

## **SIMPOSIO 1. S1**

### **EL LIQUEN PLANO ORAL COMO ENFERMEDAD EMERGENTE**

#### *ORAL LICHEN PLANUS AS AN EMERGENT DISEASE*

### **S1.1 Etiopatogenia del liquen plano oral**

#### *S1.1 The etiopathogenesis of oral lichen planus*

Prof. Zunt S

*Universidad de Indiana. Indiana. USA*

El liquen plano oral es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida, en cuyo diagnóstico y manejo esta involucrado el odontólogo. En esta ponencia se examina el actual conocimiento sobre la inmunopatogénesis del liquen plano oral y el papel de otros factores relacionados con su exacerbación y el manejo.

El liquen plano oral es una enfermedad no infecciosa común que afecta del 1 al 2% de la población (1). Es una enfermedad crónica, que a menudo dura toda la vida, y que se caracteriza por exacerbaciones que alternan con periodos de remisión. El liquen plano oral es más común en las mujeres que en los hombres (2). A pesar de que la etiología del liquen plano oral es idiopática y su patogénesis esta poco entendida, la corriente actual de pensamiento apoya una inmunopatogénesis (3). El liquen plano oral puede ser una reacción de hipersensibilidad mediada por células a un antígeno o antígenos desconocidos del sistema inmune de la mucosa (4). En algunos casos los fármacos, las infecciones o los materiales dentales pueden estar implicados. Por lo general, estos agentes no son causales, pero pueden provocar liquen plano oral en individuos susceptibles. El estrés esta implicado en el principio del liquen plano oral o en las exacerbaciones en el 50% de los casos (5). El liquen plano oral puede ser un componente del liquen plano mucocutáneo que puede afectar a la piel y a otras membranas mucosas. El liquen plano oral presenta un particular interés ya que las lesiones orales son más severas, persistentes y responden menos a la terapia que las lesiones de la piel (6, 7).

El soporte empírico para una base inmunológica para las lesiones de liquen plano oral proviene de la resolución de las lesiones cuando han sido tratadas con agentes inmunomoduladores (8) incluyendo corticoesteroides (9), retinoides, ciclosporina, azathioprina (10), tacrolimus (11) y otros agentes (12).

Las células de Langerhans son células dendríticas fundamentales en la presentación de antígenos a los linfocitos T (13). Las células de Langerhans pueden estar presentes en un número normal o reducido en el liquen plano oral (14). Las células de Langerhans pueden ser más dendríticas que en la mucosa normal, estar activadas o formando grupos en el área de las células basales. Además de las células de Langerhans, se ha descrito también que aumentan en tamaño y número los macrófagos relacionados con el factor VIIIa positivo de las células dendroíticas (15).

Muchos agentes etiológicos han sido sospechosos de iniciar el liquen plano oral a través de una reacción inmunológica mediada por células e inducida por cambios antigénicos. Entre ellos se incluyen la predisposición genética, infecciones, vacunaciones (16), medicaciones (17), estrés (18) y materiales dentales restaurativos.

La patogénesis del liquen plano oral no ha sido todavía claramente dilucidada, pero existen evidencias abrumadoras que apoyan mecanismos inmunológicos que resultan de una compleja interacción entre los queratinocitos, las células de Langerhans y los linfocitos.

Los investigadores han informado asociaciones entre antígenos leucocitarios específicos humanos (HLA), linfocitos T activados, citoquinas, expresión de moléculas de adhesión, componentes de la matriz extracelular, proteínas de choque térmico y citoqueratinas. Los estudios sobre el papel de los antígenos HLA en pacientes con liquen plano han sido ambiguos. Se han informado un incremento de HLA-DRW9 y HLA-DR3 en pacientes japoneses con liquen oral plano (19). Se ha descrito un aumento de HLA-DR9 en pacientes chinos con liquen oral plano (20). No se conoce si esta expresión de HLA-DR por los queratinocitos es secundaria a la inflamación o esta causada primariamente por linfocitos productores de interferón (Challacombe 1999). Se ha publicado también un incremento de HLA-B27, HLA-B51 y HLA-Bw57 en pacientes ingleses con liquen oral. Porter et al., en 1997 sugirieron que la presencia de HLA-DQ1 podría conferir resistencia frente al liquen plano.

Los linfocitos T activados son unos de los componentes más críticos en la patogénesis del liquen oral plano. Las secciones histológicas de lesiones orales del liquen plano exhiben un intenso infiltrado activado de linfocitos T la antígeno positivo (21). Estos linfocitos T son principalmente CD4 y CD8 positivos. Las células CD8 positivas esta asociadas con la progresión de la enfermedad, con la localización intraepitelial y con la lamina propia superficial. Los linfocitos T exhiben una actividad supresora. La especificidad antigénica se sugiere por "restricted T cell receptor V\_" (22, 23).

La producción local de citoquinas puede ser un componente importante del liquen plano oral persistente crónico. Las citoquinas de los linfocitos T in vitro han demostrado elevados niveles de interleukina-6 y factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos. La estimulación de los linfocitos T derivados de estos líquenes planos producen más TNF\_, IL-6 y GM-CSF que las células mononucleares periféricas.

Los queratinocitos del liquen plano oral producen IFN\_, IL-6 y TNF\_ cuando son estimuladas por IL-1\_, LPS y PMA. Como los queratinocitos del liquen plano oral producen citoquinas que estimulan la activación de los linfocitos T, ello posibilita que la lesión sea crónica y mantenida.

La molécula de adhesión intercelular (ICAM-1) exhibe un significativo aumento de su expresión en el liquen oral plano implicando queratinocitos, células de Langerhans, macrófagos y linfocitos T. La ICAM-1 promueve la migración de leucocitos a las áreas inflamadas. Por encima de la regulación de las moléculas de adhesión vascular puede reclutar y retener linfocitos T activos manteniendo la lesión de liquen plano oral (24).

Se ha sugerido que las proteínas de choque térmico (HSP) pueden servir como autoantígenos en algunas enfermedades autoinmunes. La HSP60 se ha mostrado elevada en las células epiteliales de la capa basal en el liquen plano oral (25). Las citoqueratinas (26) son un grupo de proteínas de filamentos intermedios en el epitelio. Se ha demostrado recientemente en las capas basal y

suprabasal del epitelio en el liquen plano la presencia de las citoqueratinas 1/10.

Chairait et al., en 1999 sugirieron una hipótesis unificadora para la patogénesis del liquen plano oral. Esta hipótesis sugería que un estímulo antigénico exógeno iniciaría una respuesta inmune mediada por células T en individuos genéticamente susceptibles. Esta reacción promovería la generación de citoquinas con proteínas de choque térmico y la expresión de citoqueratinas 1/10 en los queratinocitos basales. Esta estimulación inmune endógena activaría a las células T citotóxicas, provocando la destrucción de los queratinocitos basales, y el desarrollo de las lesiones de liquen plano oral. Ejemplos de estímulos exógenos capaces de iniciar esta cascada autopropagante serían ciertos medicamentos, materiales dentales e infecciones.

Histológicamente el liquen plano oral exhibe hiperqueratosis, atrofia epitelial, acantosis, cuerpos coloides o de Civatte, patrón irregular en "dientes de sierra" de la rete ridge, disolución de las células de la capa basal, incontinencia de melanina, intensa infiltración linfocítica subepitelial e infiltración linfocítica en el epitelio superficial (27,28). Mientras que estos datos sugieren un patrón histológico característico del liquen plano oral, se ha demostrado una significativa variabilidad interobservador – intraobservador (29). Los estudios de inmunofluorescencia pueden ser beneficiosos para establecer un diagnóstico definitivo y eliminar otros procesos como el lupus eritematoso (30).

Los resultados inmunohistoquímicos incluyen anticuerpos antifibrina en la zona basal de la membrana en el 69%, cuerpos coloides en el 31%, y antifibrinógeno en la membrana basal en el 96%. Puede también presentarse una débil tinción anti-C3 en la zona basal de la membrana. Un reciente estudio no detectó diferencias entre los niveles de inmunoglobulinas en suero o del complemento entre el liquen plano reticular y el liquen plano atrófico-erosivo, pero los niveles de linfocitos T CD4+CD45RO+ y DR+ fueron mayores en pacientes con liquen plano reticular mientras que los de los linfocitos T CD8+CD45RA+ fueron menores en pacientes con liquen plano atrófico-erosivo (31). Las células inmunocompetentes, especialmente las células de Langerhans se han demostrado en las lesiones de liquen plano oral adyacentes a las restauraciones dentales de amalgama de plata (32). Más del 50% de estos pacientes exhibían resultados positivos al test cutáneo para el mercurio. Eliminar las restauraciones dentales de amalgama de plata supone una mejora de las lesiones clínicas en la mayoría de los pacientes. Esto sugiere una reacción inmune específica del tipo de hipersensibilidad tardía dependiente de células T.

Un reciente estudio de Loftensius et al., (1999) no pudo encontrar evidencias para la reacción específica de linfocitos *in vitro* al mercurio en pacientes con lesiones de liquen plano oral adyacentes a restauraciones de amalgama de plata.

Las reacciones liquenoides orales por fármacos se han descrito con muchas medicaciones. Las medicaciones o compuestos químicos incluyen antihipertensivos, antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos, antimaláricos, psicotrópicos/neurológicos, agentes de revelado, sulfonilureas, allopurinol y sales de oro. En la mayoría de los casos las reacciones liquenoides orales por fármacos son histológica, clínica e inmunohistoquímicamente indistinguibles del liquen oral plano idiopático. Se ha identificado autoanticuerpos IgG citoplasmáticos en las células basales en reacciones liquenoides orales (33) con un patrón anular o de perlas ensartadas (34). La retirada de la medicación puede condicionar una mejoría clínica de la lesión oral, pero esta mejoría puede ser temporal. Las reacciones liquenoides orales son eventos adversos poco comunes. Se conoce poco en la relación dosis-respuesta, excepto en el caso de los antiinflamatorios no esteroideos, en los que hay una asociación estadística significativa con el liquen plano erosivo (35). No hay ninguna evidencia que sugiera que el liquen plano oral inducido por fármacos tenga un pronóstico a largo plazo diferente del liquen plano idiopático (36).

Un excelente análisis global de la etiopatogénesis del liquen plano oral incluye los trabajos de Porter et al, 1997 (37); Boyd and Neldner 1991 (38) y Scully et al. 1998 (39).

En resumen, el liquen plano oral permanece idiopático con fuertes evidencias que apoyan una inmunopatogénesis, mediada primariamente por células, probablemente inducida por un desafío antigénico. Debido a esto, los medicamentos inmunomoduladores son beneficiosos para controlar las exacerbaciones. Adicionalmente la eliminación de traumas o irritaciones locales y el control del estrés son importantes en el manejo de las lesiones de liquen plano oral. Hasta la fecha no existe ningún tratamiento curativo para el liquen oral plano idiopático ni para la mayoría de las reacciones liquenoides orales. Esta enfermedad es crónica, dura toda la vida y se caracteriza por exacerbaciones y remisiones, mostrando un potencial de transformación maligna (40). El paciente con liquen oral plano requiere un diagnóstico exacto y un seguimiento regular durante toda la vida junto con tratamiento cuando sea necesario. El reconocimiento de la inmunopatogénesis del liquen oral plano permite al clínico explicar al paciente la naturaleza crónica de la enfermedad y hacer las recomendaciones apropiadas para un cuidado permanente que puedan minimizar las recurrencias y permitan controlar las exacerbaciones.

## Referencias bibliográficas

1. Axell T, Rundquist L. Oral lichen planus—a demographic study. *Comm Dent Oral Epidemiol* 1987; 15: 52-56.
2. Silverman Jr S, Gorsky M. A prospective study of findings and management in 214 patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 72: 665-670.
3. Walsh LJ, Savage NW, Ishii T, Seymour GI. Immunopathogenesis of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 389-396.
4. Challacombe SJ, Shirlow PJ. Immunology of Diseases of the Oral Cavity. Chapter in *Mucosal Immunity*, Second edition, edited by Orga PL, et al., Academic Press, 1999.
5. Burkhardt NW, Burker EJ, Burkes EJ, Wolfe L. Assessing the characteristics of patients with oral lichen planus. *JADA* 1996; 127: 648-662.
6. Scully C, El-Kom M. Lichen planus: review and update on pathogenesis. *J Oral Pathol* 1985; 14: 431-458.
7. 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: 105-109.
8. Carrozzo M, Gandolfo S. The management of oral lichen planus. *Oral Dis* 1999; 5: 196-205.
9. Eisen, D. The therapy of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med* 1993; 4: 141-158.
10. Epstein JB, Gorsky M, Epstein MS, Nantel S. Topical azathioprine in the treatment of immune-mediated chronic oral inflammatory conditions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 2001; 91: 56-61.
11. Lener EV, Brieve J, Schachter M, West LE, West DP, el-Azhary RA. Successful treatment of erosive lichen planus with topical tacrolimus. *Arch Dermatol* 2001; 137: 419-422.
12. Cribier B, Frances C, Chosidow O. Treatment of lichen planus. An evidence-based medicine analysis of efficacy. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1521-1530.
13. Farthing PM, Matear P, Cruchley AT. The activation of Langerhans cells in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 81-85.
14. Regezi JA, Stewart JC, Lloyd RV, Headington JJ. Immunohistochemical staining of Langerhans and macrophages in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 60: 396-402.
15. Regezi JA, Daniels TE, Saeb F, Nickoloff BJ. Increased submucosal factor XIIIa-positive dendrocytes in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1994; 23: 14-18.
16. Pemberton MN, Sloan P, Thakker NS. Oral lichenoid lesions after hepatitis B vaccination. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 2000; 89: 717-719.
17. Halvey S, Shai A. Lichenoid drug eruptions. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 249-255.
18. Chiappelli F, Kung MA, Nyggen P, Villaneuva P, Arash Farhadian E, Evesole LR. Cellular immune correlates of clinical severity in oral lichen

planus: preliminary association with mood stress. *Oral Diseases* 1997; 3: 64-70.

19. Watanabe T, Ohishi M, Tanaka K, Sato H. Analysis of HLA antigens in Japanese with oral lichen planus and lichenoid reactions. *J Oral Pathol* 1986; 15: 429-433.

20. Lin SC, Sun A. HLA-DR and DQ antigens in Chinese patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 298-300.

21. DePanfilis G, Manara G, Sansoni P, Allegra F. T-cell infiltrate in lichen planus. Demonstration of activated lymphocytes using monoclonal antibodies. *J Cutan Pathol* 1983; 10: 52-58.

22. Zhou XJ, Savage NW, Sugerman PB, Walsh LH, Aldred MJ, Seymour GJ. TRC V beta gene expression in lesional T lymphocyte lines in oral lichen planus. *Oral Diseases* 1996; 295-298.

23. 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: 105-109.

24. Regezi JA, Dekker NP, MacPhail LA, Lozada-Nur F, McCalmont TH. Vascular adhesion molecules in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 81: 682-690.

25. Chaiyarit P, Kawfrawy AH, Miles DA, Zunt SL, Van Dis ML, Gregory RL. Oral lichen planus: an immunohistochemical study of heat shock proteins (HSPs) and cytokeratins (CKs) and a unifying hypothesis of pathogenesis. *J Oral Pathol Med* 1999; 28: 210-215.

26. Bramanti TE, Dekker NP, Lozada-Nur F, Sauk JS, Regezi JA. Heatshock (stress) proteins and gamma/delta T lymphocytes in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 80: 698-704.

27. World Health Organization Collaborating Centre for Oral Precancerous Lesions. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978; 46: 518-539.

28. Krutchkoff DJ, Eisenberg E. Lichenoid dysplasia: a distinct histopathologic entity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 60: 308-315.

29. van der Meij RH, Reibel J, van der Wal JE, de Jong WFB, van der Waal I. Interobserver and intraobserver variability in the histologic assessment of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1999; 28: 274-247.

30. Firth NA, Rich AM, Radden BG, Reade PC. Assessment of the value of immunofluorescence microscopy in the diagnosis of oral mucosal lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 295-297.

31. Rodriguez-Nunez I, Blanco-Carrion A, Garcia AG, Gámdara Rey JG. Peripheral T-cell subsets in patients with reticular and atrophic-erosive oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radio Endod* 2001; 91: 180-188.

32. Laine J, Konttinen YT, Beliaev N, Happonen R-P. Immunocompetent cells in amalgam-associated oral lichenoid contact lesions. *J Oral Pathol Med* 1999; 28: 117-21.

33. Lamey P-J, McCartan BE, MacDonald DG, MacKie RM. Basal cell cytoplasmic autoantibodies in oral lichenoid reactions. 1995; 79: 44-49.

34. McQueen A, Behan WM. Immunofluorescence microscopy: the "string of pearls" phenomenon and immunofluorescent serological finding in patients screened for adverse drug reactions. *Am J Dermatopathol* 1982; 4: 155-159.

35. Potts AJC, Hamburger J, Scully C. The medication of patients with oral lichen planus and the association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with erosive lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 64: 541-543

36. Ingafou M, Lodi G, Olsen I, Porter SR. Oral lichen planus is not associated with IgG circulating antibodies to epithelial antigens. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 84: 175-178.

38. Porter SR, 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* 1997; 83: 358-366.

39. Boyd AS, Heldner KH. Lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 593-619.

40. Scully C, Beyli M, Ferreira MC, Ficarra G, Gill Y, Griffiths M, Holmstrup P, Mutlu S, Porter S, Wray D. Update on oral lichen planus Etiopathogenesis and management. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998; 9: 86-122.

41. Mignogna MD, Muzio LL, Russo LL, Fedele S, Ruoppo E, Bucci E. Clinical guidelines in early detection of oral squamous cell carcinoma arising in oral lichen planus: a 5 year experience. *Oral Oncology* 2001; 37: 262-267.

## S1.2 El liquen plano oral como enfermedad psicósomática

### S1.2 Oral lichen planus as psychosomatic disease

Prof. Lanfranchi H

Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires. Argentina

El liquen plano oral (LPO) es considerado como una enfermedad multifactorial. Los factores psicológicos se citan frecuentemente como favorecedores del desarrollo del mismo. Sin embargo, hasta el momento hay acuerdo que, desde la descripción inicial del liquen plano oral hecha por Erasmus Wilson en 1869, ha habido muy poco progreso con respecto al entendimiento de su etiología. Por otra parte, existen muy pocos estudios controlados de investigación.

Un alto porcentaje de pacientes con liquen plano oral reporta que han experimentado sucesos de vida estresantes en el inicio de la enfermedad (1).

Índices elevados de ansiedad han sido encontrados en los estudios de investigación de estos pacientes, considerándose como un factor precipitante o desencadenante de la lesión (2, 3).

Los niveles de depresión han estado casi ausentes o cuando estuvieron presentes, se ubicaron por debajo de los niveles de ansiedad (4, 5).

En un estudio realizado en Oviedo, sobre 40 pacientes diagnosticados clínica e histológicamente de LPO para evaluar su nivel de ansiedad. Sus resultados confirmaron que hay un mayor nivel de ansiedad en el grupo de pacientes con LPO que en el grupo control y que, además de ser un factor desencadenante, podría ser un factor que agravara la lesión.

Colella et al. de Nápoles han estudiado un grupo de pacientes con escalas de ansiedad y depresión. Encontraron que los pacientes con LPO obtuvieron valores para la ansiedad extremadamente elevados. También en la escala de depresión se han obtenido datos más elevados que en el grupo control. Concluyen que en esta enfermedad hay una correlación entre la dimensión psíquica y la dimensión somática.

McCartan de Dublín, evaluó 50 pacientes con LPO utilizando el Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) y el cuestionario de personalidad Cattell 16 PF. Los niveles de ansiedad encontrados fueron elevados en ambas evaluaciones, mientras que los de depresión se mantuvieron bajos.

Sin embargo, Allen et al. de Ohio opinan que si bien el estrés y la ansiedad son frecuentemente mencionados como posibles factores relacionados con el desarrollo del LPO, esta asociación parece anecdótica. Los resultados de sus investigaciones sugieren que los pacientes con LPO no tienen mayor tendencia a la ansiedad ni a los sucesos de vida estresantes que otros individuos.

Östman et al. de Estocolmo han estudiado el estilo de vida de los pacientes con reacciones liquenoides. Entre sus hallazgos observaron que había un incremento de gente divorciada, viuda, soltera, en este grupo de pacientes y que tenían una personalidad propensa a la depresión. Expuestos a sucesos de vida estresantes.

tes, la depresión se puede desarrollar pero enmascarada y somatizada, como lesión liquenoide.

Burkhart et al. de North Carolina evaluaron la historia clínica, los hábitos de estilo de vida y salud de 146 pacientes con LPO. Los resultados sugieren una relación entre el estrés y el desarrollo del LPO. El 51% de los sujetos señalaron que habían experimentado sucesos estresantes en el inicio de la enfermedad.

Con respecto a las características de personalidad, el grupo de trabajo de Estocolmo, describen a los pacientes con reacciones orales liquenoides como personas nerviosas, no agresivas, con pensamientos tristes y ansiosas.

Tratando de aportar nuestra experiencia en este campo, en la Cátedra de Patología y Clínica Bucodental II de la Universidad de Buenos Aires, el equipo de estomatólogos y psicólogos está realizando una investigación conjunta correlacionando diferentes variables con las características psicológicas de los pacientes con liquen plano oral.

A las personas que presentaban el diagnóstico de liquen plano oral en sus distintas formas se los evaluó con el Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), el Coping Response Inventory (CRI) y el State-Trait Anxiety Inventory (STAI). Nuestro objetivo fue evaluar los niveles de ansiedad – depresión, la ansiedad estado-rasgo, y las estrategias que los pacientes utilizan para afrontar las situaciones estresantes.

Consideramos a esta enfermedad como determinada por factores somáticos, psicológicos y sociales. La práctica clínica nos ha demostrado la incidencia de factores psicológicos, como la ansiedad y la depresión, en la aparición y el mantenimiento de las reacciones liquenoides.

## S1.3 Tratamiento del liquen plano oral

### S1.3 The treatment of oral lichen planus

Prof. Bagán JV

*Hospital General Universitario. Universidad de Valencia. Valencia. España*

El liquen plano (LP) es una enfermedad mucocutánea de etiología desconocida, curso crónico con reactivaciones frecuentes y periodos asintomáticos, en el que no hay un tratamiento totalmente efectivo, sino que más bien la terapéutica es sintomática para controlar el proceso inflamatorio existente (1).

Vamos a exponer el tratamiento en sus diferentes formas de presentación del LP en la cavidad oral.

#### Antes de plantear administrar fármacos deberemos hacer una análisis de los diferentes factores etiológicos

Reacciones liquenoides (RL). Siempre es importante realizar una correcta anamnesis para comprobar si el paciente toma fármacos que puedan ser los responsables de una RL. Particularmente debemos centrarnos en los antiinflamatorios no esteroides y los antihipertensivos (2). Igualmente hay que distinguir las RL a materiales de restauración odontológica; en este sentido, las lesiones están en contacto íntimo con amalgamas (3). Tanto en lo referente a fármacos, como en las restauraciones, las lesiones normalmente desaparecerán tras eliminarlos.

Factores traumáticos. Es muy habitual que observemos lesiones orales en la mucosa yugal y lengua desencadenadas por el roce e irritación con los dientes y prótesis próximas; originando lesiones

La ansiedad aparece con una mayor tendencia, y si oscila dentro de determinados valores, el individuo mantiene su equilibrio personal y el organismo puede operar de manera organizada. Pero si la ansiedad supera los niveles óptimos, se produce un desequilibrio que impacta en la persona en su totalidad (6).

Con respecto a la relación del estrés con el inicio de la enfermedad, partimos de la idea que la funcionalidad de la experiencia de una persona no depende tanto de las circunstancias de vida que tenga que atravesar como del modo de enfrentar estas circunstancias. El aspecto clave en este punto, es el tipo de estrategias de afrontamiento que pone en marcha y el éxito que tienen para ayudarlo a lograr la mejor adaptación a la situación.

#### Referencias bibliográficas

1. Burkhart NW, Burkner EJ, Burkes EJ, Wolfe L. Assessing the characteristics of patients with oral lichen planus. *JADA* 1996; 127: 648-662.
2. García-Pola Vallejo MJ, Huerta Zarabozo G. Valoración de la ansiedad como factor etiológico del liquen plano oral. *Medicina Oral* 2000; 5: 7-13.
3. Bagán Sebastián JV, Cerero Lapedra R. Liquen plano oral. En: Bagán JV, Ceballos A, Bermejo A, Aguirre JM, Peñarrocha M. *Medicina Oral*. Barcelona: Masson; 1995, 202-19.
4. McCartan BE. Psychological factors associated with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1995; 24: 273-275.
5. Colella G, Gritti P, De Luca F, de Vito M. Sugli aspetti psicopatologici del liquen planus orale. *Minerva Stomatol* 1993; 42: 265-70.
6. Fernández-Alvarez H. Abordaje cognitivo de los trastornos psicósomáticos. *Rev Argentina Clínica Psicológica* 1994; 3: 33-46.

mantenidas y resistentes al tratamiento. Ello es debido al fenómeno de Koebner, característico del LP cutáneo, que también se suele dar a nivel intraoral. Por lo tanto es muy aconsejable eliminar estos factores para evitar dicha autoirritación.

Placa dental. En las gingivitis descamativas por liquen plano la mala higiene oral y la placa agravan la severidad del eritema e inflamación, manifestándose con lesiones más extensas y difíciles de tratar. Por ello, en toda gingivitis descamativa deberemos instaurar una adecuada higiene oral con eliminación selectiva de la placa dental (4).

#### Tratamiento farmacológico

##### 1- Corticosteroides.

1.1- Liquen plano exclusivamente reticular (LPR). Normalmente estas lesiones suelen ser asintomáticas y no es necesario su tratamiento. Es recomendable revisar periódicamente a los pacientes cada 6 meses mientras tengan lesiones.

1.2- Liquen plano con lesiones atrófico-erosivas localizadas. Lo aconsejable es iniciar su tratamiento con corticosteroides locales, desde preparados poco potentes como el acetónido de triamcinolona al 0,1%, hasta otros más potentes como el acetónido de fluocinolona al 0,5-0,1%, o bien el de mayor potencia de los que

empleamos que es el propionato de clobetasol al 0,05%. Se prescribirán en forma de cremas y geles, 2-3 veces al día mientras tengan lesiones atrófico-erosivas (5). El empleo de estos preparados provoca, con frecuencia Candidosis asociada, por lo que en ocasiones se emplean, junto a los corticosteroides, preparados antimicóticos.

1.3- Liquen plano con lesiones atrófico-erosivas generalizadas. En estas circunstancias lo adecuado es emplear soluciones de corticosteroides, bien de dexametasona o triamcinolona, realizando enjuagues 2-3 veces al día utilizando el producto sin diluir y sin tragarlo, una vez efectuado el enjuague (6).

1.4- Liquen plano con gingivitis descamativa. En estas ocasiones es muy útil el empleo de férulas gingivales para aplicar el corticosteroide (triamcinolona, fluocinolona, propionato de clobetasol) en contacto directo con las lesiones gingivales. Se suele recomendar su uso una o dos veces al día mientras persisten las áreas atrófico-erosivas.

1.5- Liquen plano con lesiones refractarias al tratamiento. En aquellos pacientes que los tratamientos anteriores no consigan eliminar por completo las lesiones atrófico-erosivas, dejando áreas residuales sin resolver, es muy aconsejable el empleo de infiltraciones intralesionales con acetónido de triamcinolona (10-20 mg/ml) pudiendo repetir la misma dosis tras 2-4 semanas.

1.6- Liquen plano que no responde al tratamiento con preparados locales. En estos casos es cuando puede estar indicado el tratamiento con corticosteroides generales a dosis de 30-80 mg/día de prednisona, administrados una vez al día por las mañanas durante un periodo de 2-3 semanas para ir reduciendo la dosis gradualmente (6).

## 2- Otros tratamientos.

Cuando el tratamiento con corticosteroides no de los resultados esperados, entonces podremos recurrir a otros fármacos.

### 2.1- Preparados locales.

2.1.1- Ciclosporina tópica. Solución de 100 mg/ml, que la emplearemos en forma de enjuagues durante unos 5-10 minutos. Si a ello se le asocian corticosteroides los resultados pueden ser superiores (7,8).

2.1.2- Retinoides tópicos. Tales como el tretinoin al 0,1%. Si se asocia a corticosteroides el efecto suele ser mejor (9).

2.2- Tratamientos sistémicos. Cualquiera de los fármacos que a continuación señalamos sólo se deberán utilizar cuando los corticosteroides nos fallan, debiendo tener en cuenta sus efectos secundarios, a veces importantes.

2.2.1- Hidroxicloroquina. A una dosis diaria de 200-400 mg. La respuesta al tratamiento es lenta y puede tardar hasta seis meses para conseguir el máximo efecto antiinflamatorio (10).

2.2.2- Retinoides sistémicos. Tales como el acitretin o isotretinoin a dosis de 25-50 mg/día de cada uno de ellos. Los efectos secundarios suelen ser importantes y recidivan al suspender el tratamiento (11,12).

2.2.3- Otros fármacos inmunosupresores. Como la azatioprina (100-150 mg/día) y ciclosporina (2-4 mg/Kg/día). El primero requiere algunos meses hasta observar los efectos beneficiosos, mientras que el segundo produce una rápida respuesta.

## Referencias bibliográficas

1. Scully C, Beyb M, Ferreiro MC, et al. Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1998;9:86-122.
2. McCartan BE, McCreary CE. Oral lichenoid drug eruptions. *Oral Dis* 1997;3:58-63.
3. Ostman PO, Anneroth G, Skoglund A. Amalgam-associated oral lichenoid reactions. Clinical and histologic changes after removal of amalgam fillings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;81:459-65.
4. Holmstrup P, Schiotz AW, Westergaard J. Effect of dental plaque control on gingival lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990 ; 69: 585-90.
5. Carrozzo M, Gandolfo S. The management of oral lichen planus. *Oral Dis.* 1999; 5: 196-205.
6. Lozada-Nur F, Miranda C. Oral lichen planus: topical and systemic therapy. *Semin Cutan Med Surg.* 1997; 16:295-300.
7. Eisen D, Ellis CN, Duell EA, Griffiths CE, Voorhees J.I. Effect of topical cyclosporine rinse on oral lichen planus. A double-Mind analysis [see comments]. *N Engl J Med.* 1990;323:290-4.
8. Harpenau LA, Plemons JM, Rees TD. Effectiveness of a low dose of cyclosporine in the management of patients with oral erosive lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995;80:161-7.
9. Sloberg K, Hersie K, Mobacken H, Thilander H. Topical tretinoin therapy and oral lichen planus. *Arch Dermatol.* 1979; 115:716-8.
10. Eisen D. Hydroxychloroquine sulfate (Plaquenil) improves oral lichen planus: An open trial. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28:609-12.
11. Laurberg G, Geiger JM, Ijorth N, et al. Treatment of lichen planus with acitretin. A double-blind, placebo-controlled study in 65 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24:434-7.
12. Camisa C, Allen CM. Treatment of oral erosive lichen planus with systemic isotretinoin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1986;62:393-6.

## S1.4 ¿Es el liquen plano oral un proceso precanceroso?

### S1.4 Oral lichen planus is a precancerous disease?

Prof. Bermejo Fenoll A

Universidad de Murcia. Murcia. España

El liquen plano oral (LPO) es un desorden mucocutáneo inflamatorio crónico de origen desconocido(1) que afecta al 0,1-4% de los individuos según regiones. Shklar y Mc Carthy describieron en 1961 los criterios clínicos e histopatológicos para el diagnóstico del liquen plano oral y consideraron las formas erosivas y ulcerativas raras y en relación con traumatismos de algún tipo (2). Algunos autores modernos consideran aun que la biopsia no es imprescindible para el diagnóstico de LPO (Vicent et al 1990, Brown et al 1993). Afortunadamente la mayoría de autores no contemplan esta actitud.

Clínicamente pueden ser considerados dos grupos de situaciones clínicas: 1. Lesiones exclusivamente reticulares blancas, y 2.

Lesiones ulcerativas y/o atróficas con o sin lesiones reticulares (3). Hay autores que consideran hasta 17 formas diferentes de expresión clínica del LPO. En realidad una propiedad clínica fundamental de las lesiones de liquen plano es que son "lesiones dinámicas". El grado de actividad inflamatoria las hace cambiantes como en el lupus eritematoso oral, casi de un día para otro. Estrías blancas se hacen eritematosas y viceversa, y algunas zonas lesionadas pueden curar ad integrum o curar con fenómenos de microesclerosis en corion y atrofia epitelial. Por todo ello se explica que al liquen se le halla denominado la "enfermedad de las mil caras" o sencillamente "enfermedad carnavalesca". Sus distintas formas de expresión incluso en el curso de la enferme-

dad de un mismo enfermo, pueden desorientar al clínico. A pesar de todo podríamos considerar dos situaciones clínicas: **A**) Líquenes planos de predominio blanco (lesiones reticulares/papulares), asintomáticos y **B**) Líquenes planos de predominio rojo (lesiones eritematosas/atróficas) con ligeros síntomas. Aunque insistimos en que en un mismo enfermo pueden darse las situaciones A y B consecutivas. Otra característica clínica interesante es el carácter multicéntrico y bilateral de las lesiones.

Histológicamente encontramos: 1) En corión: banda yuxtaepitelial de infiltrado de predominio linfocítico y cuerpos de (Civatte 2). En epitelio: degeneración hidrópica de las células del estrato basal, hiper/paraqueratosis o bien atrofia (2,4). Lo habitual es que los fenómenos de hiperqueratosis los encontremos más frecuentemente en las formas clínicas de predominio blanco y que los fenómenos de atrofia epitelial los encontremos más en las formas de predominio rojo.

El desarrollo de un carcinoma de células escamosas oral (CCEO) sobre lesiones de LPO todavía hoy, es un tema controvertido. Existen autores que no creen que las lesiones de liquen plano oral pueden llegar a transformarse en un cáncer (5,6). Sin embargo la mayoría de autores clínicos que han estudiado y seguido en el tiempo series de enfermos con LPO describen transformaciones malignas o pacientes en los que se realizó el diagnóstico simultáneo de LPO y CCEO. Las cifras de asociación de ambas entidades diagnosticadas clinicopatológicamente, en series desde 1985 de 200 o más enfermos oscilan según autores entre el 1,2% y el 3,7% (7-10) como puede observarse en la Tabla 1.

Krutchkoff et al establecieron en 1978 (11) estrictas normas como criterios de inclusión para poder hablar de transformación maligna de una lesión de LPO (tabla 2).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1973 definió la condición precancerosa como "un estado generalizado asociado a un incremento en el riesgo de cáncer" y como lesión precance-

**TABLA 2.**  
**Criterios de inclusión de LPO con fenómeno de transformación en LPO (11).**

<b>A. Diagnóstico original:</b>
Verificado debidamente el diagnóstico clínico, deben existir al menos 2 de los 4 hechos histopatológicos siguientes: 1-Hiperqueratosis o paraqueratosis. 2-Red de papilas en dientes de sierra. 3-Infiltrado superficial de linfocitos. 4-Licuefacción de las células del estrato basal.
<b>B. Historia y seguimiento:</b>
1- Los hechos históricos y clínicos de la transformación deben haber sido adecuadamente descritos (edad, sexo, localización precisa y descripción de la lesión). 2- La descripción de la transformación deberá haber sido seguida (mínimo de 2 años) con todos los cambios de los hechos clínicos adecuadamente registrados.
<b>C. Exposición a tabaco:</b>
Los hábitos de tabaquismo deberán ser adecuadamente documentados para ayudar a distinguir entre verdaderas transformaciones malignas y carcinomas convencionales aparecidos en la boca de pacientes que ya padecían liquen plano.

rosa "un tejido morfológicamente alterado en el cual el cáncer es más probable que ocurra que en el equivalente aparentemente normal" (12). Se aceptan como lesiones precancerosas las leucoplasias homogéneas, las leucoplasias no homogéneas (la eritroleucoplasia, la nodular y los tipos exofíticos anteriormente llamadas leucoplasias verrugosas) y las eritroplasias (13). La OMS considera desde 1978 (14) como condiciones precancerosas el liquen plano, el lupus eritematoso discoide, las anemias fenopénicas, la sífilis y la fibrosis oral submucosa.

Desde este punto de vista deberían mantenerse los criterios de inclusión de Holmstrup en caso de incluir el liquen plano como

**TABLA 1.**  
**Liquen plano oral y carcinoma de células escamosas.**

AUTOR	N.º LPO	N.º CCE	%TRANSFORMACIÓN	FORMA LPO	CARACTERÍSTICAS EN CCES	
<b>(7)</b> <b>Silverman et al. USA. 1985</b>	570	<b>7</b> 3 M. Yugal 2 Lengua 1 Encía 1 Labio	<b>(1,2)</b>	2 Blanca	HOMBRE 0 MUJER 2	3
				5 Roja	HOMBRE 3 MUJER 2	
<b>(8)</b> <b>Holmstrup et al. Denmark. 1988</b>	611	<b>9</b> 5 Lengua 3 Encía 1 M. Yugal	<b>(1,5)</b>	1 Blanca	HOMBRE 0 MUJER 1	1
				8 Roja	HOMBRE 1 MUJER 7	
<b>(9)</b> <b>Silverman et al. USA. 1991</b>	214	<b>5</b> 2 Lengua 2 Encía 1 M. Yugal	<b>(2,3)</b>	1 Blanca	HOMBRE 1 MUJER 0	1
				4 Roja	HOMBRE 0 MUJER 4	
<b>(10)</b> <b>Barnard et al. UK. 1993</b>	241	<b>9</b> 6 Lengua 2 M. Yugal 1 M. Alveolar	<b>(3,7)</b>	0 Blanca	HOMBRE 0 MUJER 0	5
				9 Roja	HOMBRE 5 MUJER 4	
<b>TOTALES</b>	<b>1636</b>	<b>30</b> Lengua 15 M. Yugal 7 Encía 6 M. Alveolar 1 Labio 1	<b>(2,2)</b>	<b>4 Blanca</b>	<b>HOMBRE 1 MUJER 3</b>	<b>10</b>
				<b>26 Roja</b>	<b>HOMBRE 9 MUJER 17</b>	<b>20</b>

lesión precancerosa. Si aceptamos el concepto de la OMS y al LPO se le acepta como condición precancerosa, lógicamente los criterios deberían ampliarse y deberían incluirse en las series de casos donde el diagnóstico fue simultáneo liquen-cáncer, tal y como hacen Moncarz y colaboradores (15).

En nuestra opinión y en sentido estricto la lesión de liquen plano, no puede ser considerada como una lesión precancerosa. Ningún dermatólogo piensa que una lesión concreta de LP en la piel pueda pasar a carcinoma y de hecho en el estudio de Sigurgeirsson et al así se demuestra (16). El ecosistema oral es muy distinto al de la piel. En la boca pueden actuar cocarcinogénicos mecánicos, físicos y químicos y biológicos específicos. Con el LPO sucede algo parecido a lo que pasa con las úlceras crónicas orales. En la piel una úlcera no se considera como una situación de riesgo sencillamente porque no pueden actuar los mismos factores cocarcinogénicos.

Al principio hemos incluido entre los criterios de diagnóstico clínico un hecho que se da en las lesiones de LPO y en su “carácter dinámico” (17) algo no suficientemente resaltado en la literatura. Estas “lesiones dinámicas” son como las de la piel, no pueden considerarse como lesiones premalignas pero en la boca se originan epitelios atróficos lábiles que se ven agredidos desde el corion (infiltrado linfocítico yustabasal) y desde el exterior (agentes mecánicos, físicos, etc.). En un momento determinado tales epitelios pueden sufrir mutaciones y originar cualquiera de las conocidas lesiones precancerosas, donde podría encuadrarse el concepto de displasia liquenoide descrito por Eisenberg y Krutchkoff. Son lesiones que permanecen, es decir podrían considerarse “lesiones adinámicas”. Una leucoplasia (muchas veces confundida con el liquen plano en placas) en un paciente con liquen plano puede mantener el infiltrado en banda si la expresión antigénica de las células basales se mantiene. La controversia aparece porque el patólogo necesita ver que donde existió una lesión de liquen plano aparece un cáncer, lo cual implica lesión precancerosa, y el liquen, insistimos, es una condición precancerosa. Los clínicos conocen muy bien que el sujeto que tiene un LPO tiene más riesgo de padecer un CCEO (7-10) probablemente precedido de una lesión precancerosa como la leucoplasia. El problema surge porque no sabemos ni qué paciente de LPO padecerá la transformación, ni dónde, ni en qué momento, ni qué cofactores añadidos se hallan implicados. Los largos períodos de evolución, las formas de predominio rojo, el sexo femenino y la localización en determinadas regiones (lengua, mucosa yugal y encía) parece que facilitan la aparición de carcinoma (ver Tabla 1). Nuevas y muy actuales vías de estudio como la citogenética de interfase (18) y el análisis inmunohistoquímico de la sobreexpresión de p53 (19) prometen ayudar en este sentido. Serán presentados los resultados personales de 268 casos de LPO diagnosticados clinicopatológicamente y seguidos en el tiempo.

## Referencias bibliográficas

1. Silverman S, 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* 1985;60:30-4.
2. Shklar G, Mc Carthy PL. The oral lesions of lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1961; 1:164-81.
3. Bagán Sebastián JV, Milián Masanet MA, Peñarrocha-Diago M, Jiménez Y. A Clinical Study of 205 patients With Oral Lichen Planus. *J Oral Maxillofac Surg* 1992;50:116-8.
4. Andreassen JO. Oral lichen planus. II. A histologic evaluation of ninety-seven cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1968;25:158-66.
5. Eisenberg E, Krutchkoff DJ. Lichenoid lesions of oral mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;73:699-704.
6. Allen CM. Is lichen planus really premalignant? (Editorial). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1998;85:347.
7. Silverman Sm, 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* 1985;60:30-4.
8. Holmstrup P, Thorn JJ, Rindum J, Pindborg JJ. Malignant development of lichen planus-affected oral mucosa. *J Oral Pathol* 1988;17:219-25.
9. Silverman S Jr, Gorsky M, Lozada-Nur F, Giannottik. A prospective study of finding an management in 214 patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;72: 665-70.
10. Barnard NA, Scully C, Eveson JW, Cunningham S, Porter SR. Oral cancer development in patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1993; 22:421-4.
11. Krutchkoff DJ, Cutter L, Laskowski S. Oral lichen planus: the evidence regarding potential malignant transformation. *J Oral Pathol Med* 1978;7:1-7.
12. World Health Organization. Report from a meeting of investigators on the histological definition of precancerous lesions. 1973.1973.CAN/731. Geneva.
13. Axell T, Pindborg JJ, Smith CJ, Van der Waal I. An International Collaborative Group on Oral White Lesions: conclusión of an international symposium held in Uppsala, Sweden, May 18-21. 1994. *J Oral Pathol Med* 1996;25:49-54.
14. World Health Organization. Collaborating centre for Oral Precancerous lesions. Definition of leukoplakia and related lesions: An aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978;46:518-39.
15. Moncarz V, Ulmansky H, Lustmann J. Lichen planus: Exploring its malignant potential. *JADA* 1993;124:102-8.
16. Sigurgeirsson Bm, Lindelöf B. Lichen planus and malignancy: an epidemiologic study of 2071 patients and a review of the literatura. *Arch Dermatol* 1991;127:1684-8.
17. Bermejo Fenoll A, López Jornet P. Enfermedades no infecciosas de la mucosa oral. Madrid: Editores médicos, S.A.,1997.
18. Kim J, Yook Ji, Lee EH, Ryu MH, Yoon JH, Hong JC, Kim DJ, Kim HS. Evaluation of premalignant potential in oral lichen palnus using interphase cytogenetics. *J Oral Pathol Med* 2001;30:65-72.
19. Valente G, Pagano M, Carrozzo M, Carbone M, Bobba V, Palestro G, Gandolfo S. Sequential immunohistochemical p53 expression in biopsies of oral lichen planus undergoing malignant evolution. *J Oral Phatol Med* 2001; 30:135-40.