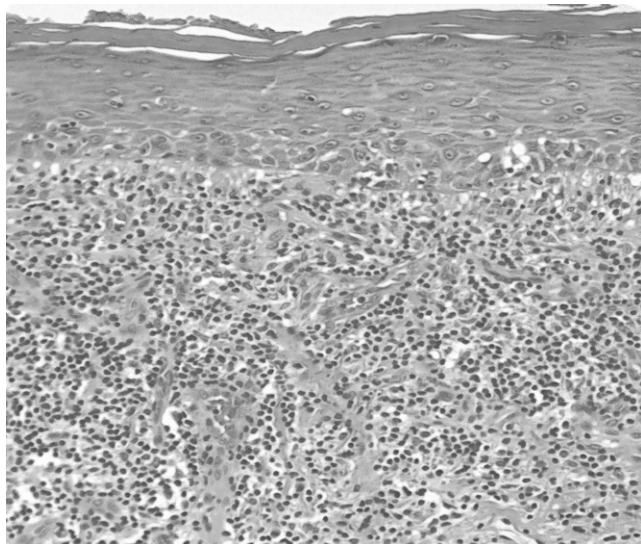


Figura 2 Histopatología con ortoqueratosis, degeneración basal e infiltración inflamatoria crónica linfocitaria (HE 40 $\times$).

de *Candida* en estas biopsias, así como evitar realizar la biopsia en las áreas ulceradas, ya que pueden provocar una acumulación secundaria de células plasmáticas y neutrófilos, y condicionar un diagnóstico erróneo¹⁷.

En algunos casos puede resultar de ayuda la utilización de inmunofluorescencia directa, que demuestra un patrón lineal de fibrina y fibrinógeno o como depósitos globulares en la zona de la membrana basal, aunque no siempre se reconocen estos depósitos²⁶.

Todas las biopsias de ELO que presenten datos histopatológicos de displasia epitelial en el momento del diagnóstico deben tratarse como cualquier lesión displásica oral, por lo que debe excluirse el diagnóstico de LPO o LLO, así como también el equívoco diagnóstico de "displasia liquenoide"⁹.

Aspectos clínicos

Esta enfermedad afecta principalmente a las mujeres entre la quinta y sexta décadas de la vida. En el reciente amplio estudio de Carbone et al²⁷, la edad media fue de 58,3 años para los varones y de 61,4 años para las mujeres.

Clínicamente, la ELO, para ser diagnosticada, debe presentar las típicas pápulas lineales blancas. En general, se consideran dos principales formas clínicas: la reticular, con pápulas blancas, y la erosivo-ulcerativa, con áreas de ulceración. Se han descrito otras presentaciones clínicas, como la forma en placa, la atrófica y la ampollar.

La forma reticular típica con pápulas blancas lineales es la más común y se caracteriza por la presencia de lesiones que forman como un encaje blanco formando una retícula (estrías de Wickham), por lo que se le denomina liquen reticular (fig. 1). Estas estrías suelen estar rodeadas por discretos halos eritematosos y constituyen un dato fundamental e imprescindible para poder hacer un diagnóstico de ELO, sea del tipo que sea^{4,9}. La característica de las lesiones papulares lineales puede no ser evidente en algunos lugares, como el dorso de la lengua, y es común que éstas aparezcan como placas atróficas. La forma reticular generalmente no causa síntomas o una ligera sensación de tirantez en las zonas afectadas, preferentemente en la mucosa yugal o en la lengua. Es clásica la afectación de la cara dorsal de la lengua, así como los bordes, dejando la zona central sin afectación.

La forma erosiva-ulcerativa no es tan común como la reticular, pero es más importante para los pacientes, ya que por lo general es sintomática. Los síntomas que pueden relatar son variables y van desde una incomodidad ligera hasta un intenso dolor que interfiere con la funcionalidad bucal. Clínicamente, el liquen plano erosivo aparece como áreas maculares eritematosas y atróficas poco definidas, dispuestas en relación con pápulas blancas (fig. 3). En algunos casos se reconocen ulceraciones irregulares, preferentemente en áreas sometidas a traumatismo oclusal en la zona media yugal y en los márgenes linguales.

Hasta en el 50% de los pacientes con ELO se observan lesiones atróficas y erosivas en la mucosa gingival, con un patrón clínico conocido como "gingivitis descamativa crónica" (GDC) (fig. 4)^{7,24}. La GDC es un proceso inespecífico que puede aparecer en otras enfermedades mucocutáneas, algunas muy importantes como el penfigoide mucoso y el pénfigo vulgar²⁸.

Tabla 1 Criterios diagnósticos

Criterios clínicos^a

- Presencia de lesiones bilaterales simétricas
- Presencia de pápulas lineales de color blanco-grisáceo en forma reticulada (patrón reticular)
- Lesiones erosivo-ulceradas, atróficas, ampollares y en placa (aceptado sólo en presencia de lesiones papulares reticuladas en cualquier lugar de la mucosa)

Criterios histopatológicos^b

- Presencia bien definida de un infiltrado celular con patrón "en banda", confinado a la porción superficial del tejido conectivo y constituido principalmente por linfocitos
- Signos de "degeneración licuefactiva" en las células de la capa basal del epitelio
- Ausencia de displasia epitelial

Diagnóstico final

- Para llegar a un diagnóstico final deberán incluirse los criterios clínicos e histopatológicos
- El diagnóstico de LPO requiere que se cumplan ambos criterios, clínicos e histopatológicos
- El diagnóstico de LLO deberá utilizarse cuando sea:
 - Clínicamente típico de LPO pero histológicamente sólo compatible con LPO
 - Histológicamente típico de LPO pero clínicamente sólo compatible con LPO
 - Clínicamente e histológicamente compatible con LPO

LLO: lesión liquenoide oral; LPO: liquen plano oral.

^aEn otras lesiones que recuerden al LPO, pero que no completen los criterios, deberá usarse "clínicamente compatible con".

^bCuando las características histopatológicas sean menos obvias, deberá usarse "histológicamente compatible con".

Modificado de van der Meij y van der Waal⁹.

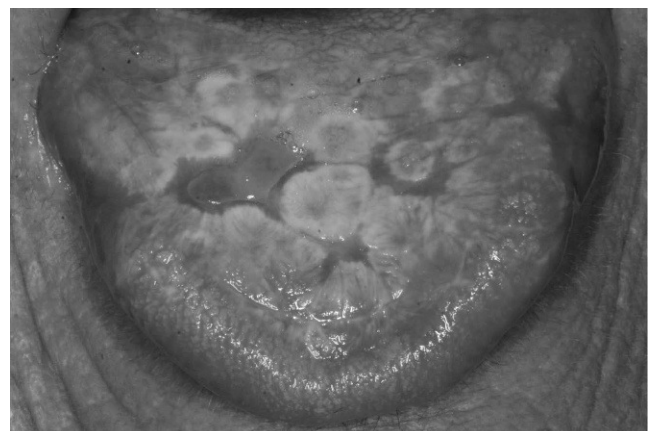


Figura 3 Lesiones linguales papulares y en placa, junto a una área ulcerada y zonas atróficas eritematosas.

Los pacientes con ELO pueden presentar lesiones extraorales, como la vulvovaginal (25% de las mujeres) o la cutánea (15%)¹². Estos casos constituirían las variantes de liquen mucoso y liquen mucocutáneo⁴.



Figura 4 Afectación por gingivitis descamativa crónica.

Las lesiones en la piel son de pápulas de color púrpura, poligonales, pruriginosas, que por lo general afectan a la superficie de flexión de las extremidades. Un examen cuidadoso de la superficie de las pápulas cutáneas revela un reticulado fino blanco en encaje (estrías de Wickham). Otros lugares de afectación extraoral son las uñas, el cuero cabelludo, el glande y la mucosa esofágica^{24,29}. También se han descrito casos aislados de afectación ocular, urinaria, nasal, laríngea, ótica, gástrica y de la mucosa anal²⁹.

Las lesiones genitales del conocido como “síndrome vulvovaginal-gingival” pueden producir quemazón, dolor, secreción y dispareunia^{30,31}. Se ha señalado que estas lesiones genitales pueden sufrir transformación maligna³². El “síndrome pene-gingival” sería el equivalente masculino de afectación plurimucosa y en el que también se ha descrito que se puede malignizar³³.

Se debe realizar siempre un diagnóstico diferencial exhaustivo ante un caso de ELO, en primer lugar con el carcinoma oral de células escamosas. También debe diferenciarse del lupus eritematoso discoide, de la leucoplasia, la candidiasis crónica, el penfigoide mucoso, las lesiones de mordisqueo, el eritema multiforme, etc. Las formas en placa pueden parecerse a la leucoplasia, especialmente a la leucoplasia proliferativa²⁴.

Un aspecto muy interesante de la ELO es su asociación a otras enfermedades sistémicas, aunque pocas hayan sido verdaderamente confirmadas. La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es una de las más documentadas³⁴. Se considera incluso que los linfocitos T VHC específicos para la hepatitis C pueden tener un papel en la patogénesis de algunos casos de LPO³⁵. La proporción de personas infectadas por el VHC fue mayor en el grupo de LPO que en el de los controles, de tal modo que los pacientes con LPO tenían alrededor de cinco veces más riesgo de estar infectados por el VHC que los controles³⁶. La asociación con el antígeno de histocompatibilidad de clase II-DR6 en los pacientes italianos, que no aparece en los pacientes británicos, podría explicar en parte la peculiar heterogeneidad geográfica de esta asociación baja en el Reino Unido³⁷.

Aspectos terapéuticos y pronósticos

El tratamiento de los pacientes con ELO, bien sea un LPO o una LLO, está indicado principalmente en las lesiones sintomáticas, atróficas, erosivas y ulcerativas. Aunque se han utilizado diversos tratamientos, los más usados son los agentes

inmunosupresores e inmunomoduladores, tanto locales como sistémicos^{3,5,24}. Los fármacos utilizados con mayor frecuencia para el control de las lesiones son los corticoides tópicos de mediana potencia, como el acetónido de fluocinolona y de triamcinolona en distintas concentraciones (0,1-0,5%), o bien, en los casos más graves y recalcitrantes, los de alta potencia, como el propionato de clobetasol desde el 0,025 al 0,1% administrados en diferentes vehículos, como orabase, solución acuosa no alcohólica o inyecciones perilesionales^{3,5,38-40}.

Algunos estudios^{5,38} señalan que los corticoides sistémicos, como la prednisona en concentraciones de 1 a 2 mg/kg/día, deberían reservarse para los brotes agudos y para los casos con lesiones múltiples extensas, ya que es más frecuente la aparición de efectos adversos asociados a la administración sistémica de estos fármacos. Además, no se ha demostrado que se obtengan mejores resultados que con los corticoides locales de alta potencia³⁸.

El tiempo de tratamiento dependerá directamente de la efectividad de la terapia y de la evolución de las lesiones. Debido a que el control de las lesiones no se produce siempre de un modo rápido y que la recurrencia es frecuente, la administración suele ser prolongada. Una terapia mantenida con inmunosupresores se asocia a la aparición de infecciones provocadas por hongos como la candidiasis oral^{3,5}. Por otro lado, se ha constatado en algunos estudios⁵ la presencia de *Candida albicans* hasta en un 37% en pacientes con LPO, la cual también se asociaría a un empeoramiento de las lesiones en muchos casos. Por ello se hace imprescindible asociar a los corticoides un tratamiento antifúngico tópico, bien con nistatina o miconazol⁴¹.

La complicación más importante de todos los procesos diagnosticados como ELO es su posible transformación maligna, razón por la cual se les ha considerado como un estado precanceroso o condición premaligna^{2,3,42,43}. Se han publicado varias series de casos en relación con la transformación maligna en esta controvertida patología. Aunque la tasa de transformación maligna varía ampliamente en la literatura científica desde un 0,4 a un 6,5% en la mayor parte de los estudios no supera el 1%^{5,7,13,14,16,44}. En la revisión realizada por Lodi et al⁵ sobre estudios publicados entre 1985 y 2004, con un seguimiento entre 4,5 y 7,5 años, la tasa de transformación maligna osciló entre el 0 y el 5,3%. En el reciente trabajo de Carbone et al²⁷, sobre 808 pacientes desarrollaron un carcinoma de células escamosas 15 pacientes, 3 varones y 12 mujeres, la mayoría en el borde lingual.

Clásicamente, se ha señalado un mayor riesgo de transformación maligna para las presentaciones clínicas llamadas “atípicas”, preferentemente las atróficas y las erosivo-ulcerativas^{14,45}. Esta circunstancia podría estar relacionada con una mayor respuesta inflamatoria, al igual que en otras enfermedades inflamatorias crónicas asociadas al desarrollo de neoplasias malignas, como la enfermedad intestinal inflamatoria, la esofagitis crónica o la colecistitis crónica^{41,46,47}. La inflamación crónica desempeñaría un importante papel en la posible carcinogénesis de este proceso, causando daño genético e induciendo proliferación tisular⁴⁸. El aumento de citocinas y de factores de crecimiento promovería o facilitaría la carcinogénesis oral^{21,47,48}. La inflamación crónica produciría daño oxidativo en el ADN por medio de productos derivados de enzimas inducibles por la inflamación, como la óxido nítrico sintetasa⁴⁹. La ciclooxigena-

sa-2, enzima inducible por la inflamación, podría actuar como inhibidor de la apoptosis de los queratinocitos y por ello es facilitadora de la carcinogénesis⁵⁰.

Se ha relacionando el proceso de malignización de las lesiones liquenoides con el fenómeno de "cancerización de campo", ya que condicionaría un mayor riesgo de presentar eventos neoplásicos malignos múltiples o multifocales⁴⁷.

Uno de los mayores problemas al interpretar los estudios de malignización en esta enfermedad es la inexistencia de criterios diagnósticos estrictos para diferenciar los procesos de liquen plano de los liquenoides⁹. En la mayoría de los estudios se han incluido tanto casos de LPO como de LLO o viceversa, por lo que es fundamental establecer criterios diagnósticos precisos clínicos e histopatológicos y poder conocer su verdadero potencial maligno^{4,9}. El grupo holandés¹⁶ estudió 67 con LPO y 125 con LLO, siguiendo unos criterios diagnósticos previos para diferenciarlos, y durante un tiempo medio de 55,9 meses, y reconoció transformación maligna en 4 (2,1%) pacientes, todos ellos diagnosticados como LLO. Previamente, este grupo⁹ había obtenido unos resultados similares, reconociendo transformación maligna en 3 pacientes diagnosticados como LLO. Estos resultados confirmarían la existencia de un mayor riesgo en las denominadas "lesiones compatibles" diagnosticadas como LLO, lo que apoyaría la necesidad de realizar siempre una cuidadosa separación diagnóstica en estos procesos basada tanto en los datos clínicos como histopatológicos⁴. Al no existir todavía criterios definitivos y confiables que nos permitan determinar qué pacientes presentan un mayor riesgo de transformación maligna, los protocolos de vigilancia clínica pueden tener una gran importancia.

En la Comunidad Autónoma del País Vasco, las cifras de cáncer oral son mayores que las de otras comunidades de España, en especial entre la población masculina con una tasa de 24,1/100.000^{51,52}. Algunos de estos carcinomas se desarrollarán desde condiciones precancerosas o premalignas como los procesos englobados en ELO. Por ello, reconocer esta patología y controlarla adecuadamente es una manera efectiva de realizar prevención efectiva del cáncer oral en nuestro medio.

Financiación

Este trabajo forma parte de la línea de investigación financiada por el Fondo de Investigación Sanitaria (ISCIII) PI051400 y el Departamento de Educación, Universidades e Investigación del Gobierno Vasco IT-192-07.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Chainani-Wu N, Silverman SJr, Lozada-Nur F, Mayer P, Watson JJ. Oral lichen planus: patient profile, disease progression and treatment responses. *J Am Dent Assoc.* 2001;132:901-9.
- Eisen D, Carrozzo M, Bagan Sebastian JV, Thongprasom K. Number V Oral lichen planus: clinical features and management. *Oral Dis* 2005;11:338-49.
- Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart PB, Wray D, Brennan M, Migliorati CA, et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103 Suppl:S25-12.
- Aguirre Urizar JM. Oral lichenoid disease. A new classification proposal [letter to Editor]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008;13:E224.
- Lodi G, Scully C, Carrozzo M, Griffiths M, Sugerman PB, Thongprasom K. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 2. Clinical management and malignant transformation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;100:164-78.
- Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Zhao ZZ, Zhou XJ, Khan A, et al. The pathogenesis of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002;13:350-65.
- Mignogna MD, Fedele S, Lo RL. Dysplasia/ neoplasia surveillance in oral lichen planus patients: a description of clinical criteria adopted at a single centre and their impact on prognosis. *Oral Oncol.* 2006;42:819-24.
- Lodi G, Scully C, Carrozzo M, Griffiths M, Sugerman PB, Thongprasom K. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 1. Viral infections and etiopathogenesis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;100:40-51.
- Van der Meij EH, Van der Waal I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. *J Oral Pathol Med.* 2003;32:507-12.
- Carbone M, Arduino PG, Carrozzo M, Caiazzo G, Broccoletti R, Conrotto D, et al. Topical clobetasol in the treatment of atrophic-erosive oral lichen planus: a randomized controlled trial to compare two preparations with different concentrations. *J Oral Pathol Med.* 2009;38:227-33.
- Mattsson U, Jontell M, Holmström P. Oral lichen planus and malignant transformation: is a recall of patients justified? *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002;13:390-6.
- Eisen D. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:207-14.
- Van der Meij EH, Schepman KP, Van der Waal I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;96:164-71.
- Lanfranchi-Tizeira HE, Aguas SC, Sano SM. Malignant transformation of atypical oral lichen planus: a review of 32 cases. *Med Oral.* 2003;8:2-9.
- Gandolfo S, Richiardi L, Carrozzo M, Broccoletti R, Carbone M, Pagano M, et al. Risk of oral squamous cell carcinoma in 402 patients with oral lichen planus: a follow-up study in an Italian population. *Oral Oncol.* 2004;40:77-83.
- Van der Meij EH, Mast H, Van der Waal I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective five-year follow-up study of 192 patients. *Oral Oncol.* 2007;43:742-8.
- Thornhill MH, Sankar V, Xu XJ, Barrett AW, High AS, Odell EW, et al. The role of histopathological characteristics in distinguishing amalgam-associated oral lichenoid reactions and oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2006;35:233-40.
- Acay RR, Felizzola CR, De AN, De Sousa SO. Evaluation of proliferative potential in oral lichen planus and oral lichenoid lesions using immunohistochemical expression of p53 and Ki67. *Oral Oncol.* 2006;42:475-80.
- Thomas DW, Stephens P, Stephens M, Patten DW, Lim SH. T-cell receptor V beta usage by lesional lymphocytes in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 1997;26:105-9.

20. Scully C, Eisen D, Carrozzo M. The management of oral lichen planus. *Am J Clin Dermatol*. 2000;1:287-306.
21. Mignogna MD, Fedele S, Lo RL, Lo ML, Bucci E. Immune activation and chronic inflammation as the cause of malignancy in oral lichen planus: is there any evidence? *Oral Oncol*. 2004;40:120-30.
22. Walsh LJ. Mast cells and oral inflammation. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003;14:188-98.
23. Juneja M, Mahajan S, Rao NN, George T, Boaz K. Histochemical analysis of pathological alterations in oral lichen planus and oral lichenoid lesions. *J Oral Sci*. 2006;48:185-93.
24. Scully C, Carrozzo M. Oral mucosal disease: Lichen planus. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2008;46:15-21.
25. Van der Meij EH, Reibel J, Sootweg PJ, Van der Waal JE, De Jong WF, Van der Waal I. Interobserver and intraobserver variability in the histologic assessment of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*. 1999;28:274-7.
26. Helander SD, Rogers III RS. The sensitivity and specificity of direct immunofluorescence testing in disorders of mucous membranes. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30:65-75.
27. Carbone M, Arduino P, Carrozzo M, Gandolfo S, Argiolas M, Bertolusso G, et al. Course of oral lichen planus: a retrospective study of 808 northern Italian patients. *Oral Dis*. 2009;15:235-43.
28. Tejedor B, Larrea G, Cortés D, Echebarria MA, Aguirre JM. Estado periodontal en pacientes con enfermedad liquenoide oral ulcerativa: análisis de 22 casos consecutivos. *Periodoncia y Osteointegración*. 2008;28:259-62.
29. Evans AV, Fletcher CL, Owen WJ, Hay RJ. Oesophageal lichen planus. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25:36-7.
30. Pelisse M. The vulvo-vaginal-gingival syndrome. A new form of erosive lichen planus. *Int J Dermatol*. 1989;28:381-4.
31. Rogers III RS, Eisen D. Erosive oral lichen planus with genital lesions: the vulvovaginal-gingival syndrome and the peno-gingival syndrome. *Dermatol Clin*. 2003;21:91-8.
32. Dwyer CM, Kerr RE, Millan DW. Squamous carcinoma following lichen planus of the vulva. *Clin Exp Dermatol*. 1995;20:171-2.
33. Bain L, Geronemus R. The association of lichen planus of the penis with squamous cell carcinoma in situ and with verrucous squamous carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol*. 1989;15:413-7.
34. Carrozzo M, Gandolfo S. Oral diseases possibly associated with hepatitis C virus. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003;14:115-27.
35. Carrozzo M, Quadri R, Latorre P, Pentenero M, Paganin S, Bertolusso G, et al. Molecular evidence that the hepatitis C virus replicates in the oral mucosa. *J Hepatol*. 2002;37:364-9.
36. Lodi G, Giuliani M, Majorana A, Sardella A, Bez C, Demarosi F, Carrassi A. Lichen planus and hepatitis C virus: a multicentre study of patients with oral lesions and a systematic review. *Br J Dermatol*. 2004;151:1172-81.
37. Carrozzo M, Brancatello F, Dametto E, Arduino P, Pentenero M, Fendine S, et al. Hepatitis C virus associated oral lichen planus: is the geographical heterogeneity related to HLA-DR6? *J Oral Pathol Med*. 2005;34:204-8.
38. Carbone M, Goss E, Carrozzo M, Castellano S, Conrotto D, Brocchetti R, et al. Systemic and topical corticosteroid treatment of oral lichen planus: a comparative study with long-term follow-up. *J Oral Pathol Med*. 2003;32:323-9.
39. Thongprasom K, Luengvisut P, Wongwatanakij A, Boonjatturus C. Clinical evaluation in treatment of oral lichen planus with topical fluocinolone acetonide: a 2-year follow-up. *J Oral Pathol Med*. 2003;32:315-22.
40. Aguirre JM, Bagán JV, Rodríguez C, Jiménez Y, Martínez-Conde R, Díaz de Rojas F, et al. Efficacy of mometasone furoate micro-emulsion in the treatment of erosive-ulcerative oral lichen planus: pilot study. *J Oral Pathol Med*. 2004;33:381-5.
41. Aguirre Urizar JM. Oral candidiasis. *Rev Iberoam Micol*. 2002;19:17-21.
42. Montebugnoli L, Farnedi A, Marchetti C, Magrini E, Pession A, Foschini MP. High proliferative activity and chromosomal instability in oral lichen planus. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2006;35:1140-4.
43. Van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol*. 2008;45:317-23.
44. Fatahzadeh M, Rinaggio J, Chiodo T. Squamous cell carcinoma arising in an oral lichenoid lesion. *J Am Dent Assoc*. 2004;135:754-59.
45. Ismail SB, Kumar SK, Zain RB. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *J Oral Sci*. 2007;49:89-106.
46. Sawa T, Ohshima H. Nitrate DNA damage in inflammation and its possible role in carcinogenesis. *Nitric Oxide*. 2006;14:91-100.
47. Mignogna MD, Fedele S, Lo RL, Mignogna C, De RG, Porter SR. Field cancerization in oral lichen planus. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33:383-9.
48. Schottenfeld D, Beebe-Dimmer J. Chronic inflammation: a common and important factor in the pathogenesis of neoplasia. *CA Cancer J Clin*. 2006;56:69-83.
49. Chaiyapit P, Ma N, Hiraku Y, Pinlaor S, Yongvanit P, Jintakanon D, et al. Nitrate and oxidative DNA damage in oral lichen planus in relation to human oral carcinogenesis. *Cancer Sci*. 2005;96:553-9.
50. Mohan S, Epstein JB. Carcinogenesis and cyclooxygenase: the potential role of COX-2 inhibition in upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncol*. 2003;39:537-46.
51. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol*. 2008;45:309-16.