

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA**

**FACULTAD DE ESTOMATOLOGÍA**

**DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA**

**TÍTULO: CARACTERIZACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA DEL LIQUEN  
PLANO BUCAL**

**Tesis para aspirar al Grado científico de Doctor en Ciencias  
Estomatológicas**

**Autor: Dr. Joaquín Juan Urbizo Vélez**

**Tutor: Dr.Cs Julio Santana Garay**

**La Habana**

**2010.**

## **AGRADECIMIENTOS**

**A la Revolución Cubana y a Nuestro Histórico Máximo Líder que han hecho posible un futuro de hombres de ciencia.**

**Al Profesor Dr.Sc Julio Santana Garay, el cual me ha enseñado siempre que todo es posible si se entrega el alma y el corazón a la tarea.**

**A la Dra.C. Ileana Grau León, Decana de la Facultad, la cual, con su ejemplo, me demostró que no existen justificaciones para no llegar a un grado científico.**

**A todos mis hermanos del Departamento de Patología, por su apoyo de siempre.**

**A todos mis compañeros de la Facultad que me han instado a luchar por alcanzar esta meta.**

**A Conchita, Dailín y Yoanet, por su amor, comprensión y sacrificio.**

## **DEDICATORIA**

***A la Memoria de mis queridos padres Haydée y Abilio***

## SÍNTESIS

El liquen plano Bucal, es una enfermedad inflamatoria, crónica y recurrente, que afecta a la mucosa bucal y, no obstante los considerables avances alcanzados en su estudio, aún se desconocen muchos aspectos de la misma, esencialmente en lo que respecta a su posible carácter precanceroso. En este trabajo se realizó un estudio descriptivo que abarcó a 115 casos de Liquen Plano Bucal, seleccionados de los archivos de biopsia del Departamento de Patología entre 1970 y 2008 caracterizándose las principales variables clínicas, histopatológicas e inmunopatológicas y estableciéndose relaciones entre las mismas con especial énfasis en la Displasia Epitelial como elemento predictor del carácter premaligno de la condición. La media de edad de presentación fue de 49,4 años, siendo inferior a lo reportado por la mayoría de los autores. Se demostró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de estrés, la edad de aparición y el tipo Erosivo de la enfermedad. No se encontró asociación entre el hábito de fumar y la presencia de displasia epitelial, por lo que la transformación maligna en el Liquen Plano Bucal puede seguir vías moleculares diferentes o debido a factores de riesgo diferentes a los asociados con otras lesiones premalignas, por lo que se concluye que la presencia de la displasia no tiene la misma connotación que en estas entidades y sí puede ser un elemento predictor de una posible transformación maligna. Se destacan, como aportes el hecho de ser el primer trabajo en Cuba donde se realiza un estudio de correlación clínico-patológica del Liquen Plano Bucal con una casuística propia tan numerosa, la contribución a la descripción histopatológica, el estudio diferenciado de la displasia epitelial y contribución al mejor conocimiento de la patogénesis de la enfermedad.

## INDICE

	Página
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>OBJETIVOS</b> .....	7
<b>CAPÍTULO I. ANTECEDENTES.</b>	
I.1. Aspectos históricos.....	9
I.2. Etiopatogenia.....	13
I.3. Clínica.....	23
I.4. Cancerización.....	25
I.5. Morfología	
I.5.1 Liquen Plano y Displasia.....	29
<b>CAPÍTULO II. MÉTODOS.</b>	
II. 1. Clasificación.....	33
II.2. Universo y muestra.....	33
II.3. Variables	
II.3.1. Clínicas.....	33
II.3.2. Histopatológicas	
a) Epiteliales.....	35
b) Unión epitelio-córion.....	38
c) Córion.....	38
II.3.3. Inmunoquímicas.....	39
II.4. Técnicas y procedimientos	
II.4.1. Determinación de las variables clínicas.....	39
II.4.2. Determinación de las variables histopatológicas.....	39
II.4.3. Determinación de las variables inmunopatológicas.....	40
II.5. Elaboración, análisis e interpretación de los datos	
II.5.1. Estadística Descriptiva.....	40
II.5.2. Estadística Analítica.....	40
II.5.3. Consideraciones bioéticas.....	41

**CAPÍTULO III. RESULTADOS.**

**III.1. Resultados de la Estadística Descriptiva**

III.1.1. Resultados de las variables clínicas.....	43
III.1.2. Resultados histopatológicos.....	46
III.1.3. Resultados inmunopatológicos.....	48

**III.2. Resultados de la Estadística Analítica**

III.2.1. Resultados de las variables clínicas.....	49
III.2.2. Resultados de las variables histopatológicas.....	51
III.2.3. Resultados de las variables clínicas e histopatológicas.....	51
III.2.4. Resultados de las variables inmunopatológicas.....	52

**CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN.....53**

**CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....80**

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....83**

**ANEXOS.....104**

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>AET</b>	Acetil Amino Tiouronio
<b>ADN</b>	Acido Desoxirribonucleico
<b>Bax</b>	Proteína reguladora de apoptosis
<b>Bcl-2</b>	Proteína reguladora de la apoptosis
<b>CCR-1</b>	Receptor de quimiocina
<b>CASPASAS</b>	(Cisteinil-Aspartato-Proteasas) Enzimas de la apoptosis
<b>C3</b>	Fracción del Sistema del Complemento
<b>Fas/Apo-1</b>	Proteínas marcadoras de apoptosis
<b>FasR-FasL</b>	Complejo ligando-receptor de apoptosis
<b>HLA</b>	Antígenos de Histocompatibilidad (human leucocyte antigen)
<b>HLA-DR6</b>	Antígeno Histocompatibilidad Clase II
<b>IgA</b>	Inmunoglobulina A
<b>IgG</b>	Inmunoglobulina G
<b>IgM</b>	Inmunoglobulina M
<b>LPB</b>	Liquen Plano Bucal
<b>MMp</b>	Metaloproteinasas (enzimas degradadoras de la Matriz Extracelular
<b>MHC</b>	Complejo Mayor de Histocompatibilidad (Major Histocompatibility Complex)
<b>PAS</b>	Acido Periódico de Schiff
<b>PAP</b>	Método inmunohistoquímico Peroxidasa-Antiperoxidasa
<b>PCNA</b>	Antígeno Nuclear de Proliferación celular (Proliferating Nuclear Cell Antigen)
<b>p53</b>	Proteína reguladora de la proliferación celular
<b>RANTES</b>	Quimiocina (Regulated on Activation T-cell expressed and secreted)
<b>RCT</b>	Receptor de Célula T
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	Factor de Necrosis Tumoral alfa
<b>VHC</b>	Virus hepatitis C

## **INTRODUCCIÓN**



## INTRODUCCIÓN

El liquen plano Bucal, es una enfermedad inflamatoria, crónica y recurrente, siendo una de las afecciones dermatológicas más frecuentes que afectan la mucosa bucal, constituyendo uno de sus rasgos más destacados el notable pleomorfismo de estas lesiones, tanto las cutáneas como las mucosas, de ahí que su estudio sea de interés por parte de los dermatólogos así como de los estomatólogos. Es padecida aproximadamente por entre el 0,5 y el 2% de la población general, siendo para algunos autores la enfermedad no infecciosa más frecuente de la cavidad bucal llegando al representar el 20% de los diagnósticos de la práctica de medicina bucal. Según Cerero Lapiedra (1) las lesiones bucales son más frecuentes de lo que las estadísticas muestran debido al curso asintomático de muchas de estas lesiones en la boca. Presenta un pico máximo entre los 35 y 55 años, y resulta poco frecuente en jóvenes y excepcional en niños. Así mismo se ha observado una mayor prevalencia en el sexo femenino en una proporción de 2:1. De igual manera es un padecimiento casi exclusivo de piel blanca, siendo muy poco frecuente en las personas de piel negra.

Desde el origen de su descripción, hasta nuestros días, ha sido objeto de numerosos estudios, los cuales, a lo largo del tiempo han contribuido a un mejor conocimiento de sus características. No obstante los considerables avances alcanzados, podemos afirmar que aún se desconocen muchos aspectos de la enfermedad.

Aunque su etiología sigue siendo poco precisa, desconocida según el criterio de muchos investigadores, existen diversos factores que influyen en su

aparición, aspecto este que ha ido variando con el paso de los años y el perfeccionamiento de los métodos de diagnóstico y en los cuales se trabaja intensamente. A la luz de los conocimientos actuales se considera al Liquef plano como el resultado de una respuesta inmune anormal mediada por células T en la cual las células basales del epitelio son reconocidas como extrañas, como un fenómeno secundario a cambios antigénicos en la superficie de las mismas. Las células atacadas desarrollan un complejo mecanismo molecular con el objetivo de detener el ciclo celular o inducir la apoptosis para eliminar las células con cambios notables en su ADN.

Se enfatiza, dentro de los mecanismos relacionados con su patogenia, el papel de las células cebadas y de la apoptosis, así como la posible relación del Liquef Plano Bucal (LPB) con la infección por el virus de la Hepatitis C (VHC).

De igual manera, se invocan determinados factores contribuyentes, dentro de los que figuran los factores emocionales y el estrés, estableciendo la experiencia clínica que, en muchos casos, la exacerbación de las lesiones, preferentemente las de tipo erosivo, coinciden con algún episodio de angustia, sobrecarga intelectual, depresiones, etc. Lo anterior ha sido reportado en diversos trabajos en revistas científicas, tanto en el ámbito médico como en el estomatológico.

Clínicamente, el LPB ha sido descrito en múltiples formas o variantes, que evidentemente han complicado su estudio. Sí existe un acuerdo universal que las lesiones bucales constituyen la manifestación extracutánea más frecuente de la enfermedad, incluso siendo la única manifestación de la misma. Las formas más frecuentes son las reticulares, atrófico-erosivas e hipertróficas o en

placas. Existe la tendencia actual a simplificar la clasificación de las mismas, precisando cuales son las características esenciales de esta lesión que deben ser consideradas como patognomónicas, sobre todo haciendo una correcta diferenciación con diversos tipos de lesiones llamadas “liquenoides”, tales como:

a) las resultantes de una estomatitis alérgica de contacto (hipersensibilidad retardada mediada por células) en relación topográfica directa con materiales de restauración, más comúnmente con la amalgama de plata. (Figura 14)

b) las relacionadas con determinados medicamentos en las cuales las lesiones bucales o cutáneas aparecen en asociación temporal con la ingestión de ciertas drogas, incluyéndose una larga lista, desde los antimaláricos, diuréticos, hipoglicemiantes orales, inhibidores de la angiotensina, beta-bloqueadores, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos, metales pesados, etc. y,

c) lesiones liquenoides bucales en pacientes afectados de la enfermedad de injerto contra huésped, más frecuentemente en sus formas crónicas y en lesiones relacionadas con enfermedades sistémicas como el Lupus Eritematoso.

Por otra parte, están bien definidas las características histopatológicas del Liquen Plano Bucal y sus notables diferencias con la histomorfología de las lesiones cutáneas, estableciendo un conjunto de rasgos, dentro de los que se destaca la hiperqueratosis, la degeneración hidrópica basal y el infiltrado inflamatorio “en banda” del corion superior. Otros investigadores incluyen la discontinuidad de la membrana basal y los cuerpos coloides (o Cuerpos de

Civatte). Existen reportes donde se establecen diferencias histopatológicas con respecto al tipo clínico, aspectos estos donde se evidencia disparidad de criterios, no estando bien definido si esto pudiera servir como un elemento que permitiera establecer algún pronóstico evolutivo.

La correcta caracterización clínica, unida al minucioso estudio histopatológico que nos brindan los elementos esenciales de la enfermedad mucosa, así como la correcta determinación de los posibles factores relacionados con la aparición de las lesiones liquenoides, constituyen aspectos que nos permiten distinguir de forma inequívoca al Liquen Plano Bucal.

Resulta indiscutible que uno de los aspectos más importantes relacionados con esta enfermedad es el referido a su posible carácter premaligno, aspecto éste que ha generado y genera gran controversia al plantearse que las células epiteliales en el Liquen Plano Bucal incrementan su tasa de proliferación en respuesta al ataque previamente descrito. Las formas erosivas han sido reportadas en la literatura especializada con relativa frecuencia, como asociadas a la aparición de lesiones epiteliales malignas, pero los referidos reportes son muy disímiles en cuanto a los porcentajes reportados por los diferentes autores. Sin duda, uno de los elementos morfológicos más importantes es la presencia de la displasia epitelial, como un posible elemento predictor de su posible desarrollo neoplásico, aspecto éste en el cual también mucho se discute por los investigadores de esta enfermedad. Como puede apreciarse este continúa siendo un tema de gran controversia ya que la caracterización de la displasia epitelial, no obstante los esfuerzos realizados en busca de parámetros cuantificables para la misma, sigue siendo un proceso

subjetivo, por lo que resulta de gran interés continuar profundizando en el estudio y caracterización de la misma.

En nuestra experiencia a lo largo de más de 30 años estudiando esta enfermedad hemos ido constatando los avances que se han alcanzado en el conocimiento del Liquen Plano Bucal y, a la vez, la existencia de notables lagunas en lo que respecta a su etiología y carácter premaligno así como la notable cronicidad de su evolución, por lo cual constituye un reto importante el tratar de contribuir a dilucidar algunas de estas incógnitas para garantizar un manejo más adecuado de la enfermedad.

## **OBJETIVOS**

### **GENERAL**

Identificar las relaciones de dependencia clínico patológica entre las diversas formas del Liquen Plano Bucal.

### **ESPECÍFICOS**

1. Relacionar los cuadros histopatológicos con las diversas variantes clínicas del Liquen Plano Bucal, según edad, sexo, localización anatómica, sintomatología subjetiva asociada y asociación con lesiones cutáneas.
2. Registrar los desórdenes celulares característicos de la displasia en las lesiones del Liquen Plano Bucal y su relación con las diferentes variables clínicas.
3. Describir los diversos tipos de Inmunoglobulinas presentes en el infiltrado inflamatorio de lesiones de Liquen Plano Bucal, comparándolas con sitios no lesionales.

## **CAPÍTULO I. ANTECEDENTES**

## ANTECEDENTES

### I.1 Aspectos históricos.

El término *liquen* (gr. Λειχην) es muy antiguo y siempre ha sido utilizado para designar afecciones de la piel que guardan una analogía con plantas curiosas como los hongos planos que recubren los troncos y ramas de los árboles. En Botánica el término liquen sirve para describir a cualquier miembro de un grupo de organismos constituidos por un hongo y un alga que viven en asociación simbiótica. Se encuentran en todo el mundo, especialmente en hábitats agrestes y son frecuentes sobre rocas, cortezas y suelos pobres (2) (Figuras 23 y 24)).

En el siglo quinto antes de nuestra era, Hipócrates (citado por Laufer y Kuffer) (3) lo empleó para designar “una erupción papulosa que mencionó entre varias afecciones particulares de la primavera”.

Celso (3) describió claramente como “pápulas” los elementos del liquen.

Sin embargo, para los autores griegos y latinos posteriores como “Plinius Valerianus, Plinio El antiguo, Oribase, Aetius, Paul d’Egine, (3) la significación del término liquen se extendía hasta las vesículas y pústulas, estableciéndose una notable confusión con lesiones como el impétigo.

Esta confusión se extendió por toda la Edad Media hasta los tiempos modernos, cuando, a finales del siglo XVIII Willan estableció una clasificación de las dermatosis en la cual la pápula vuelve a ocupar el lugar preferencial en la descripción del liquen. Este autor, en 1796, (3) definió el liquen como “una erupción extensa de pápulas que afecta a los adultos, conectada con



desordenes internos, recurrente, no contagiosa” y estableció 6 variantes: liquen simplex, liquen pilaris, liquen circumscriptus, liquen agrius, liquen lividus y liquen tropicus. Su discípulo Bateman (3) describió el liquen lividus (que parece corresponderse con nuestro liquen plano actual) como “distinguido por el tinte lívido u oscuro de sus pápulas que aparece principalmente en las extremidades, sin signos acompañantes de fiebre”.

A partir de 1850 Von Hebra (3) describe el liquen ruber exsudativus, como “erupción de pequeñas pápulas miliares rojas, tendientes a confluir en grandes placas infiltradas y escamosas que tienden a generalizarse y donde la localización en las palmas de las manos, en las plantas de los pies, en los dedos de las manos y de los pies producen fisuras y la limitación de los movimientos”

En 1862 bajo el nombre de “liquen pilaris por alteración funcional de la papila”, Bazin (3) describió las “pequeñas pápulas pardas o amarillentas con centro deprimido, confluentes en placas, que asemejan a una corteza de pan ligeramente quemada y rallada superficialmente”.

Durante todo éste período no se encuentra mención alguna del liquen bucal (al parecer considerado como una forma de afta), así como tampoco aparece ninguna comparación entre ésta lesión y el liquen cutáneo. Podemos considerar este período como predecesor, que inicia o da las bases para el desarrollo de una segunda etapa, cuyo comienzo podemos enmarcar en la celebración del 34to. Congreso Anual de la British Medical Association que tuvo lugar del 7 al 10 de Agosto de 1866. En el mismo se produce la caracterización, por Sir William James Erasmus Wilson (4), del Liquen Plano. El mismo

desarrolla por primera vez una descripción precisa del aspecto de las pápulas, su evolución y reportó el primer caso de liquen plano bucal.

A partir de ese primer reporte, se producen otros, como son los publicados por Hutchinson, Neumann, Pospelow (1891) (3) y por Crocker (1892) (3) el cual reporta la erupción bucal precedente a la cutánea, con la documentación de 3 casos. Dicho autor consideró que la frecuencia de afectación bucal era considerable y constató que el liquen bucal era más persistente que el cutáneo.

Unna (1882) (3) presentó un caso del primer liquen erosivo de la lengua. En 1885 Thibierge (3) publicó por primera vez en una revista el conjunto de las lesiones bucales del liquen plano y en 1894 Audry (3) señaló la posibilidad de la presencia de lesiones bucales de liquen plano en ausencia de lesiones cutáneas.

Dubreuilh (3), en 1906, recalcó que el liquen es una afección cutáneo mucosa y que la afectación aislada de la mucosa es más frecuente que la de la piel. Mediante el estudio de varias biopsias este autor estableció la similitud de las características histopatológicas entre las lesiones cutáneas y las mucosas.

Durante este período, se lograron grandes progresos en el conocimiento del liquen plano cutáneo. Hallopeau y Leredde, Dubreuilh y Lavergne describieron la forma aguda, Unna la forma obtusa y Baker, Kaposi, Leredde y Betmann la forma bulosa. Pinkus describió el Liquen Nitidus, etc.

En 1910, Sabouraud (3), hizo una descripción histológica de la enfermedad que ha permanecido como clásica.

Se pretendiéramos fijar una duración de este período podemos establecer que el mismo termina alrededor del año 1921, con los trabajos de Brocq (3) donde se separan definitivamente el liquen plano de la Pitiriasis Rubra Pilar y de las liquenificaciones. El cuadro anatomo-clínico de la enfermedad se mantiene descrito en sus signos esenciales, sin sufrir cambios significativos.

A partir de la década de 1920 – 1930, con los trabajos de Gougerot (5) acerca de las formas atípicas de liquen plano cutáneo mucoso (sin pápulas, formas invisibles, formas pigmentarias, etc.), los de Civatte (6), (7), (8) de Anatomía Patológica y de Pautrier (9) sobre la etiopatogenia y la neuro histopatología del liquen plano, estos últimos completados por Ormea (1953) (10) y Thies (1960)(11), se da inicio a lo que hemos querido llamar el período de avances notables en el conocimiento de la etiopatogenia y el tratamiento de la enfermedad, que se extiende hasta nuestros días.

En nuestro país se han producido una buena cantidad de publicaciones relativas al Liquen Plano Bucal identificadas a partir de una búsqueda exhaustiva de las mismas en la literatura científica nacional, algunas de las cuales aparecen referidas en el texto. Otras fueron excluidas debido a que tratamos de centrar nuestro estudio en aquellos trabajos que abordaran aspectos relativos a esclarecernos sobre elementos de los objetivos de nuestro estudio, eminentemente anatomopatológico y de relaciones fisiopatológicas sobre el Liquen Plano Bucal, no muy abundantes en nuestro medio. No obstante, se revisaron un grupo de trabajos cubanos, en los que se abordaban temáticas referidas a

1. Aspectos relacionados con la prevalencia del Liquen Plano bucal en grupos de estudio pequeños.(12)(13)(14)(15)(16)
2. Revisiones bibliográficas sobre diferentes aspectos de la enfermedad.(17)
3. Estudio de factores de riesgo del cáncer bucal.(18)(19)(20)
4. Estudios histopatológicos, uno de los cuales, relativo Liquen Plano y Displasia.(21)

## **I.2 Etiopatogenia.**

Sin pretender atiborrar el documento de elementos históricos, sí he considerado conveniente dedicar algún espacio dentro de la tesis para exponer, a grandes rasgos cuál ha sido la evolución histórica acerca de la descripción de la etiopatogenia de la enfermedad.

Dentro de las principales hipótesis que se han enunciado enumeraremos las más importantes, señalando sólo una breve cronología:

### **Hipótesis del origen infeccioso.**

Origen tuberculoso: Milian (1934), Louridi y Stamatiadi (1946).

Origen sifilítico: Gouin y Bienvenue (1927).

Origen micótico: Jausion (1932).

Origen bacteriano: Jacob y Helmbold (1933) (aislamiento de un bacilo Gram Negativo).

Origen viral: Thyresson, Moberger y Swanbeck (1957) y (1964).

### **Hipótesis Endocrinas.**

Asociado a Hipertiroidismo: Pelbouis (1955) desaparición de lesiones de liquen plano después del tratamiento con antitiroideos.

Asociado a Diabetes Mellitus: Grinspan (1966). Romero y cols. (2002). Vernillo (2003). Seyhan (2007).

### **Hipótesis Humorales.**

Asociado a artropatías: Schuermann (1939) Greither (1955)

Asociado a la herencia: Jadassohn (1953).

### **Hipótesis nerviosas y sicosomáticas.**

Teorías neurológicas: Guillaud (1955) Beurey et al (1959), Grinspan et al (1966), Joulia, Texier y Tavernier (1955), Degos et al (1966).

Teorías sicosomáticas: Wilson (1869), Petges (1927), Tompkins (1955), Degos (1957), Depaoli (1963), Grinspan y colaboradores (1966), Bazex y Dupré (1968), Andreasen (1968), Soto Araya y cols (2004).

### **Hipótesis sobre Origen medicamentoso.**

Liquen plano por Arsénico: Gaté (1931), Dietz (1956).

Liquen plano por Sales de Oro: Geugerot, Burnier y Photinos (1929), Cheramy y colaboradores (1958), Hadida, Louyot y colaboradores (1961), Pedrix y Sayag (1966).

Liquen plano por Estreptomina y P.A.S.: Beham y Perr (1948), Le Coulanty cols. (1948), Renkin (1958), Shatin y cols (1953), Témime (1954), Duperrat y cols. (1963).

Liquen plano por antipalúdicos: Se describió la “Dermatitis por Atebrina” o “Liquen Tropicalis” en soldados de las tropas americanas que combatieron en Nueva Guinea durante la Guerra del Pacífico (1943-1945).

Otros Liqueenes de origen medicamentoso:

Clorotiazida: Barety (1961), Fenotiacinas: Groth (1961), Fenilbutazona: Stringa y Raimondi (1957), Emetina: Gougerot y Blum (1934), Quinidina: Wechsler (1954), Tetraciclinas: Rewerts (1955), Talio: Dombrowsky (1927), Tolbutamida: Hurlbut (1963), Penicilamina: Thivolet y cols. (1968).

### **Hipótesis inmunológica.**

Por su actualidad y vigencia, soportada por una extensa bibliografía, hemos considerado oportuno profundizar en la misma.

Esta hipótesis tiene sus antecedentes en los trabajos de Jausion, en 1932, (3), donde se plantea un posible origen alérgico del Liquen Plano. Sin embargo, no es hasta bien avanzado el siglo XX, cuando Walker, en 1976, (22) caracteriza el infiltrado inflamatorio del liquen como compuesto por Linfocitos T, a partir de estudios utilizando la autoradiografía. Dos años después, Regezi, Deegan y Hayward (23) plantean que se trata de una enfermedad de tipo inmunológico mediada por Linfocitos T, identificados por la formación de rosetas en eritrocitos de carnero tratados con Acetil Amino Tiouronio-AET. En ese mismo año Aronion, Soltani y Poak (24) por los hallazgos y asociación con otros estados inmunológicos plantean que se trata de una enfermedad autoinmune. Lacy, Reade y Hay en 1983 (25), plantean que, además de tener una base inmunológica, algunas personas tienen predisposición al trastorno al ser más susceptibles a reaccionar a estímulos extrínsecos, señalando como ejemplos la

predisposición al Liquen Plano en ciertos fenotipos de antígenos de Histocompatibilidad (HLA). No obstante los reportes anteriores, basados fundamentalmente en las alteraciones de la inmunidad celular, también se realizaron investigaciones con vistas a dilucidar la participación de la inmunidad humoral en la patogenia del LPB. Así Sklavounou, Laskaris y Angelopoulos (26) en 1983, encontraron niveles significativamente incrementados de IgG sérica y disminución de la IgA concluyendo que la significación de este tipo de inmunidad no estaba claramente precisada, pudiendo tener un significado patogénico o tratarse de un evento secundario a los cambios patológicos característicos de la enfermedad. Por su parte Lundstrom (27) en 1985, realizó un estudio para determinación cuanti-cualitativa de inmunoglobulinas séricas en pacientes con LPB encontrando valores de IgG, significativamente superiores en pacientes con lesiones con respecto a los controles señalando que los cambios inmunológicos pudieran explicarse como respuesta a infecciones fúngicas, alergias y trastornos secretorios de la saliva. Albadinou-Farmaki y cols. (28), en 1990, estudiando la posible participación de la inmunidad humoral en la patogénesis de la enfermedad estudiaron las inmunoglobulinas séricas IgG, IgA e IgM en 24 pacientes con LPB y 19 controles sanos, encontrando sólo diferencias significativas en el nivel de IgA, concluyendo que, aunque la inmunidad humoral está involucrada en la patogenia del LPB resulta difícil explicar su exacta participación.

Los estudios han continuado, fundamentalmente dirigidas hacia el estudio del papel de la inmunidad celular. Más recientemente, Gandara y colaboradores, en 2001 (29) plantean que “existen diferencias en las subpoblaciones de linfocitos T entre pacientes sanos y con Liquen Plano”. Agarwal y Saraswat, en

2002 (30) definen el Liquen Plano como “una enfermedad autoinmune crónica”. Más recientemente Loschiavo Arisawa y Carvalho, en 2008 (31) analizan el carácter autoinmune del Liquen Plano.

### **Mecanismos.**

En uno de los trabajos más completos sobre este tema, se destaca la publicación de Sugerman y colaboradores en 2002 (32) que plantea mecanismos antígeno específicos y otros mecanismos no específicos.

Dentro de los **Mecanismos Antígeno específicos** se enfatiza por parte de este autor en:

a) **Presentación de antígenos por los queratinocitos basales**, lo cual implica que, en los estadios iniciales de formación de la lesión del Liquen Plano los Linfocitos T CD8 + pueden reconocer antígenos asociados con moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad de Clase I presentes en los queratinocitos lesionados.

b) **Muerte de queratinocitos antígeno- específica por Linfocitos T citotóxicos**, posteriormente al reconocimiento antigénico, los Linfocitos CD8+ citotóxicos pueden desencadenar apoptosis de los queratinocitos.

Como **Mecanismos No específicos** se señalan:

a) **La desgranulación de células cebadas**, que abordaremos posteriormente y,



b) **La activación de metaloproteinasas**, que plantea la estimulación de los linfocitos T por el Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF $\alpha$ ) para la secreción de metaloproteinasas (MMP-9) que causan disrupción de la membrana basal.

Según Bascones-Illundain y cols (33), en su desarrollo, la lesión del LPB atraviesa dos etapas o fases: **una inductora-proliferativa**, caracterizada por la alteración de los queratinocitos basales debida a la acción de antígenos exógenos o endógenos reconocidos a través del RCT, sugiriendo que la reacción autoinmune primaria está dirigida contra un antígeno desconocido que se pudiera localizar en los gránulos de los queratinocitos y no propiamente contra estas células. Su captación y procesamiento por las Células de Langerhans y su unión a las moléculas de Clase II del Complejo Mayor de Histocompatibilidad. La segunda fase de **retención-efectora**, se produciría por la unión y acción citotóxica de los linfocitos sobre los queratinocitos.

### **Papel de las Células Cebadas.**

Las células cebadas o mastocitos, presentes fundamentalmente alrededor del endotelio de la microvasculatura de la mucosa bucal y de la pulpa dental, contienen un conjunto de Citocinas proinflamatorias que promueven la infiltración leucocítica durante la evolución de la inflamación en diferentes alteraciones, donde se incluye el liquen plano, a través de la inducción de moléculas de adhesión. Por otra parte, la síntesis en estas células de otros mediadores ejerce potentes efectos inmunoreguladores sobre otros tipos celulares y ciertas Citocinas derivadas de los Linfocitos T influyen sobre estas células en la síntesis y liberación de otros mediadores. Las proteasas elaboradas por los mastocitos pueden contribuir a producir alteraciones en las

membranas basales, produciendo discontinuidad en las mismas que abren el camino a la entrada de los linfocitos citotóxicos (34). Debido al papel esencial que juegan estas células en los procesos inflamatorios crónicos de la cavidad bucal, es que se han dedicado múltiples investigaciones a su estudio y relación con el Liquen Plano en la última década.

Según José, Raghu y Rao (35): “las células cebadas son responsables del tránsito de las células inflamatorias en el tejido conectivo y ayudan en la progresión y mantenimiento de la cronicidad en el Liquen Plano”. Su afirmación se basa en un estudio evaluativo mediante el conteo de células cebadas en lesiones de LP comparadas con reacciones liquenoides, donde lograron demostrar un incremento de las mismas en ambas lesiones con respecto a la mucosa normal, así como diferencias significativas entre ambas lesiones, sugiriendo un papel diferente desempeñado por estas células en ambos tipos de alteraciones.

Por su parte Zhao y colaboradores (36), estudiando la degranulación de células cebadas en el LP y el efecto de sobrenadantes de Linfocitos T sobre esta degranulación concluyen que: “los linfocitos T lesionales en el Liquen Plano, segregan RANTES, una quimiocina, la cual desencadena la desgranulación de las células cebadas, las que a su vez secretan Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) que a su vez regula la secreción del RANTES por los linfocitos T lesionales”. Este mecanismo cíclico puede subyacer en la cronicidad del padecimiento.

En otro trabajo que encabeza Zhao XJ y cols (37), estudiando el papel de RANTES y sus receptores (CCR-1) en lesiones de LP concluyen que: “los

resultados destacan el papel de las células cebadas en la disrupción de la membrana Basal en el Liquen Plano como vía para la entrada de los linfocitos T CD8+”.

Zhang, Wang y Yan (38) encuentran diferencias significativas en el cociente de células cebadas maduras e inmaduras entre lesiones de Liquen Plano y tejido normal, concluyendo que las Células Cebadas pudieran jugar un papel en la patogénesis de la enfermedad.

### **Papel de la Apoptosis.**

La apoptosis puede ser una causa contribuyente en la destrucción de los queratinocitos basales presente en las lesiones de LP.

Bloor y cols (39), por medio de una determinación cuantitativa de apoptosis en lesiones de Liquen Plano demostraron un incremento en el número de células apoptóticas en esta enfermedad, especialmente asociadas con infiltración linfocítica.

Neppelberg, Johannessen y Johnson (40), estudiando la apoptosis mediante la expresión de las proteínas FasR-FasL, demuestran que la apoptosis dentro del epitelio está aumentada en las lesiones de Liquen Plano en comparación con la mucosa normal, concluyendo que la apoptosis dentro del epitelio está significativamente aumentada en el LP, cuando se compara con la mucosa bucal normal y que parece estar relacionada con el grosor epitelial.

De acuerdo con Karatsaidis y cols. (41) los queratinocitos en el LP están expuestos a factores inductores de muerte celular tales como el Factor de Necrosis Tumoral alfa y el FasL, producidos por las células del infiltrado

inflamatorio y por los propios queratinocitos. No obstante, en su trabajo demuestran que existe un incremento marcado en la expresión de moléculas antiapoptóticas en las formas eritematosas, evitando así la ulceración epitelial.

Bascones-Ilundain C y cols. (42), estudiando dos marcadores de apoptosis (Caspasa-3 y Bax), no encuentran diferencias en cuanto a las formas atrófico-erosiva y reticular. Sin embargo, Brant, Vasconcelos y Rodríguez (43), evaluando la posible diferencia en la presencia de apoptosis y su relación con el grosor epitelial entre las lesiones reticulares y las erosivas de LPB, describen que la apoptosis en la forma erosiva es significativamente más intensa que en la forma reticular, concluyendo que las diferencias clínicas entre ambas formas está relacionada con variaciones en el grosor epitelial y la intensidad de la apoptosis. Mediante el empleo de estudios morfométricos e inmunohistoquímicos demuestran que las diferencias entre las formas clínicas reticular y erosiva del Liquen Plano Bucal están relacionadas con variaciones en el grosor epitelial y en la intensidad de la apoptosis.

Cheng y cols. (44), examinando la expresión del TGF-beta1 y del Smad 7, como indicadores de apoptosis, en lesiones de LPB, encuentran una alta expresión de ambos marcadores, sugiriendo que esta vía de señalización celular puede estar alterada en la enfermedad, contribuyendo su desbalance a los mecanismos de apoptosis.

Chaivarit y cols (45) mediante determinación inmunohistoquímica de Survivina y Proteína de Shock Térmico 90, como inhibidores de la apoptosis, reportan una expresión de ambas proteínas, significativamente diferente en

comparación con los controles en la dirección de una reducción en la expresión en el epitelio de las lesiones de LPB.

Abdel-Latif, Abuel-Ela y El-Shourbagy (46) estudiando la apoptosis en lesiones de Liquen Plano mediante la expresión de la Caspasa 3, demuestran un incremento de esta enzima, responsable de la lisis celular en la apoptosis, así como una alteración en la expresión de los genes Bcl-2 y Bax, lo cual parece ser un índice de la participación de este proceso en la patogenia de la enfermedad.

### **Liquen Plano e infección por el Virus de la Hepatitis C.**

Existe controversia entre la posible asociación del Virus de la Hepatitis C y el Liquen Plano. Muchos reportes han señalado esa asociación (47) (48) (49) (50) (51). El posible mecanismo etiopatogénico que une ambas enfermedades aún no está claro. Femiano y Scully (52), en un estudio de 100 pacientes buscando asociación entre VHC y LP, concluyen que probablemente el virus ejerce una influencia indirecta, mediada posiblemente por la inducción de Citocinas. Según Al Robaee y Al Zolibani (53) la asociación parece depender de factores geográficos. En su opinión, los resultados diferentes pueden deberse a las variaciones de la incidencia de la Hepatitis C en los diferentes países.

Carrozo y Gandolfo (54) plantean que, basados en los hallazgos reportados en la literatura, el Liquen Plano Bucal y la Sialoadenitis pueden estar significativamente asociados a la infección por el Virus de la Hepatitis C y que el virus puede estar involucrado en la patogenia de ambas enfermedades, probablemente a través de una vía inmunológica aún por definir. Posteriormente, en un trabajo más reciente, Carrozo y cols (55) sugieren que la

heterogeneidad geográfica presente en la asociación VHC-LP puede deberse a la presencia del antígeno HLA-DR-6.

Por su parte Lodi (56) en un estudio basado en la evidencia plantea que no pueden hacerse conclusiones firmes sobre la asociación de Liquen Plano Bucal y Hepatitis C, a causa de la naturaleza diversa de los estudios disponibles y los sesgos presentes entre los mismos. Micó Llorens y cols. (57) en un estudio de casos y controles no hallaron ninguna asociación entre la infección por los virus de la Hepatitis y el Liquen Plano Bucal. Ali y Suresh (58) estudiando los niveles de transaminasas en sangre en pacientes con LP, plantean que, si bien existe una fuerte asociación entre niveles elevados de transaminasas y Liquen Plano erosivo, no se pudo establecer una correlación entre esta enfermedad y la infección por el VHC.

### **I.3 Clínica.**

Sin detenernos en la descripción detallada de las características clínicas de esta entidad, ya que existe una amplia literatura dedicada a estos aspectos, con referencia a las lesiones de la mucosa bucal solamente queremos enfatizar en que el Liquen Plano ha sido caracterizado clínicamente de diversas formas, existiendo gran cantidad de clasificaciones, desde las muy complejas, como las de Laufer y Kuffer (3) y Grinspan (59), hasta las extremadamente simplificadas, como la de Burket (60), pasando por las de Andreasen (61), Shklar (62) y Silverman (63). Si bien es cierto que resulta valioso el reconocimiento histórico de estas clasificaciones, actualmente existe la tendencia universal de considerar dos formas fundamentales de lesiones clínicas, tal como exponen Cervantes García de Sousa y Blumer Rosa (64): las

reticulares y las erosivas. Las formas reticulares están caracterizadas por la presentación clásica y más distintiva del Liquen, es decir: Líneas o pápulas blanco azuladas, ligeramente elevadas, palpables, que no se desprenden al raspado y que se disponen en forma de “encaje” o “red”, aunque en ocasiones dibujan otras estructuras caprichosas, tales como las “anulares”, las “dendríticas”, las “puntiformes”, en “mosaico”, conocidas como las clásicas “Estrías de Wickham”. Queremos distinguir, dentro de esta forma reticular o clásica, a la forma llamada “en placa” o “hipertrófica” descrita por algunos autores, ya que, no obstante la presencia de pequeñas líneas periféricas que nos recuerdan las formas reticulares del liquen, así como su tendencia a una localización múltiple o al menos en varios sitios de una región topográfica de la cavidad bucal, por su importante componente hiperqueratósico, es a menudo confundido con otras lesiones blancas bucales, como la leucoplasia. Las formas erosivas, a nuestro entender, mejor nombradas atrófico-erosivas, incluyen también un conjunto de diversas presentaciones clínicas, que van desde las erosiones rojizas alternadas con pápulas ó líneas blanquecinas periféricas (Estrías de Wickham), hasta formas atróficas donde predomina esencialmente el color rojo, con fácil desprendimiento del epitelio, en ocasiones con formación de ampollas. Las lesiones bucales del tipo reticular en general se describen como asintomáticas, siendo mucho más frecuente la asociación con síntomas subjetivos, las lesiones atróficas erosivas, caracterizadas por ardor, prurito, sensación de “quemadura” que producen dificultades para la ingestión de alimentos y bebidas. Con respecto a su localización, las lesiones casi siempre se presentan en forma bilateral y simétrica, más frecuentemente en la mucosa de los carrillos, aunque, ningún sitio de la boca está exento de la

posibilidad de presentación de estas lesiones, pudiendo presentarse en lengua, labios, paladar, encías y suelo de la boca. Si bien la localización mucosa más frecuente es la bucal, se han descrito lesiones en otras mucosas tales como la esofágica, conjuntival y genital (65) (66) (67) (68). El diagnóstico diferencial debe hacerse, además de con las lesiones liquenoides ya descritas, con otras lesiones mucosas blanquecinas como la leucoplasia, hiperqueratosis friccionales o traumáticas, candidiasis, quemaduras por sustancias químicas, incluyendo medicamentos, Lupus Eritematoso Discoide, Psoriasis y Nevo Blanco Esponjoso

No es tampoco objetivo de nuestro trabajo adentrarnos en el estudio de las características de las lesiones cutáneas del Liquen Plano. Sólo añadiremos que la típica lesión cutánea se describe como pápulas y placas planas, poligonales de color púrpura, con tendencia a la confluencia, intensamente pruriginosas que comúnmente involucran las superficies flexoras de brazos y piernas, especialmente las muñecas. También pueden estar afectados los lechos ungueales y el cuero cabelludo (69). La frecuencia de asociación cutáneo mucosa es muy variable, existiendo múltiples reportes en la literatura médica y estomatológica especializada sobre el particular, reportándose porcentajes que van desde un 10% hasta un 90%.

#### **I.4. Cancerización.**

El desarrollo de un cáncer asociado a un liquen plano bucal fue reportado por primera vez por Hallopeau, en 1910 (70). A partir de ese suceso se han venido reportando cifras diversas y a menudo contradictorias sobre este particular, que van desde estimados de hasta un 0,3 hasta un 10% (71). La duración de la



transformación se establece en un período desde los 6 meses hasta los 40 años, siendo el promedio de 12 años. A manera de ilustración de la falta de consenso entre los investigadores sobre este aspecto tan controversial, adjuntamos seguidamente una tabla con algunos reportes en sucesión cronológica.

Autor	Año	Porcentaje de transformación
Williger	1924	10%
Montgomery	1929	5,9%
Sugar y Banoczy	1959	2,8%
Altman y Perry	1961	0,8%
Grinspan y cols.	1966	7,0%
Shklar	1972	0,5%
Fulling	1973	0,4%
Kövei, Bánóczy	1973	0,3%
Silverman, Griffith	1974	2,5%
Holmstrup, Pindborg	1979	0,14%
Zegarelli	1982	2,3%
Silverman et al.	1985	1,2%
Murti et al.	1986	0,4%
Rajentheran	1999	0,8%
Eisen	2002	0,8%
Santana	2011	6,6%

Los puntos de vista actuales, concernientes al carácter precanceroso del liquen plano bucal no son uniformes. Tomb y cols. (72), quienes reportan un carcinoma verrugoso en lesiones de liquen plano linguales, señalan que la prevalencia de la ocurrencia de un carcinoma epidermoide en lesiones de Liquen Plano se estima entre un 0,3 a un 3%. Lanfranchi, Aguas y Sano (73), en un estudio analítico de 32 casos con transformación maligna (6,51%), concluyen que “el liquen plano bucal es un estado precanceroso que, en sus formas atípicas constituye una lesión cancerizable en nuestro medio, fundamentalmente en las formas queratósicas y erosivas, y la localización más frecuentemente afectada es la lengua.” Pirkic y cols (74) estudiando los cambios en la expresión del oncogen C-erbB-2 en lesiones de Liquen Plano Bucal, determinan cambios en su expresión que revelan la posibilidad del potencial de transformación maligna de estas lesiones. **Fatahzadeh, Rinaggio y Chiodo (75) documentan el desarrollo de un Carcinoma Espinocelular en una mujer de 58 años con una lesión de la mucosa del fondo de surco inferior y reborde alveolar diagnosticada clínicamente como Liquen Plano Bucal con imagen histopatológica de lesión liquenoide y cambios displásicos. Plantean que existe considerable controversia sobre el posible carácter precanceroso del Liquen Plano Bucal ya que mientras muchos expertos creen en esta capacidad, otros solo consideran esta posibilidad en lesiones “liquenoides” en las cuales se encuentra displasia.** Laeijendecker, y cols (76) conducen un estudio retrospectivo de cohorte en 200 pacientes con Liquen Plano Bucal encontrando que el 1,5% desarrolló un carcinoma en el mismo sitio de la lesión planteando que la incidencia exacta es difícil de establecer por el reducido número de pacientes y

por la posible contribución de factores de riesgo externos que son relevantes en el desarrollo de las malignidades bucales. Rhodus y cols (77) plantean que la posible transformación maligna del liquen plano puede deberse a los cambios demostrados en las Citocinas NF-kappaB dependientes en la saliva de estos pacientes. Bornstein y cols. (78) en un estudio de seguimiento sobre 145 pacientes con diagnóstico clínico-histopatológico de Liquen Plano Bucal reportan un 2,84% de transformación maligna concluyendo que se necesitan más estudios prospectivos que permitan datos más fehacientes para poder aceptar o negar el potencial maligno de esta enfermedad, debiendo hacerse especial énfasis hacia la unificación de criterios tanto clínicos como histopatológicos y la identificación de factores de riesgo que permitan el desarrollo de estudios comparables. Acay y cols. (79), evaluando el potencial proliferativo del Liquen Plano Bucal y las lesiones liquenoides mediante el uso de la expresión inmunohistoquímica del p53 muestran que no parece haber diferencias entre ambos tipos de lesiones en lo que respecta a su potencial de transformación maligna e incluso plantean una mayor expresión del p53 en las lesiones de Liquen Plano. Hsue y cols (80), en un estudio de seguimiento de 1458 pacientes con lesiones bucales con potencialidad maligna, de las cuales 143 correspondían a Liquen Plano, reportan la transformación maligna en 3 de los mismos concluyendo que se requieren estudios de seguimiento a largo plazo. Mignogna y cols. (81), en un estudio de cohorte de 45 pacientes con Liquen Plano Bucal plantean que los mismos están en riesgo de tener eventos neoplásicos múltiples y multifocales en la cavidad bucal. González Moles, Scully y Gil Montoya (82) plantean que los estudios sobre el potencial maligno del Liquen Plano Bucal han estado plagados de inconsistencias en cuanto a

los criterios adoptados para el diagnóstico clínico así como para identificar los casos verdaderos de transformación maligna, los factores de riesgo y el manejo óptimo de los pacientes para asegurar un diagnóstico de transformación temprano.

Como es evidente apreciar, la cancerización de las lesiones del Liquen Plano Bucal, no obstante los avances realizados, permanece aún en el campo de la controversia científica, de modo tal que la Organización Mundial de la Salud (83) en su más reciente Clasificación, no obstante incluir al Liquen Plano Bucal dentro de las condiciones precancerosas, señala que los estudios más recientes han demostrado que todos los casos de transformación maligna se han correspondido a lesiones de la llamada “Displasia Liquenoide Bucal” , a la cual haremos referencia posteriormente y no a Liquen Plano Bucal. No obstante, los fundamentos para continuar incluyendo a esta entidad dentro de estas condiciones se deben a que “hasta que no se desarrollen criterios clínicos e histológicos verdaderamente distintivos entre ambas lesiones tienen que ser consideradas como de riesgo de transformación maligna”.

## **I.5 Morfología**

### **1.5.1. Liquen Plano y Displasia.**

Sin detenernos en la descripción clásica y ampliamente conocida de las características histomorfológicas del Liquen Plano Bucal, centraremos nuestra atención en la ocurrencia de la displasia epitelial, como un posible precursor de su transformación maligna, a la luz de los reportes que, sobre este aspecto más se destacan en la literatura especializada. El concepto actual de displasia

epitelial es un concepto global que señala la existencia de una combinación variable de fenómenos microscópicos indicativos de un desorden de la maduración epitelial y de una alteración de la proliferación celular (84). DeJong y cols (85) en un estudio de 100 casos de Liquen Plano, reportaron la presencia de displasia, de ligera a moderada en el 25% de los casos. En un trabajo posterior, conducido por Urbizo y cols. (86), en un estudio histopatológico comparativo en 100 casos de Liquen Plano Bucal, reportan la presencia de cambios displásicos ligeros en un 11% de los casos, siendo más comunes en la variante clínica atrófico-erosiva.

Existen evidencias para soportar la hipótesis de que, mientras más severa es la displasia, mayor es la predisposición a la transformación maligna, aunque no todas las lesiones displásicas sufren esta transformación, es decir que, la presencia de la Displasia epitelial no es sinónimo de malignización (87). La falta de clarificación con respecto a la significación cierta de la displasia epitelial en el Liquen Plano llevó a que Krutchkoff y Eisenberg (88) propusieran el término de “displasia liquenoide” lo cual contribuyó, lejos de aclarar las cosas, a una mayor confusión sobre las características y posible evolución del verdadero Liquen Plano de la mucosa bucal. Scheifele y cols (89), evaluando un método de conteo celular para la evaluación histológica de 103 lesiones bucales, reportan 17 casos de Liquen Plano sin displasia y 9 con displasia. Mattila, Alanen y Syrjanen (90), en un estudio inmunohistoquímico con anticuerpos monoclonales contra topoisomerasa II alfa, Ki-67 y citoqueratina 19 en lesiones atróficas de Liquen Plano bucal en 70 pacientes, reportan cambios displásicos en 8 (11,4%). Fujita y cols (91) determinando los niveles de actividad de Telomerasa como posible predictor de cambios preneoplásicos,

encuentran elevados niveles de esta enzima en lesiones de Liquen Plano con displasia. Bornstein y cols (78), en su estudio retrospectivo ya mencionado reportaron que, cuando se excluían los casos con displasia, el porcentaje de malignización en lesiones de liquen plano caía de 2,84 al 0,71%. Por otra parte, Cervantes García de Sousa y cols. (92) realizan un estudio comparativo entre las alteraciones celulares en lesiones de Liquen Plano y Carcinoma Espinocelular de la mucosa bucal concluyendo que las mismas difieren considerablemente.

## **CAPÍTULO II. MÉTODOS**

## **II.1 Clasificación.**

Investigación Observacional, Descriptiva, Transversal.

## **II.2 Universo y Muestra.**

**Universo:** Registro de pacientes sometidos a estudio anatomopatológico en el Servicio de Anatomía Patológica en el Departamento de Patología de la Facultad de Estomatología de La Habana, en el período comprendido de 1970 al 2008.

**Muestra:** Pacientes con diagnóstico histopatológico de Liquefación Plano de la mucosa bucal, con suficientes datos clínicos.

## **II. 3 Variables:**

### **II.3.1. Clínicas**

**Edad:** expresada en años cumplidos.

**Sexo:** Masculino, Femenino.

**Color de la piel:** Blanco, Negro, Mestizo.

**Antecedentes de fumar:** Sí-No

**Presencia de estrés emocional:** Que estuvieran consignados posibles episodios de sobrecarga emocional que pudieran estar relacionadas con la aparición de las lesiones. Sí-No

**Presencia de lesiones cutáneas:** Sí-No



**Clasificación Clínica:** Se tuvieron en cuenta tres tipos principales:

**Reticular:** Líneas o pápulas blanco azuladas, ligeramente elevadas que se disponen en forma de “encaje” o “red”, aunque en ocasiones dibujan otras estructuras caprichosas, tales como las “anulares” o “dendríticas” o “puntiformes”, en “mosaico”, presentando las clásicas “Estrías de Wickham”.

**Atrófico-erosivo:** conjunto de diversas presentaciones clínicas, que van desde las erosiones rojizas alternadas con pápulas ó líneas blanquecinas periféricas (Estrías de Wickham), hasta formas atróficas donde predomina esencialmente el color rojo, con fácil desprendimiento del epitelio.

**Hipertrófico o “en placa”:** lesión en forma de placa blanquecina, firmemente adherida, con notable queratinización, con presencia de finas estriaciones periféricas, semejantes a las del tipo reticular.

**Ubicación topográfica de las lesiones:** Mucosa de labios, carrillos, encía, paladar (duro y blando), encías, suelo de boca, lengua (cara dorsal, ventral, bordes laterales).

**Sintomatología asociada:** En dependencia de los síntomas presentes se clasificó en:

**.Ausente.**

**.Leve:** molestias inespecíficas, como sensación de rugosidad, aspereza.

**.Moderada:** Ardor y prurito.

**.Intensa:** Sensación de quemadura, xerostomía, dolor.

**Tiempo de evolución:** contabilizados en años, según la referencia de los pacientes de su consciencia del padecimiento.

### **II.3.2. Histopatológicas**

**Las muestras fueron evaluadas en tres niveles:**

**a) Epitelial:**

- **Tipo de queratinización:** Ortoqueratosis: capa de queratina en forma de capas eosinófilas, sin núcleos, acompañada preferentemente de capa granulosa. Paraqueratosis: capa de queratina, eosinófila con numerosos núcleos picnóticos incluidos y ausencia de capa granulosa. Orto/Para: combinación de ambos tipos de queratinización en diversas regiones de los cortes histológicos.
- **Grosor:** Atrofia: reducción notable del grosor del epitelio en dependencia de la región anatómica involucrada, generalmente con una disposición rectilínea de la unión epitelio corion. Hiperplasia: aumento del espesor del epitelio por incremento del número de células de la capa espinosa del epitelio. Ambas: combinación de áreas atróficas con hiperplásicas dando a la unión epitelio-corion un aspecto irregular, en ocasiones formando “dientes de sierra”.
- **Presencia de degeneración hidrópica basal:** presencia de elementos morfológicos de lesión celular reversible del tipo de la tumefacción celular o cambio hidrópico en los queratinocitos basales, con tumefacción celular en mayor o menor grado y

presencia de vacuolas citoplasmáticas con o sin desplazamiento de los núcleos celulares. Sí-No

- **Presencia de Cuerpos apoptóticos: llamados también Cuerpos de Civatte:** estructuras redondeadas o lobuladas, intensamente eosinófilas que pueden o no contener núcleos picnóticos por condensación de la cromatina nuclear. Sí-No
- **Presencia de Displasia:** Se valoró este hallazgo cuando se presentaron trastornos estructurales del epitelio acompañados de atipia citológica, siguiendo los siguientes criterios:

#### CRITERIOS DE DISPLASIA

ESTRUCTURALES	CITOLÓGICOS
Estratificación irregular	Anisonucleosis
Pérdida polaridad células basales	Pleomorfismo nuclear
Hiperplasia basal	Anisocitosis
Clavos interpapilares “en gota”	Pleomorfismo celular
Incremento número de mitosis	Incremento relación Núcleo/Citoplasma
Mitosis superficiales anormales	Incremento tamaño núcleo
Queratinización individual	Mitosis atípicas
Perlas de queratina en clavos interpapilares	Incremento número y tamaño de nucléolos
	Hipercromasia

Se clasificó en:

**-Ligera:** trastorno estructural limitado al tercio profundo del epitelio acompañado de atipia celular mínima.

**-Moderada:** trastorno estructural extendido al tercio medio del epitelio con atipia celular moderada.

**-Intensa:** trastorno estructural que involucra más de dos tercios del epitelio con atipia celular intensa.

- **Ulceración epitelial:** Presencia de solución de continuidad del epitelio con reacción inflamatoria del corion expuesto. Sí-No

b) **Unión epitelio-corion:**

- **Engrosamiento hialino subepitelial.** Presencia de banda eosinófila en la zona de la membrana basal del epitelio. Sí-No
- **Desprendimiento del epitelio:** separación del epitelio no producto de artefacto, con formación o no de vesículas subepiteliales y de células inflamatorias otros restos celulares. Sí-No
- **Incontinencia pigmentaria:** Presencia de macrófagos cargados de pigmento melánico: Sí-No

c) **Corion:**

- **Presencia de infiltrado inflamatorio linfocítico “en banda” del corion superior:** banda de linfocitos limitados a la zona epitelio-corion superior con diversos grados de intensidad: Sí-No
- **Otros tipos celulares:** Histiocitos, eosinófilos, células plasmáticas.

### **II.3.3. Inmunohistoquímicas.**

#### **Presencia de reacción positiva a IgA, IgG ó IgM:**

**Sin Reacción:** ausencia de células positivas.

#### **Con Reacción:**

- **Leve:** No más de 3 células positivas en 2 campos al azar.
- **Moderada:** Entre 4 y 8 células positivas en 2 campos al azar.
- **Intensa:** Más de 8 células en 2 campos al azar.

### **II.4 Técnicas y procedimientos.**

**II.4.1 Determinación de las variables clínicas.** Se efectuó la revisión de los archivos de Informes Anatomopatológicos del Departamento de Patología de la Facultad de Estomatología, en el período comprendido de Enero de 1970 a Diciembre de 2008, de los cuales se seleccionaron todos los casos con el diagnóstico microscópico de Liquen Plano Bucal. De ellos se tomaron para el estudio, aquellas solicitudes de biopsia que incluían suficiente información clínica para cumplimentar las exigencias de la investigación en lo que respecta a las variables a determinar. Se consideraron sólo aquellos casos en los cuales estuviera consignada la presencia de lesiones bilaterales o, en su defecto, la presencia de más de una lesión distribuida en una o en más de una región anatómica.

**II.4.2 Determinación de las variables Histopatológicas.** Se realizó mediante la observación microscópica de las láminas obtenidas del Archivo del Departamento de Patología de la Facultad de Estomatología, utilizando para

ello un microscopio óptico OLYMPUS BH, a 4X, 10X, 20X y 40X aumentos. Se obtuvieron fotomicrografías mediante una cámara digital OLYMPUS acoplada al microscopio.

**II.4.3 Determinación de las variables Inmunohistoquímicas.** Del total de láminas estudiadas, se seleccionaron 15 que tuvieran suficiente tejido y detalles histopatológicos característicos de Liquen Plano, así como áreas periféricas sin lesión que sirvieran como controles, extrayéndose los bloques de parafina de la tacoteca del Departamento. Se realizaron cortes seriados, tomándose el 1ro, 3ro y 5to. cortes con un espesor entre 3 y 6 micrómetros, utilizándose el Método de Peroxidasa-Antiperoxidasa (PAP) para la determinación de las Inmunoglobulinas A, G y M, según el procedimiento descrito por Sheehan y Hrapchak (93)

## **II.5. Elaboración, análisis e interpretación de los datos.**

Todos los datos obtenidos fueron volcados en hojas de trabajo en Excel, para su procesamiento estadístico el cual se describe a continuación.

### **II.5.1. Estadística descriptiva.**

Para las variables cuantitativas se calculó la media, desviación típica y valores mínimo y máximo. Para las variables cualitativas se calculó la frecuencia absoluta y el porcentaje.

### **II.5.2. Estadística analítica.**

Para las variables cuantitativas, si seguían una distribución normal se utilizó la Prueba de la “t” de Student. Para las variables cualitativas se utilizó el test de

Chi Cuadrado, aplicando la corrección de Yates, cuando esta era necesaria o bien la Prueba exacta de Fisher.

### **II.5.3. Consideraciones bioéticas.**

El desarrollo de todo el proceso investigativo estuvo enmarcado siempre en el reconocimiento y cumplimiento estricto de los principios éticos que rigen la investigación científica en seres humanos. No obstante tratarse de una investigación descriptiva, transversal, donde se revisaron documentos, informes anatomopatológicos y láminas histológicas, donde no fue necesario el consentimiento informado, nuestro accionar científico siempre estuvo presidido del más profundo respeto a la confidencialidad de los datos, es más irrestricto apego a promover y salvaguardar la salud, contribuyendo en este caso al mejoramiento de los procedimientos diagnósticos, basándonos en un amplio conocimiento de la literatura científica, preservándola exactitud de los resultados y presentando tanto los resultados positivos como los negativos alcanzados en la presente investigación.

## **CAPÍTULO III. RESULTADOS**



## **RESULTADOS**

Se revisaron 14977 informes de biopsia entre los años 1970 hasta 2008, de los cuales 247 (1,64%), presentaban el diagnóstico histopatológico de Liquen plano mucoso, siendo seleccionados un total de 115 (46,55% del total de casos de LPB) que cumplían todos los requisitos establecidos.

### **III. 1. Resultados de la Estadística Descriptiva.**

#### **III.1.1. Resultados de las variables clínicas.**

##### **Edad.**

La media de la edad de presentación de la enfermedad fue de 49,4 años, con una Desviación Típica de 12,3 siendo la edad máxima de 79 años y la mínima de 20. Los mayores porcentajes correspondieron a las edades entre 40 y 49 años (28,6%) y de 50 a 59 años (26,9%% del total de casos). Las cifras van declinando después de los 60 años. (Ver Tabla y Grafico 1)

La edad media según sexos fue de 49, 08 para el Femenino y de 49,20 para el masculino.

##### **Sexo.**

Se observó un predominio del sexo femenino, con 71 casos (61,73%) sobre el masculino, donde se tabularon un total de 44 (38,36%). (Ver Tabla y Grafico 1)

##### **Color de la piel.**

El color blanco de la piel predominó, ya que 107 pacientes presentaron este color (93,04%). Del resto, 7 eran mestizos (6.09%) y sólo se reportó la

presencia de lesiones en 1 paciente de piel negra (0.87%). (Ver Tabla y Grafico 2).

#### **Antecedentes de hábito de fumar.**

Del total de casos, no se recogió el antecedente de hábito de fumar en 109 pacientes (94,78%), encontrándose sólo en 6 pacientes (5,22%). (Ver Tabla y Grafico 3).

#### **Presencia de estrés emocional.**

Del total de pacientes, se recogieron referencias de algún tipo de estrés emocional en 38 pacientes (33.04%), siendo negativo en 77 (66.95%). Con respecto al Tipo Clínico, un total de 15 pacientes del Tipo Erosivo (78.94% del total de estos casos) manifestaron alguna situación estresante, no así los del Tipo Reticular-Placa, en los cuales 73 pacientes (76,04% de los mismos) no refirieron estrés. (Ver Tabla y Grafico 4)

#### **Presencia de lesiones cutáneas asociadas.**

Se reportaron lesiones cutáneas asociadas en 7 pacientes (6,09%). (Ver Tabla y Grafico 5) (Figuras 25 y 26)

#### **Clasificación clínica:**

Con respecto al tipo clínico, 66 pacientes (57.39%) presentaron lesiones características del Tipo Reticular (Figuras 27, 28, 29 y 30), mientras que el tipo en Placa se reportó en 30 pacientes (26,08%) (Figuras 31 y 32), correspondiendo al tipo Atrófico-erosivo un total de 19 pacientes (16,53%) (Figuras 33,34 y 35). (Ver Tabla y Grafico 6).

### **Ubicación topográfica de las lesiones mucosas:**

Se reportaron lesiones bilaterales en la mucosa del carrillo en 65 pacientes (56,2%), unilaterales en 17 (14,7%). En la lengua, se observaron lesiones en 16 pacientes (13,9%). En la encía en 5 pacientes (4,3%), labios en 4 (3,4%) y paladar en 1 (0,8%). En 7 pacientes (6,0%), se presentaron lesiones en más de una localización anatómica. (Ver Tabla y Grafico 7)

### **Síntomas asociados:**

Encontramos que 86 pacientes (74,7%) no refirieron síntomas subjetivos asociados con el padecimiento. De los 29 pacientes sintomáticos (25.2%), 1 presentó sintomatología clasificada como Leve (0,8%), 22 fueron clasificados como Moderada (19,1%) y 6 (5,2%) como Intensa. Atendiendo al tipo clínico, la sintomatología asociada se comportó de la manera siguiente:

En la forma Reticular, en el 87,8%, y en la forma en Placa, en el 93,3% no se presentaron síntomas asociados a las lesiones. En el caso de la forma Erosiva, todos los pacientes refirieron alguna forma de sintomatología, estando la mayoría de los casos entre síntomas moderados (68,4%) e Intensos (26,3%). (Ver Tabla y Grafico 8).

### **Tiempo de evolución:**

La media del tiempo de evolución al momento del diagnóstico fue de 1.19 años con una Desviación Típica de 2,08, un mínimo de 0,08 (1 mes) y máximo de 15 años.

Un total de 61 pacientes (53,04%) se encontraron en el período de evolución al momento del diagnóstico de 6 meses o menos. Entre 7 y 11 meses, 5

pacientes (4,34%). Entre 1 y 3 años, 41 pacientes (35,65%) y con más de 3 años, 8 pacientes (6,95%) (Ver Tabla y Grafico 9).

### **III.1.2. Resultados histopatológicos.**

#### **• III.1.2.1. Nivel Epitelial:**

##### **Tipo de queratinización:**

Se observó paraqueratosis en 59 especímenes (51.30% (Figura 38), ortoqueratosis en 34 (29,56%) (Figura 37) y la queratinización epitelial fue mixta, con una combinación de orto y paraqueratosis en 22 muestras (19,13%) (Figura 39). (Ver Tabla y Grafico 10).

##### **Grosor epitelial:**

La Atrofia epitelial fue predominante, observándose en 69 casos (60,0%), estando la hiperplasia presente en 13 (11,30%). En los restantes 33 casos (28,69%) se observó una combinación de áreas atróficas con áreas de hiperplasia, dando un aspecto irregular al epitelio. (Ver Tabla 10 y Grafico 10).

##### **Presencia de degeneración hidrópica basal:**

Este hallazgo, se observó en las 115 muestras estudiadas (100%) (Figuras 40 y 41). (Ver Tabla y Grafico 10).

##### **Presencia de cuerpos apoptóticos:**

Se observó la presencia de estos cuerpos en 36 especímenes (31,30%) (Figura 44), estando ubicados en los estratos profundos del epitelio. (Ver Tabla y Grafico10).

### **Presencia de Displasia epitelial:**

Se hallaron signos de displasia epitelial ligera en 25 casos (21,7%)(Figuras 49, 50, 51 y 52). No se encontraron signos de displasia ni moderada ni intensa. El comportamiento de esta variable con respecto al tipo clínico mostró que, del total de casos en los cuales se observaron elementos citológicos y arquitecturales de displasia, correspondió al tipo reticular, incluyendo la subvariante “en placa” un total de 17 casos (14,78%) y al erosivo, 8 casos (6,95%). (Ver Tabla y Grafico 11)

### **Presencia de Infiltrado linfocítico intraepitelial:**

Se observó la presencia de linfocitos en el espesor del epitelio en 22 casos (19.13%), siendo Ligero en 19 (16.52%), Moderado en 2 (1.70%) e Intenso en 1 (0.8%). (Ver Tabla y Grafico 10)

### **Ulceración epitelial:**

Se observó ulceraciones en 10 casos (8,69%) (Figura 48). Todos se correspondieron a la variante Erosiva. (Ver Tabla y Grafico 10).

### **• III.1.2.2 Unión epitelio-corion:**

#### **Engrosamiento hialino:**

Se observó un engrosamiento hialino subepitelial, en forma de banda, asociado a atrofia epitelial en 42 casos (36,52%). (Ver Tabla y Grafico 12).

#### **Desprendimiento del epitelio:**

En 10 casos (8,69%) la intensidad de la degeneración hidrópica basal fue tal que se produjo un desprendimiento del epitelio (Figuras 42 y 43), con

separación de la unión epitelio-conjuntival y formación de los llamados espacios de Max-Joseph. (Ver Tabla y Grafico 12)

#### **Incontinencia pigmentaria:**

Se observó la presencia de macrófagos con melanina (Figura 47) en el corion superior en 53 especímenes (46,08 %). (Ver Tabla y Grafico 12).

#### **III.1.2.3 Corion:**

##### **Presencia de infiltrado linfocítico “en banda” del corion superior:**

Este hallazgo estuvo presente en la totalidad de las muestras estudiadas, 115, para un 100% (Figura 46). (Ver Tabla y Grafico 13)

##### **Otros tipos celulares:**

Se observó la presencia de infiltrados mixtos de la forma siguiente:

-Linfocitos-eosinófilos: 3 casos (2,60%)

-Linfocitos-histiocitos: 2 casos (1,70%)

-Linfocitos-plasmocitos: 1 caso (0,80%) (Ver Tabla y Grafico13)

#### **III.1.3. Resultados inmunopatológicos. (Ver Tabla y Grafico 14)**

En nuestro estudio incluimos 15 preparaciones, para analizar la presencia de células plasmáticas conteniendo inmunoglobulinas G, A y M, en el corion, tanto en las áreas lesionales como en las zonas histológicamente normales.

##### **IgG.**

**Casos:** Se observaron células plasmáticas IgG positivas en 4 casos (26,6%), siendo la reacción Ligera en 1, Moderada en 2 (Figura 55) e intensa en 1. (Figuras 53 y 54)

**Controles:** Se observó células plasmáticas con una reacción IgG positiva en 1 caso (6,6%), siendo esta catalogada como Ligera.

### **IgA.**

**Casos:** Se observó células plasmáticas con reacción IgA positiva en 6 casos (40,0%), siendo la reacción Ligera en 2, Moderada en 2 e Intensa en 2.

**Controles:** Se observó células plasmáticas reacción IgA positiva en 1 caso (6,6%), siendo la misma Ligera.

### **IgM.**

**Casos:** La reacción fue positiva en 3 casos (20,0%), siendo clasificadas como Moderadas.

**Controles:** Se observó reacción positiva ligera en 3 casos (20%).

## **III.2. Resultados de la Estadística Analítica.**

### **III.2.1. Resultados de las variables clínicas.**

Al relacionar las variables clínicas entre sí, observamos lo siguiente:

#### **Relación entre el tipo clínico y la edad de presentación de las lesiones:**

El Tipo clínico se relaciona significativamente con la edad. La edad media de los pacientes con el Tipo Reticular (incluyendo la variante “en placa” por considerarlo una subforma de este tipo) fue de 46,3 años ( $\pm 12,37$ ) mientras

que en el Tipo Erosivo, ésta fue de 53,37 años ( $\pm 11,20$ ). Realizando la comparación entre las medias mediante la Prueba "t" no pareada, las diferencias resultaron estadísticamente significativas ( $t=2,1741$ ,  $p=0,03$ ) por lo que el incremento de la edad incrementa la probabilidad de padecer la forma erosiva de la enfermedad. (Ver Tabla y Grafico 15)

#### **Relación entre el tipo clínico y el tiempo de evolución de las lesiones:**

No se encontraron diferencias significativas entre estas dos variables. En el tipo Reticular, la media del tiempo fue de 1,18 años ( $\pm 1,68$ ), mientras que en el Erosivo fue de 0,66 ( $\pm 1,21$ ). ( $t=1,24$ ,  $p=0,21$ ) (Ver Tabla 16).

#### **Relación entre el tipo clínico y la presencia o no de síntomas subjetivos:**

Al realizar la Prueba exacta de Fisher se demostró una asociación altamente significativa ( $p<0.0001$ ), entre estas dos variables, por lo que la Forma erosiva presenta una mayor probabilidad de asociarse a síntomas subjetivos que la forma Reticular. (Ver Tabla y Grafico 17)

#### **Relación entre presencia de lesiones cutáneas y tiempo de evolución.**

La media del tiempo de evolución en los pacientes con lesiones cutáneas fue de 3.03 años con una Desviación Típica de 2.32 mientras que fue de 1.17 años con una Desviación típica de 1.7270 en los pacientes sin lesiones en piel, resultando la diferencia estadísticamente significativa al aplicarle la Prueba "t" no pareada ( $t=2.5622$ ,  $p=0.0132$ ) (Ver Tabla 18)

#### **Relación entre Tipo Clínico y estrés:**

Se demostró una asociación estadísticamente muy significativa entre el



Tipo Clínico y la presencia de estrés, al aplicar el estadígrafo Chi-cuadrado, con la corrección de Yates,  $\chi^2 = 19.263$  gdl=1,  $p < 0.0001$  (Ver Tabla y Grafico 19).

### **III.2.2. Resultados de las variables histopatológicas.**

#### **Relación entre Displasia y tipo de queratinización:**

La asociación entre estas variables no resultó significativa, aplicando la Prueba exacta de Fisher. ( $p=0.2053$ ). (Ver Tabla y Grafico 20).

#### **Relación entre Displasia y grosor del epitelio:**

La asociación entre estas variables no resultó estadísticamente significativa, al aplicar la Prueba exacta de Fisher.  $p=1.0000$  (Ver Tabla y grafico 21).

### **III.2.3. Resultados de las variables clínicas e histopatológicas.**

#### **Relación entre Displasia y Tipo Clínico:**

Se observó asociación significativa entre el Tipo clínico y la presencia o no de Displasia Epitelial, utilizando la Prueba exacta de Fisher. ( $p=0.0304$ ) (Ver Tabla y Grafico 22)

#### **Relación entre Hábito de fumar y Displasia**

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre estas variables. (Ver Tabla y Grafico 23)

#### **Relación entre Tipo Clínico y presencia de apoptosis:**

Se demostró una asociación estadísticamente significativa entre estas dos variables, según la prueba exacta de Fisher. ( $p=0.0307$ ) (Ver Tabla y Grafico 24)

#### **III.2.4. Resultados de las variables inmunopatológicas. (Ver Tabla 25)**

##### **Inmunoglobulina G**

Se obtuvo una diferencia estadísticamente muy significativa ( $p=0,0048$ ) al comparar las medias de los casos y los controles con el estadígrafo de la t no pareada.

##### **Inmunoglobulina A**

Se obtuvo una diferencia estadísticamente muy significativa ( $p=0,0016$ ) al comparar las medias de los casos y los controles con el estadígrafo de la t no pareada.

##### **Inmunoglobulina M**

No se obtuvo diferencia estadísticamente significativa.

## **CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN**

## DISCUSIÓN

Aunque nuestro estudio no pretendió determinar prevalencia, resultó interesante el hecho de que el Liquen Plano Bucal representó el 1.64% del total de informes de biopsia del Departamento de Patología en un período de 38 años, dato que nos aproxima a las cifras reportadas por otros autores. Saraswathi y cols (94) en un estudio cruzado en la India, con el objetivo de estudiar prevalencia de lesiones bucales en relación con hábitos, reportan 0.15 % para el LPB. Mathew y cols (95), evaluando la presencia de lesiones de la mucosa bucal en un estado de la India reportaron un 1.20% de casos con Liquen Plano Bucal en un total de 1190 sujetos examinados. Por su parte McCartan y Healy (96) realizando un estudio de revisión crítica de los reportes sobre la prevalencia de esta enfermedad en la literatura científica disponible, reportan una prevalencia de 1.27 % planteando que requieren otros estudios a gran escala en otras poblaciones enfatizando en la necesidad de la diferenciación con las lesiones liquenoides bucales. Splieth y cols. (97) estudiando la prevalencia y distribución de lesiones de la mucosa bucal en 6267 pacientes en Pomerania, Alemania, reportan una prevalencia del LPB del 0.48%. Epstein y cols. (98) En un pesquisaje de lesiones bucales realizado en 262 pacientes, reportaron la presencia de lesiones en 55 pacientes, de los cuales 1(1,81%) fue diagnosticado clínica e histológicamente como portador de Liquen Plano Bucal. Al-Mobeeriek y AlDosari (99) en un estudio de 2552 pacientes reportan una prevalencia de 0,3% de LPB. **Consideramos que, a pesar de la que se ha avanzado en el estudio de la enfermedad, aún no se ha logrado la uniformidad en lo que respecta a las investigaciones epidemiológicas sobre el Liquen Plano Bucal y en general sobre el**

**conjunto de diversas enfermedades que afectan a los tejidos bucales.**

**Resulta imperativo, entre otros aspectos:**

- 1. Realizar estudios poblacionales, con una adecuada descripción demográfica, tanto de la población como de los casos identificados de LPB.**
- 2. Adecuada descripción demográfica de la muestra.**
- 3. Confirmación histopatológica del diagnóstico clínico.**

**Estos aspectos, tenidos en cuenta en el desarrollo de las investigaciones epidemiológicas sobre esta y otras enfermedades permitirían obtener datos más confiables y a la vez más susceptibles de ser comparados.**

#### **Edad.**

Hemos encontrado una media de edad de 49,4 ( $\pm 12,3$ ) años, lo cual constituye una cifra más baja que la reportada por otros autores. Seoane y cols. (100) estudiando 62 pacientes seleccionados aleatoriamente de una serie de 95 pacientes con diagnóstico de LPB reportan una media de edad de 63,5 ( $\pm 14,49$ ) años. Bornstein y cols. (78) reportan una edad media de 56,3 años. Por su parte Carbone y cols. (101) en un estudio retrospectivo realizado en 808 pacientes del norte italiano, portadores de LPB, reportan una media de edad de 61 años para las mujeres y 58 para los hombres. Cerero la Piedra (1) reporta una media de 50,6 años. **Es importante destacar que, nuestra población cuenta con considerable información relativa a la ocurrencia de signos y síntomas de lesiones malignas bucales, lo cual, la lleva a solicitar consulta especializada precozmente, al presentar cambios sospechosos en la mucosa, además de la labor fundamental del estomatólogo cubano**

**en le pesquisaje activo de lesiones a través del Programa de Detección Precoz del Cáncer Bucal, lo cual, puede explicar que la media de edad de presentación de las lesiones en nuestra muestra sea inferior a la reportada por la mayoría de los autores.**

Loschiavo Arisawa y cols (102) reportan una media para el LPB de 40 años en un estudio de lesiones autoinmunes mucosas. En general, todos los autores revisados coinciden en plantear que esta enfermedad se presenta preferentemente entre los 40 y 60 años. **Muchos autores reportan promedios de edad superiores en el sexo femenino. En nuestro estudio la media de edades según sexos fue muy similar, hecho también reportado por Kesiä y cols. (103).**

El Liquen Plano Bucal es una enfermedad que se presenta con más frecuencia en el sexo femenino, aspecto este que es coincidente con la mayoría de los reportes científicos que aparecen en la literatura, con escasas excepciones como es el caso de Haya, Bagan, Basterra y Lloria de Miguel (104) que reportan predominio del sexo masculino.

Nuestros resultados no difieren con la mayoría de los autores ya que más del 60% de los casos se reportaron en el sexo femenino. **Estos hallazgos son coincidentes con el hecho de que la mayoría de las enfermedades autoinmunes se presentan con predilección por mujeres entre 40 y 60 años. Sin poder clasificarse aún esta enfermedad dentro de las autoinmunes, este sería un aspecto a considerar.**

Con respecto al color de la piel nuestros resultados son coincidentes con varios reportes (12)(15)(16)(27)(29)(30)(31)(49)(60)(61)(64)(82)(84)(85)(86)(97)(114)(147) revisados (3) en cuanto a predilección por las personas de piel blanca.

No obstante esta característica no es unánime en las consideraciones de los diferentes autores, ya que muchos de los estudios dependen de condiciones sociodemográficas particulares de los países y de las diferentes regiones del mundo (1) (101) (156) (157) (158) (159) (160) (161) (162)

En cuanto a los antecedentes del hábito de fumar un elevado porcentaje de los pacientes incluidos en nuestro estudio (94,7%) no refirieron hábito de fumar, cifra esta que coincide con lo reportado por diversos autores (Cerero la Piedra, 81,4%) (1), Gorsky y cols. 84%(105), Saraswathi 75% (106), siendo interesante el hecho de que todos los pacientes que referían el hábito de fumar presentaban la forma reticular, hallazgo coincidente con lo reportado por Machado y cols. (107).

La no referencia al hábito de fumar en este elevado porcentaje de los pacientes incluidos en nuestro estudio resulta interesante como un elemento esencial que nos permite establecer diferencias entre el LPB y otras lesiones blanquecinas de la mucosa, altamente asociadas al consumo de cigarrillos, como la leucoplasia. Como veremos más adelante, estudios recientes han demostrado que los cambios displásicos en las lesiones de LPB presentan un perfil semejante al observado en otras lesiones displásicas bucales lo cual puede explicar su progresión hacia el carcinoma escamoso. En nuestro estudio no encontramos asociación estadísticamente significativa entre el hábito de fumar

y la presencia de displasia epitelial, lo cual nos lleva a plantear **que la transformación maligna en el LPB puede seguir vías moleculares diferentes o debido a factores de riesgo diferentes a los asociados con la leucoplasia y la eritroplasia. La evaluación histopatológica de la displasia y un seguimiento adecuado debe estar indicada en los pacientes con Liquen Plano Bucal, especialmente cuando esta displasia es identificada.**

En nuestro estudio encontramos un bajo porcentaje de pacientes en los cuales apareciera reportado algún tipo de situación de estrés emocional (33,04%), lo cual no coincide con la mayoría de los reportes sobre esta asociación que las ubican dentro de las posibles “enfermedades sicosomáticas” (108)(109)(110)(111) pues resulta sugerente que cualquier factor que pueda influir en los mecanismos de respuesta inmune mediada por células, entre los que se encuentran el estrés y problemas psicológicos pueden jugar un papel en el desarrollo de la enfermedad. Se destaca la interesante hipótesis de Chiappelli y cols. (112) en su estudio sobre neuroinmunidad y lesiones ulcerativas asociadas al estrés, como es el caso del Liquen Plano Erosivo. Este investigador pretendió verificar la hipótesis de que son demostrables sustanciales alteraciones entre la interacción del Sistema Simpático, el Parasimpático y los linfocitos T en la mucosa del Liquen, comparándolas con lesiones de la Estomatitis Aftosa Recurrente y controles, mediante el estudio de la dimensión fractal y Euclidiana de los Linfocitos T en relación con las vesículas de transporte de Monoaminas (VMAT) o las de transporte de Acetilcolina (VAchT) en la proximidad de las terminaciones nerviosas, o situadas más distalmente, mediante inmunohistoquímica. Los datos de su investigación indican, primero que los Linfocitos CD3+ crecen más en ambas condiciones



patológicas, mediante la dilatación de su membrana plasmática, en relación con las terminaciones nerviosas, pudiendo convertirse en una novedosa prueba diagnóstica.

Al bajo porcentaje obtenido atribuimos el hecho de que, por el simple interrogatorio, resulta poco probable obtener datos verdaderos que nos permitan evaluar el estado emocional de los pacientes, los cuales, en muchas ocasiones, ocultan estos padecimientos, siendo necesario desarrollar estudios donde se apliquen instrumentos que permitan medir científicamente el estado psicológico de los pacientes.

**No obstante a esto, en nuestro estudio sí se demostró una asociación estadísticamente muy significativa entre el Tipo clínico y la presencia de estrés, donde el 78,94% de los casos del tipo Erosivo manifestaron alguna situación estresante ( $p < 0.0001$ ).**

Como puede apreciarse, este aspecto resulta contradictorio al no existir un acuerdo general sobre la real influencia de estos factores, pues, como señalan Soto Araya, Rojas Alcayata y Esguep (113) “las diferencias en los hallazgos podrían ser explicados por la utilización de instrumentos de medición de validez cuestionable”, consideración con la cual coincidimos.

A pesar de estas contradicciones, en la literatura revisada se insiste en el papel de los estresores psicológicos como punto de partida para el inicio de varias reacciones autoinmunes y cómo el estrés emotivo prolongado puede llevar a la psicopatización y de esa forma contribuir a la iniciación y expresión clínica de esta enfermedad, amén de la demostración de que la ansiedad, sentimiento complejo que incluye además miedo, tensión e inseguridad está acompañado

por la activación del sistema nervioso autónomo, con la consiguiente descarga de adrenalina y cortisol, con efectos demostrados de inhibición de la respuesta inmune.

En nuestra serie sólo se obtuvo un 6 % de pacientes que presentaban lesiones cutáneas asociadas. Cerero la Piedra (1) reporta un 16%. Ingafou y cols. (114) un 13%. Según Sugerman et al. (115), la mayoría de las lesiones de liquen plano bucal se reportan asociadas a lesiones cutáneas. Para Mollaoglu (116) aproximadamente la mitad de los pacientes con lesiones cutáneas tienen lesiones mucosas, mientras que el 25% se presenta con lesiones mucosas aisladas. Eisen (117) reporta que un 15 % de los pacientes con LPB presentan lesiones cutáneas y que un 25% de las mujeres afectadas presentan lesiones vulvovaginales. Pakfetrat y cols. (118) reportan un 17% de pacientes con lesiones extrabucales en un estudio de 420 pacientes con confirmación histopatológica de las lesiones. Estos reportes se basan en estudios de pacientes con Liquen Plano Bucal. Cuando los reportes se basan en estudios de pacientes con Liquen Plano Cutáneo, las cifras varían considerablemente. Por ejemplo Persić y cols. (119) estudian 40 pacientes con lesiones cutáneas y plantean que el 62,5 % presentaron ambas lesiones, un 35% sólo cutáneas y un 5% sólo mucosas.

Resulta evidente que los pacientes con LPB pueden tener síntomas y posiblemente signos de lesiones de Liquen Plano extramucosas (cutáneas u otras localizaciones), **por lo cual los estomatólogos deben examinar la piel de las manos, piernas y otras zonas expuestas de modo cuidadoso y, de ser detectadas, remitir a los pacientes al Dermatólogo.**

En relación con la Clasificación clínica y ubicación topográfica de las lesiones, nuestros resultados coinciden con la generalidad de los reportes de la mayoría de los autores revisados, situando a las lesiones de tipo reticular como las más frecuentemente observadas, con preferencia por las lesiones bilaterales en la mucosa de los carrillos (33)(64)(111)(86)(96)(100)(101)(102)(103)(107)(114)(115)(116)(118)(119).

Machado y cols. (107) en un estudio de 52 pacientes reportan un porcentaje menor del tipo reticular (47%), sólo un 8% del tipo en placa (en nuestra serie este tipo representó un 26%) y un porcentaje elevado de los tipos atrófico, con un 24% y Erosivo con un 21%. Nosotros consideramos las formas atróficas y erosivas como un tipo único de lesión y fue el menor porcentaje observado (16,5%). Thongprasom y cols. (120) realizando un estudio retrospectivo comparativo entre dos poblaciones, reportan al tipo atrófico erosivo como más frecuente en la población tailandesa, a diferencia de la población croata, donde el tipo reticular resultó el más frecuente, siendo estadísticamente significativa esta diferencia. Resulta evidente que la forma reticular, es la forma clínica con más rasgos patognomónicos. Debe hacerse un diagnóstico diferencial entre las formas atrófico-erosivas y lupus eritematoso discoide, candidiasis, penfigoide benigno de las mucosas, morsicatio buccarum, lesiones liquenoides resultantes de amalgama u otras drogas, enfermedad de injerto contra hospedero y eritema multiforme. En el caso específico de la variante “en placa”, este debe diferenciarse de la leucoplasia. En nuestra experiencia hemos visto lesiones de este tipo de la mucosa de la cara dorsal de la lengua que clínicamente resultan indistinguibles de esta importante lesión precancerosa. No obstante, existen, a

nuestro criterio, algunos elementos que nos permiten su diferenciación, tales como:

- **Extensión:** generalmente las lesiones de LPB en placa interesan una mayor área de la mucosa de la lengua.
- **Presencia de estrías de Wickham:** la búsqueda cuidadosa de pequeñas líneas blanquecinas en la periferia de las lesiones, a veces dibujando zonas anulares, es generalmente positiva.
- **Tendencia a la recidiva:** incluso en las exéresis completas.
- **Confirmación histopatológica:** nos permite corroborar todos los hallazgos de esta enfermedad y diferenciarla de la leucoplasia.

En nuestro estudio resultó interesante la relación entre el Tipo clínico y la edad de presentación de las lesiones, resultando estadísticamente significativa la diferencia entre las medias de edades **por lo que podemos considerar que el incremento de la edad aumenta la probabilidad de padecer la forma erosiva de la enfermedad, hallazgo que coincide con lo reportado por Cerero la Piedra (1)**

En el presente estudio, la mayoría de los pacientes (74,7%) no refirieron síntomas subjetivos asociados, estando presente en el 25,2%. Clasificándose la mayoría como Moderada (Ardor y prurito) o Intensa (Sensación de quemadura, xerostomía, dolor). Pakfetrat (118) encuentra que en el 52,6% de los pacientes estudiados estos refirieron sensación de gusto amargo, un 22,4% dolor y un 2,4% sensación de picazón. Para Cervates García de Souza y Blumer Rosa (92), la forma Reticular usualmente no causa síntomas, no así las

formas erosivas, las cuales son comúnmente sintomáticas, que varían desde molestias ligeras hasta verdadero dolor que dificulta la masticación e ingestión de los alimentos. Niisalo y cols. (121) encontraron que los pacientes con LPB presentan una mayor intensidad de dolor espontáneo que los pacientes con Reacciones Liquenoides. Según Van der Wall (122) las sensaciones de picazón, quemadura y dolor están particularmente presentes en las formas eritematosas y ulcerativas. En nuestro estudio no se presentaron síntomas subjetivos asociados en la mayoría de las lesiones del Tipo Reticular y en Placa (87,8 y 93,3% respectivamente).

En el tipo Atrófico-Erosivo se asociaron síntomas subjetivos en el 100% de los pacientes, siendo esta asociación altamente significativa desde el punto de vista estadístico ( $p < 0.0001$ ).

Esta variante, como veremos posteriormente se caracteriza por adelgazamiento del grosor epitelial y la presencia de ulceraciones del mismo, lo cual expone el corion al medio bucal explicando las manifestaciones, fundamentalmente de tipo doloroso de este tipo de lesión.

Nuestros resultados coinciden con la generalidad de lo reportado por los autores, en cuanto al tiempo de evolución al momento del diagnóstico relativamente prolongado, siendo un índice de la cronicidad del padecimiento y que resulta una entidad, la cual, a pesar de sus características "típicas", resulta mal diagnosticada, permaneciendo los pacientes durante períodos más o menos prolongados de tiempo siendo tratados por otras dolencias. En el caso específico de nuestra serie resulta interesante el hecho de que el 53,4% de los casos se encontraron en el período de evolución al momento del diagnóstico de

6 meses o menos, lo cual indica un diagnóstico bastante preciso de nuestros profesionales. Debe quedar claro que nos referimos al tiempo de evolución declarado por los pacientes al momento del diagnóstico pues no realizamos un estudio de seguimiento, donde la mayoría de los autores coinciden en plantear que el Liquen Plano Bucal es una enfermedad de larga evolución(1)(3)(22)(23)(49)(60)(61)(62)(64)(69)(78)(84)(85)(86)(91)(94)(95)(96)(97)(98)(99)(100)(102)(103)(104)(107)(114)(115)(116)(117)(118)(119)(120)(122). Este largo periodo de evolución puede explicarse por la falta de sintomatología de las lesiones, lo cual hace que las lesiones puedan permanecer sin ser notadas por los pacientes.

En nuestro estudio, resultó un hallazgo interesante el hecho de encontrar diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los tiempos de evolución en los pacientes con lesiones cutáneas con respecto a los pacientes que presentaban sólo lesiones mucosas ( $p < 0.05$ ). Es un hecho comprobado que el liquen dérmico aislado tiene un comportamiento menos crónico que el mucoso, por lo que, al asociarse a la presencia de lesiones que interesan las mucosas, este tiempo se incrementa, coincidiendo con lo observado por Cerero la Piedra (1) y Shklar (62).

### **HISTOPATOLOGÍA.**

El 100% de los casos estudiados presentaron capa cornificada superficial, predominando la hiperparaqueratosis, seguida de la hiperortoqueratosis y por último una combinación de ambos tipos de queratinización. Según Cervantes García de Souza y cols (64) la hiperparaqueratosis no resulta un hallazgo esencial en las lesiones de Liquen Plano, afirmación con la cual no

coincidimos. **La presencia de la capa de queratina superficial es un acompañante obligado del carácter clínico esencial de esta lesión: la presencia de pápulas o líneas blanquecinas, elemento patognomónico del LPB, ya que es precisamente la queratina quien le da ésta apariencia clínica.** Loschiavo Arisawa y cols. (102) reportan un 55% de hiperparaqueratosis y un 26% hiperortoqueratosis. Falchete, Sassa y Callestini (123) consideran la hiperparaqueratosis y la hiperortoqueratosis como hallazgos comunes coincidentes que las clásicas Estrías de Wickham clínicas. Para Edwards y Kelsch (69) la hiperqueratinización del epitelio se incluye dentro de los hallazgos histopatológicos característicos del LPB, aunque señalan que esta es focal. **Nuestra experiencia, reportada en estudios anteriores, refuerza el criterio de que la hiperqueratosis constituye un hallazgo esencial en las lesiones mucosas del Liquef Plano (86) (124). Por otra parte, el predominio de la hiperparaqueratosis resulta un elemento interesante y que puede estar relacionado con el posible carácter de condición precancerosa del LPB. Esta consideración se basa en el hecho de que, en un estudio anterior, realizado por nosotros (125) se comprobó que la actividad mitótica en las lesiones hiperparaqueratósicas fue dos veces superior a las hiperortoqueratósicas, lo cual es índice de una mayor actividad proliferativa en este tipo de lesiones.**

En nuestro estudio, con referencia al grosor epitelial, predominó la atrofia (60,0%) sobre la hiperplasia de la capa espinosa o acantosis (11,30%). En un estudio previo, realizado por nosotros, donde comparamos el grosor epitelial entre el LPB y la leucoplasia (126), encontramos que en el Liquef predominó la atrofia. Sin embargo, al comparar el grosor epitelial entre las lesiones cutáneas

y mucosas del Líquen Plano (127) no encontramos diferencias estadísticamente significativas. Cerero la Piedra (1) encuentra acantosis en el 22% de los casos. Loschiavo Arisawa y cols (102) encuentran acantosis en un 35% y “dientes de sierra” en un 28%. Bascones Illundaín y cols (33), al describir el cuadro histopatológico de esta entidad, señalan la acantosis con la disposición de las papilas en “dientes de sierra”. En nuestro estudio encontramos esta disposición en el 28,6%. Cervantes y Blumer (64) plantean que el epitelio, al igual que otros autores revisados (69) (128) puede presentar grados variables de grosor. **De ahí que consideremos que esta variable no está relacionada con el posible carácter precanceroso del LPB y que la proliferación celular se deba a un fenómeno secundario producido por el daño a los queratinocitos por el infiltrado de células mononucleares,** como lo demuestran Taniguchi y cols (129).

La degeneración hidrópica basal se presentó en la totalidad de las muestras estudiadas, siendo uno de los hallazgos fundamentales reportados por la mayoría de los autores revisados (1)(3)(10)(12)(13)(15)(21)(22)(23)(24)(25)(26)(27)(28)(29)(30)(31)(32)(33)(34)(35)(36))(37)(41)(50)(51)(52)(53)(54)(55)(60)(62)(67)(69)(75)(77)(83)(91)(93)(115)(117).

**La degeneración de los queratinocitos basales, unida a los cambios en la membrana basal son, por lo tanto, cambios comunes en el LPB,** unido a rotura de los elementos de anclaje de los queratinocitos (hemidesmosomas, filamentos y fibrillas, fenómeno descrito por Haapalainen y cols. (130). Todos estos sucesos producen un debilitamiento de la interfase epitelio-tejido



conectivo que puede resultar en la formación de las fisuras, conocidas como Espacios de Max-Josep, característicos de las formas erosivas de Liquen Plano con formación de vesículas o bulas. Se considera que estos eventos pueden desarrollarse a partir de la expresión de un antígeno en el queratinocito asociado a una molécula de clase I del Complejo Mayor de Histocompatibilidad, llevando a la producción de Quimiocinas por los queratinocitos que atraen linfocitos CD8+ citotóxicos antígeno específicos, causantes de la lisis celular o induciendo los mecanismos de apoptosis.

Los cuerpos apoptóticos, llamados anteriormente Cuerpos de Civatte se evidencian como estructuras eosinófilas, redondeadas, ubicadas en los diferentes estratos epiteliales.

Su significación ha arrojado alguna luz sobre los mecanismos patogénicos de la enfermedad. Actualmente se conoce que los queratinocitos degenerados pueden formar estos cuerpos, los cuales, al estudio ultraestructural sugiere que se trata de células apoptóticas (32). La apoptosis, como mecanismo de la llamada “muerte celular programada” es un proceso que requiere de energía y síntesis proteica. Se caracteriza por condensación nuclear, contracción y fragmentación citoplasmática, con la formación de los cuerpos apoptóticos y la posterior fagocitosis de los mismos. En nuestro estudio se observó la presencia de estos cuerpos en el 31,30 % de los casos, con una ubicación profunda en el epitelio, es decir en la región basal o espinosa profunda, existiendo una asociación estadísticamente significativa entre estas dos variables ( $p < 0.05$ ), correspondiendo al Tipo Erosivo el mayor porcentaje (52,6% ) con respecto al Tipo Reticular (26,3%). Nuestros hallazgos coinciden con lo reportado por Bloor y cols (39) Brant, Neppelberg y Johannessen (40), Brant, Vasconcelos y

Rodrigues (43), y especialmente en asociación con el infiltrado linfocítico. Santoro y cols. (131) reportan un incremento significativo el índice de Apoptosis Epitelial en el LPB especialmente en el Tipo Erosivo. Sklavounou y cols. (132) detectan niveles séricos elevados de moléculas relacionadas con la apoptosis, tales como TNF alfa, Fas/Apo-1 y Bcl-2 en pacientes con lesiones de LPB. Hallazgos similares son reportados por Shen y cols (133). Sin embargo, otros autores no le conceden un papel importante a la apoptosis dentro de la patogenia de la enfermedad (134) (135) (136) (137).

Indiscutiblemente, uno de los aspectos que centra el debate científico de los estudiosos de esta enfermedad es el referente a la Displasia Epitelial y su papel en el posible carácter pre-canceroso del LPB. En el presente estudio encontramos signos de displasia epitelial en un 21,7%, siendo en todos los casos catalogada de Ligera. **El hallazgo estructural más frecuente en nuestro estudio fue la hiperplasia basal seguida por la pérdida de la polaridad de estas células, lo cual puede ser manifestación de los trastornos en la maduración de las células basales ocasionados por los cambios degenerativos a ese nivel.** Dentro de los hallazgos citológicos más comunes, encontramos el hiper cromatismo nuclear. Estos trastornos estaban limitados al tercio profundo del epitelio acompañados de atipia celular mínima.

No encontramos asociación estadísticamente significativa entre la Displasia y el Tipo de queratinización, ni entre Displasia y grosor epitelial. Sí encontramos asociación entre Tipo Clínico y Displasia, al hallar que el 42,1% de los casos del Tipo Erosivo presentaron esta alteración, con respecto al 17,7% de los casos del Tipo Reticular, diferencias que sí resultaron estadísticamente

significativas. Eisenberg (128) sugirió que, en el diagnóstico histopatológico del Liquen Plano debían tenerse en cuenta dos tipos de criterios: esenciales y excluyentes, estando, en estos últimos, aquellos que caracterizan a la Displasia, los cuales, de tenerse en cuenta a la hora de valorar el diagnóstico, podría llevar a considerar la displasia como un hallazgo frecuente en el Liquen Plano. La polémica se incrementó a partir de Krutchkoff y Eisenberg (88), los cuales sugirieron el término de “Displasia Liquenoide” para describir a lesiones que semejan Liquen Plano, pero que tienen cambios displásicos. Es decir, estos autores negaban la posibilidad de la existencia de displasia en las lesiones de Liquen Plano, de ahí la descripción de una nueva entidad. En su planteamiento se excluía la posibilidad de considerar al Liquen Plano como una condición precancerosa, a partir de la afirmación de que, los casos reportados de malignización de esta enfermedad, eran verdaderas Displasias Liquenoides que habían sido mal diagnosticadas. Este término, define a una entidad, solamente sobre la base de los hallazgos histopatológicos limitados al área de biopsia. **Consideramos que, la exclusión de una lesión, que se corresponde clínica e histopatológicamente con un liquen plano, sólo debido a la presencia de displasia epitelial, no está completamente justificada. Lo que sí estamos seguros es que los criterios histológicos de displasia epitelial en la leucoplasia, tienen un diferente significado en el Liquen Plano, requiriéndose más estudios de seguimiento a largo plazo, con biopsias al inicio y a largo plazo para poder ganar claridad en esta cuestión tan importante. Considerando las diferencias encontradas entre la displasia y los tipos clínicos, con preponderancia del Tipo erosivo,**

**esto se corresponde con las observaciones clínicas concernientes al carácter potencialmente maligno de este tipo de lesión.**

Es nuestro criterio que en esta enfermedad sí se pueden encontrar elementos citológicos y estructurales de displasia, los cuales, evidentemente no tienen la misma connotación cuando se trata de la valoración de una lesión leucoplásica de la mucosa bucal, al igual que el efecto que, como factor de riesgo debidamente demostrado ejerce el hábito de fumar, sobre el comportamiento de esta última, no así en el caso del Liquen Plano, donde no encontramos asociación estadísticamente significativa entre este hábito y la presencia de displasia. Lo que tampoco podemos ignorar la evidencia más actualizada donde se asocia una correlación entre la displasia y la expresión de determinados patrones marcadores de proliferación, como la Topoisomerasa II Alfa en lesiones de Liquen Plano, pudiendo tener un valor predictivo en la predisposición hacia la malignidad, como demuestran Mattila, Alanen y Syrjanen (90), como habíamos referido en los antecedentes. También se destaca el reporte de Sousa y cols. (138) que demuestran alteraciones en la expresión de proteínas relacionadas con la proliferación celular y la apoptosis, como PCNA, p53, Bax y Bcl-2 relacionadas con al liquen plano y la displasia sugiriendo el potencial de transformación maligna. Es nuestro criterio que:

- 1. La presencia de displasia es un hallazgo posible en el Liquen Plano Bucal y que por lo tanto ésta no excluye su diagnóstico.**
- 2. Generalmente esta es de tipo ligero, aunque esta valoración siempre tiene la carga del criterio subjetivo del observador.**

- 3. No se trata de un hallazgo que interese a la mayoría de las lesiones del LPB y se manifiesta con mayor frecuencia en el tipo atrófico-erosivo del padecimiento.**
- 4. Su presencia no tiene la misma connotación que en la leucoplasia, aunque puede ser un elemento predictor de una posible transformación maligna del LPB.**
- 5. Hasta tanto no se demuestre convincentemente lo contrario, el Liqueen Plano Bucal debe ser una lesión tributaria de un seguimiento a corto, mediano y largo plazo.**
- 6. Se requiere de nuevos y más profundos estudios de seguimiento que permitan establecer el verdadero carácter de condición precancerosa del LPB.**

En nuestra serie observamos la presencia de células linfocitarias en el espesor del epitelio en un 19,3%, siendo éste ligero en la gran mayoría de los casos. Este fue un hallazgo en el que se necesitaría de estudios que permitan caracterizar estas células para conocer más de su papel y funciones en esta localización.

La presencia de ulceraciones del epitelio en el 8,69% de los casos fue otro hallazgo, siempre relacionado con la variante atrófico-erosiva. En este tipo de lesión es común la presencia de ulceraciones multifocales. Los pacientes presentan síntomas que varían desde el dolor episódico hasta notable interferencia con la función masticatoria normal. Se describe la forma bulosa del Liqueen Plano, pero en realidad, las bulas se rompen casi inmediatamente después de formadas por lo que resulta la clásica apariencia de la variante erosiva, es decir, las ulceraciones. La presencia de ulceraciones puede

complicar el diagnóstico histopatológico del LPB, en ocasiones por la sobreinfección por *Cándida Albicans*, lo cual puede llevar a malinterpretar este hallazgo y confundirlo con un proceso inflamatorio crónico no específico o con la Estomatitis Ulcerativa Crónica. En estos casos resulta necesario recurrir a estudios de inmunofluorescencia, ya que los patrones son diferentes.

En la zona de unión epitelio-corion resulta de particular importancia cuando el patólogo aborda el estudio microscópico de una lesión clínicamente sugestiva de Liquefación Plano, ya que, por la sucesión de eventos degenerativos que tienen lugar a nivel de la capa basal del epitelio, esta unión adquiere características especiales que, en ocasiones hacen difícil determinar categóricamente la unión epitelio-corion, tan evidente en los estudios histológicos de la mucosa normal, fundamentalmente motivado por la densidad del infiltrado inflamatorio en dicha zona, que dificulta su visualización correcta. A este nivel también hemos observado fragmentaciones de la membrana basal epitelial, en ocasiones engrosamientos focales y en otras resulta prácticamente imposible su determinación, incluso cuando se colorean los cortes utilizando la coloración de PAS. Este es un hallazgo reportado por otros autores como Zhou y cols. (139), los cuales describen la presencia de rupturas, fragmentación y duplicaciones de la membrana basal epitelial. Como está bien establecido, los queratinocitos basales contribuyen a la estructuración de esta membrana mediante la secreción de Colágeno tipo IV y Laminina V en esa zona. Al parecer la apoptosis de los queratinocitos por parte de los Linfocitos T CD8+ los lleva a perder esa capacidad lo cual explica la disrupción de la membrana basal característica del LPB. A su vez se plantea que los queratinocitos requieren de una señal de supervivencia vía membrana basal para prevenir el inicio de la

apoptosis, por lo que ambos mecanismos pueden estar involucrados en la patogenia de esta enfermedad y su desarrollo cíclico es un elemento esencial en la explicación de la cronicidad de la misma. A esto también se suma, el papel de las Metaloproteinasas en la degradación proteolítica de la matriz del tejido conectivo como las Gelatinasas que degradan el colágeno Tipo IV y las Estromelisininas que degradan la Laminina, hallazgos muy bien fundamentados en los trabajos de Zhao y cols (36)(37).

Otro hallazgo encontrado en el 36,52% de los casos fue la presencia de un engrosamiento hialino subepitelial, que había sido observado por nosotros en trabajos anteriores (86) (124) (126), generalmente observado en aquellos casos en el que la unión epitelio corion adquiere un aspecto plano rectilíneo. Este hallazgo puede ser debido a la duplicación de la membrana basal observada al Microscopio electrónico según lo descrito por Bagan y Alapont (131). También ha sido descrito por Juneja y cols. (141) y Cervantes García de Souza (64). No hemos encontrado en nuestra revisión trabajos que fundamenten científicamente este hallazgo.

La presencia de zonas de desprendimiento del epitelio se observó en el 8,69% de los casos estudiados, dando lugar a los llamados Espacios de Max-Joseph, hallazgo descrito en lesiones del Liquen Plano. Su formación obedece al desarrollo de la degeneración hidrópica de los queratinocitos basales, con notable debilitamiento de la unión epitelio-conjuntival. Este es un fenómeno que ha sido descrito por algunos autores revisados (1) (3) (137), con diferencias en cuanto a los porcentajes reportados. Cervantes García de Sousa y Blumer (64) reportan este hallazgo en un 3,5% de los casos estudiados. Este mismo autor, con otros colaboradores considera, en un trabajo más reciente (92), la

separación del epitelio de la lámina propia como un hallazgo no esencial en el diagnóstico del Liquen Plano.

Se observó la presencia de macrófagos con melanina en el corion superior en el 46,08 % de los casos. Su presencia es resultado del daño de los queratinocitos basales y la captación del pigmento melánico por macrófagos presentes en el corion (melanófagos). Este resulta un hallazgo común del Liquen Plano cutáneo, la ***Incontinencia Pigmenti***. En la literatura revisada hemos encontrado pocas referencias a este hallazgo que, sin embargo, en nuestra serie estuvo presente en casi la mitad de los casos. **De acuerdo a nuestra experiencia, la Incontinencia pigmentaria puede considerarse un hallazgo común en las lesiones del Liquen Plano Bucal.**

Mobio y cols. (142) describen el Liquen Plano pigmentado de la encía, clasificando éste dentro del grupo de lesiones pigmentadas de origen intrínseco, al involucrar directamente a los melanocitos presentes en el epitelio. Gül, Soyly y Demeriz (143) reportan la asociación de Liquen Plano y vitíligo en la deficiencia de IgA. Melato y cols (144), reportan la asociación de morfea y liquen plano labial en un paciente con vitíligo. Ujii. Sawamura y Shimizu (145) también reportan la asociación entre liquen plano, psoriasis y vitíligo, por lo cual es posible que la presencia de trastornos en la pigmentación establezca algún vínculo patogénico entre estas dermatosis.

La presencia del infiltrado linfocítico “en banda” del corion superior, presente en el 100% de los casos en nuestro estudio, constituye uno de los hallazgos constantes del Liquen Plano. Esto coincide con la totalidad de los reportes



revisados en la literatura

(1)(3)(8)(10)(12)(13)(15)(30)(31)(32)(33)(34)(35)(36)(37)(38)(39)(40)(41)(42)  
(43)(44)(45)(46)(49)(60)(61)(62)(63)(64)(69)(71)(72)(76)(78)(84)(85)(86)(88)  
(92)(100)(101)(102)(104)(114)(115)(116)(117)(118)(119)(120)(121)(122)(123)  
(124)(126)(128)(129)(130)(131)(132)(133)(134)(135)(136)(137)(138)(139)(140)  
(141)(142)(143)(144)(145).

Todos los autores que han caracterizado este infiltrado coinciden que el mismo está constituido, casi exclusivamente por Linfocitos T y que la mayoría de ellos, tanto los que se encuentran dentro del epitelio, como los adyacentes a los queratinocitos dañados son Linfocitos T CD8+, lo cual sugiere que los mismos están involucrados en la patogenia de la enfermedad, mediante su activación que puede desencadenar la apoptosis de los queratinocitos. Sugerman, Satterwhite y Bigby (146) demostraron que los clones de Linfocitos T aislados de las lesiones de liquen plano eran más citotóxicos contra queratinocitos autólogos lesionales que aquellos aislados de la piel normal de los pacientes. Además demostraron que esta citotoxicidad era bloqueada parcialmente con anticuerpos monoclonales anti MHC (Complejo Mayor de Histocompatibilidad) de Clase I. De esto puede deducirse que los linfocitos T CD8+ pueden reconocer un antígeno asociado a Antígenos de Histocompatibilidad de Clase I en los queratinocitos basales, seguido de activación de los mismos los cuales pueden desencadenar la apoptosis de estas células. A su vez, estos linfocitos T activados y probablemente los queratinocitos pueden liberar Quimiocinas que atraen otras células hacia el foco de lesión en desarrollo.

Coincidentemente con lo planteado por la mayoría de los autores revisados, la presencia de otros tipos de células en el corion de estas lesiones es escasa, como lo demuestra lo observado por nosotros, con presencia de eosinófilos en un 2,60%, histiocitos en 1,70% y células plasmáticas en un 0,80% de los casos.

En cuanto a los resultados inmunopatológicos, las hipótesis actuales sobre la inmunopatogenia del LPB centran su énfasis en los trastornos de la inmunidad celular, habiendo quedado atrás el estudio del papel de la inmunidad humoral en la misma, cuando Lundstrom (147) encontró niveles séricos de IgM significativamente elevados con respecto a los controles. Otros trabajos sobre esta posible relación fueron desarrollados por Sklavounou, Laskaris y Angelopoulos (148) y Albanidou-Farmaki y cols (149).

Al analizar la presencia de células positivas para Inmunoglobulinas A, G y M en el corion de lesiones de LPB con respecto a zonas histológicamente normales, observamos que la mayor cantidad de casos positivos, correspondió a la Inmunoglobulina A (40%), siguiéndole la Inmunoglobulina G (26,6%) y por último la Inmunoglobulina M (20,0%). Las reacciones positivas estuvieron clasificadas entre Ligeras y Moderadas. Sólo observamos reacción Intensa en dos casos de IgA.

Con respecto a los controles, obtuvimos diferencias estadísticamente significativas, tanto con la IgG y la IgA, ( $p < 0.05$ ) no así con la IgM.

No obstante, la presencia de cantidades de células positivas a Inmunoglobulinas no nos permite descartar por completo la participación de la inmunidad humoral en esta entidad, posiblemente como un fenómeno secundario a la lesión iniciada previamente a partir de la destrucción vía

linfocitos T citotóxicos de los queratinocitos basales, como también afirmaron Gandolfo y cols. (150). Solomon y cols. (151) estudiando una entidad llamada Liquen Plano Penphigoides de la mucosa bucal, caracterizada por hallazgos clínicos e histopatológicos semejantes a los del LPB, describen la presencia de depósitos de IgG y la fracción C3 del Complemento en la membrana basal epitelial. Cooper y cols. (152) estudiando el suero de 56 pacientes portadoras de Liquen Plano erosivo vulvar por Inmunofluorescencia Indirecta para IgG e IgA, encontraron que el 61% de las pacientes presentaron IgG anti membrana basal circulantes, aunque plantean que su significación es incierta. Cozani y cols. (153) plantean que los pacientes con liquen plano bucal erosivo y liquen cutáneo pueden presentar anticuerpos circulantes contra el antígeno con un peso molecular de 70 kDa (proteína de la estomatitis crónica ulcerativa). Sistig y cols (154) encuentran niveles salivales de IgG e IgA aumentados en pacientes con LPB, con respecto a controles sanos. Más recientemente, Biocina-Lukenda y cols (155), estudiando los niveles séricos de las tres inmunoglobulinas en pacientes con lesiones de LPB, encuentran niveles significativamente elevados de IgA e IgG, con respecto a controles sanos y concluyen que estos niveles elevados muestran que la inmunidad humoral está implicada en la patogenia de la enfermedad. . A partir de la profundización en el estudio sobre la patogénesis del Liquen Plano Bucal, hemos elaborado un resumen integrador considerando su origen autoinmune, teniendo en cuenta la participación de una combinación de factores inmunitarios (autoantígenos queratinocíticos o exógenos), predisposición genética (su relación con el sistema HLA e influencias ambientales (virus, bacterias, estrés, trauma) que desencadenan en una respuesta de la inmunidad celular y posiblemente

también la humoral, como factores productores de la respuesta inflamatoria característica unida a los fenómenos de apoptosis ya descritos (Ver Esquema en Anexo 4)

## **CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

## CONCLUSIONES

- La media de edad de presentación de las lesiones en nuestra muestra fue de 49,4 años, no existiendo diferencias en cuanto al sexo. No encontramos asociación estadísticamente significativa entre el hábito de fumar y la presencia de displasia epitelial, por lo que la transformación maligna en el LPB puede seguir vías moleculares diferentes o debido a factores de riesgo diferentes a los asociados con la leucoplasia y la eritroplasia.
- Se demostró una asociación estadísticamente muy significativa entre el Tipo clínico y la presencia de estrés, donde el 78,94% de los casos del tipo Erosivo manifestaron alguna situación estresante.
- El incremento de la edad aumenta la probabilidad de padecer la forma erosiva de la enfermedad.
- El predominio de la hiperparaqueratosis resulta un elemento interesante y que puede estar relacionado con el posible carácter de condición precancerosa del LPB.
- El grosor epitelial no está relacionado con el posible carácter precanceroso del LPB, constituyendo la proliferación celular un fenómeno secundario producido por el daño a los queratinocitos.
- La presencia de displasia epitelial es un hallazgo posible en el Liquef Plano Bucal y que por lo tanto ésta no excluye su diagnóstico.
- No encontramos asociación estadísticamente significativa entre la Displasia y el Tipo de queratinización, ni entre Displasia y el grosor epitelial.

- Sí encontramos asociación entre Tipo Clínico y Displasia, al hallar que el 42,1% de los casos del Tipo Erosivo presentaron esta alteración, con respecto al 17,7% de los casos del Tipo Reticular, diferencias que sí resultaron estadísticamente significativas.
- Hasta tanto no se demuestre convincentemente lo contrario, el Liquen Plano Bucal debe ser una lesión tributaria de un seguimiento a corto, mediano y largo plazo.
- Se requiere de nuevos y más profundos estudios de seguimiento que permitan establecer el verdadero carácter de condición precancerosa del LPB.
- De acuerdo a nuestra experiencia, la Incontinencia pigmentaria puede considerarse un hallazgo común en las lesiones del Liquen Plano Bucal.
- Nuestros resultados apoyan la hipótesis de que la inmunidad humoral está implicada en la patogenia de la enfermedad.

## RECOMENDACIONES

- Consideramos que, a pesar de lo que se ha avanzado en el estudio de la enfermedad, aún no se ha logrado la uniformidad en lo que respecta a las investigaciones epidemiológicas sobre el Liquen Plano Bucal y en general sobre el conjunto de diversas enfermedades que afectan a los tejidos bucales. Resulta imperativo, entre otros aspectos:
  1. Realizar estudios poblacionales, con una adecuada descripción demográfica, tanto de la población como de los casos identificados de LPB.
  2. Confirmación histopatológica del diagnóstico clínico.
- Estos aspectos, tenidos en cuenta en el desarrollo de las investigaciones epidemiológicas sobre esta y otras enfermedades, permitirían obtener datos más confiables y a la vez más susceptibles de ser comparados.
- Los estomatólogos, ante pacientes con lesiones características de LPB deben profundizar más en la anamnesis sobre la posible presencia de lesiones cutáneas e incluir, dentro de lo posible el examen de determinadas regiones expuestas de la piel, tales como brazos antebrazos y manos y, de ser detectadas, remitir a los pacientes al Dermatólogo.
- La evaluación histopatológica de la displasia y un seguimiento adecuado debe estar indicado en los pacientes con Liquen Plano Bucal, especialmente cuando esta displasia es identificada.



## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cerero Lapiedra R. Liquen Plano Oral. Estudio clínicopatológico. Memoria de Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid. 1991
2. Biblioteca de Consulta Microsoft® Encarta® 2004. © 1993-2003
3. Laufer J. et Kuffer R. Le Lichen Plan Bucal. XXI Congres Français de Stomatologie. Rapports. Paris, 8-11 Octobre. Masson et Cie, Editeurs. Paris. 1969.
4. Wilson W J E. Lichen planus. J. Cutan. Med. 1869, 3: 117.
5. Gougerot H. Formes atypiques non papuleuses du lichen plan. Prurit lichénien sans éruption. Formes érythémateuses et érythémato-squameuses sans papules. Glossodynie et névralgies muqueuses sans lichen muqueux. Journ. d. Praticiens, 1926, 39: 641-662.
6. Civatte A, Dobkevitch S. Un cas de lichen lividus. Bull. Soc Fran. Derm. Syph. 1932, 39: 536.
7. Civatte A, Goestchel G.E. Lichen plan atrophique. Bull. Soc Fran. Derm. Syph. 1951; Jul-Oct 58 (4): 388.
8. Civatte A. Atlas d'Histopathologie cutanée. Masson et Cie éd. Paris, 1957.
9. Pautrier L.M. Lichen plan. In Nouvelle pratique Dermatologique, VII. Pp. 435-496, Masson en Cie, Paris, 1936.
10. Ormea F. Lichen ruber planus studies. I :Histology and histogenesis of the planus papule. Arch Dermatol Syph. 1953; 196(1):88-109.
11. Thies W. On the morphology of the sympathetic nervous system in the human skin including examinations on the neuropathological changes in

- various skin diseases. Lichen ruber planus. V. Communication. Z Hyg Infektionskr. 1960 Feb 1; 28:101-12.
12. Carrillo Menéndez J. Liquen Plano. Temas de las Residencias. No. 29. págs. 189-357. Editorial Orbe. La Habana, 1976.
  13. León Martínez E, Romero Sánchez M, Ferrer Herrera I, Fatjó Cruz M. Pesquisaje de lesiones premalignas y malignas en la cavidad bucal. Rev Cubana Med Gen Integr 1996; 12 (3) versión impresa ISSN 0864-2125
  14. Ducasse Olivera P, Hernández Pedroso L. Liquen plano en el Programa de Detección Precoz del Cáncer Bucal. Rev Cubana Estomatol 2005; 42(3) versión impresa ISSN 0034-7507
  15. Barrios Sánchez O, Vilas Martínez L, Córdova Dalacio D, Barrios González I. Estudio histológico de lesiones de la cavidad bucal en el quinquenio 2001–2005. Archivo Médico Camagüey. 2007; 11 (1)
  16. Valentín González F y cols. Estudio del liquen plano de la mucosa bucal. HOSPITAL GENERAL DOCENTE "JULIO M. ARISTEGUI VILLAMIL". CÁRDENAS. Revista Médica Electrónica 2008;30(1)
  17. Rodríguez Calzadilla O. Manifestaciones mucocutáneas del liquen plano. Revisión bibliográfica. Rev Cubana Estomatol 2002;39(2)
  18. Quintana Díaz JC, Fernández Fregio MJ, Laborde Ramos R. Factores de riesgo de lesiones premalignas y malignas bucales. Rev Cubana Estomatol 2004;41(3)
  19. Hermida Rojas M. Manual sobre el uso de una escala de riesgo para el cáncer bucal. Ciego de Avila, 2008

20. González Ramos RM, Herrera López IB, Osorio Núñez M, Madrazo Ordaz D. Principales lesiones bucales y factores de riesgo presentes en población mayor de 60 años Revista Cubana de Estomatología.2010; 47(1):105-114
21. Fernández Jiménez ME, Rodríguez Pérez I, Miranda Tarragó J, Batista Castro, Z. Displasia epitelial como característica histopatológica del liquen plano bucal. Rev Haban Cienc Méd. 2009; 8(4) versión On-line ISSN 1729-519X
22. Walker DM. The inflammatory infiltrate in lichen planus lesions. J. Oral Pathol. 1976, 5: 277-286.
23. Regezi JA, Deegan MJ, Hayward JR. Lichen planus: immunologic and morphologic identification of the submucosal infiltrate. Oral Surg. 1978, 46; 44-52.
24. Aronion IK, Soltani K, Poak, Rubenstein D. Triad of lichen planus, myasthenia gravis and thymoma. Arch. Dermatol. 1978, 114: 255-258.
25. Lacy MF, Reade PC and Hay KD. Lichen planus: a theory of pathogenesis. Oral Surg. Oral Med. Oral Path. 1983, 56 (5): 521-526.
26. Sklavounou AD, Laskaris G, Angelopoulos AP. Serum immunoglobulins and complement (C'3) in oral lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1983 Jan; 55(1):47-51.
27. Lundstrom IM. Serum immunoglobulins and autoantibodies in patients with oral lichen planus. Int J Oral Surg. 1985 Jun; 14(3):259-68.
28. Albanidou-Farmaki E, Kayavis I, Sideropoulos I, Papanayiotou P, Polymenidis Z. Serum immunoglobulins IgA, IgG and IgM, and oral lichen planus. Stomatologia (Athenai). 1990 Mar-Apr; 47(2):114-20.

29. Gandara Rey J et al. Cellular immune alterations in fifty-two patients with oral lichen planus. *Med Oral* 2001, 6(4):246-62.
30. Agarwal R, Saraswat A. Oral lichen planus: an update. *Drugs Today (Barc)* 2002 Aug;38(8):533-47
31. Loschiavo Arisawa E, Dias Almeida J, Rodarte Carvalho Y, Guimarães Cabra LA. Clinicopathological analysis of oral mucous autoimmune disease: A 27-year study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008 Feb1; 13(2):94-7.
32. Sugerman PB et al. The pathogenesis of Oral Lichen Planus. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2002, 13(4):350-365.
33. Bascones-Ilundain C, González Moles MA, Carrillo de Albornoz A, Bascones-Martínez A. Liquen plano oral (I). Aspectos clínicos, etiopatogénicos y epidemiológicos. *Av. Odontoestomatol* 2006; 22-1: 11-19.
34. Walsh Lawrence J. Mast cells and oral inflammation. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003; 14(3):188-198.
35. Jose M, Raghu AR, Rao NN. Evaluation of mast cells in oral lichen planus and oral lichenoid reaction. *Indian J Dent Res* 2001 Jul-Sep; 12(3):175-9.
36. Zhao ZZ, Sugerman PB, Zhou XJ, Walsh LJ, Savage NW. Mast cell degranulation and the role of T cell RANTES in oral lichen planus. *Oral Dis* 2001Jul; 7(4):246-51.
37. Zhao ZZ, Sugerman PB, Walsh LJ, Savage NW. Expression of RANTES and CCR1 in oral lichen planus and association with mast cell migration. *J Oral Pathol Med* 2002 Mar; 31(3):158-62.

38. Zhang Y, Wang Z, Yan L, Zhang C. A study on morphology and distribution of mast cells in oral lichen planus. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 2002 Oct; 20(5):346-8.
39. Bloor BK, Malik FK, Odell EW, Morgan PR. Quantitative assessment of apoptosis in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999 Aug; 88(2):187-95.
40. Neppelberg E, Johannessen AC, Jonsson R. Apoptosis in oral lichen planus. *Euro J Oral Sci* 2001 Oct; 109(5):361-4
41. Karatsaidis A et al. Survival signalling in keratinocytes of erythematous oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2007 Apr; 36(4):215-22.
42. Bascones-Illundain C, González-Moles MA, Campo-Trapero J, Gil-Montoya JA, Esparza-Gómez GC, Cano-Sánchez J, Bascones-Martínez A. No differences in caspase-3 and Bax expression in atrophic-erosive vs. reticular oral lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008 Feb; 22(2):204-12
43. Brant JM, Vasconcelos AC, Rodrigues LV. Role of apoptosis in erosive and reticular oral lichen planus exhibiting variable epithelial thickness. *Braz Dent J*. 2008; 19(3):179-85.
44. Chen ZL, Deng GH, Chen HB, Cheng J. Expression of TGF-beta1, Smad7 and cell apoptosis in epithelium of oral lichen planus. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2008 Feb; 43(2):95-8
45. Chaiyarit P, Jintakanon D, Klanrit P, Siritapetawee M, Thongprasom K. Immunohistochemical analyses of survivin and heat shock protein 90 expression in patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*. 2009 Jan; 38(1):55-62.

46. Abdel-Latif AM, Abuel-Ela HA, El-Shourbagy SH. Increased caspase-3 and altered expression of apoptosis-associated proteins, Bcl-2 and Bax in lichen planus. Clin Exp Dermatol. 2009 Apr; 34(3):390-5.
47. Nagao Y, Sata M, Noguchi S, Seno'o T, Kinoshita M, Kameyama T, Ueno T. Detection of hepatitis C virus RNA in oral lichen planus and oral cancer tissues. Oral Pathol Med 2000 Jul; 29(6):259-66.
48. Carrozzo M, Francia Di Celle P, Gandolfo S, Carbone M, Conrotto D, Fasano ME, Roggero S, Rendine S, Ghisetti V. Increased frequency of HLA-DR6 allele in Italian patients with hepatitis C virus-associated oral lichen planus. Br J Dermatol 2001 Apr; 144(4):803-8
49. Nagao Y, Tanaka J, Nakanishi T, Moriya T, Katayama K, Kumagai J, Komiya Y, Itoh Y, Myoken Y, Fujihara M, Sata M, Yoshizawa H. High incidence of extrahepatic manifestations in an HCV hyperendemic area. Hepatol. Res. 2002 Jan; 22(1):27-36.
50. Romero MA, Seoane J, Varela-Centelles P, Diz-Dios P, Otero XL. Clinical and pathological characteristics of oral lichen planus in hepatitis C-positive and -negative patients. Clin Otolaryngol 2002 Feb; 27(1):22-6.
51. Figueiredo LC, Carrilho FJ, de Andrade HF, Migliari DA. Oral lichen planus and hepatitis C virus infection. Oral Dis 2002 Jan; 8(1):42-6.
52. Femiano S, Scully C. Functions of the cytokines in relation oral lichen planus-hepatitis C. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2005 Apr 1; 10 Suppl 1:E 40-4.
53. Al Robae AA, Al Zolibani AA. Oral lichen planus and Hepatitis C virus: is there real association? Acta Dermatoven APA 2006; 15(1):14-19

54. Carrozo M, S Gandolfo. Oral diseases possibly associated with hepatitis C virus. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003 14(2):115-127
55. Carrozzo M, Brancatello F, Dametto E, Arduino P, Pentenero M, Rendine S, Porter SR, Lodi G, Scully C, Gandolfo S. Hepatitis C virus-associated oral lichen planus: is the geographical heterogeneity related to HLA-DR6? *J Oral Pathol Med*. 2005 Apr; 34(4):204-8.
56. Lodi G. Hepatitis C virus and lichen planus. *Evid Based Dent*. 2006; 7(1):18.
57. Míco-Llorens JM, Delgado-Molina E, Baliellas-Comellas C, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Association between B and/or C chronic viral hepatitis and oral lichen planus. *Med Oral*. 2004 May-Jul; 9(3):183-90.
58. Ali AA, Suresh CS. Oral lichen planus in relation to transaminase levels and hepatitis C virus. *J Oral Pathol Med* 2007 Nov;36(10): 604-8
59. Grinspan D. *Enfermedades de la boca*. Vol II. Ed. Mundi. Buenos Aires. 1975. pp.1383-1412.
60. Burket LW. *Medicina Bucal*. 7ª. Ed. Interamericana. Méjico. 1980. pp. 76-83.
61. Andreasen JO. Oral lichen planus: a clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surg* 1968; 25:31-42.
62. Shklar G. Lichen planus as an oral ulcerative disease. *Oral surg* 1972; 33:367-388.
63. Silverman S.Jr, Gorsky M, Lozada-Nur F. A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus: Persistence, remission and malignant association. *Oral Surg* 1985; 60: 30-34.



64. Cervantes Garcia de Sousa F A, Blumer Rosa L E. Oral lichen planus: clinical and histopathological considerations. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2008; 74(2):284-92.
65. Plentz RR, Muller CC, Laeenger F, Manna MP, Lichen planus, esophagitis without, skin, genital or oral mucosa involvement. *Gastroenterol* 2004; May, 42(5): 379-82.
66. Tunca A, Calikoglu F, Aktas D, Safak N. Oral lichen planus: an unusual case of facial and abducens nerve paralysis associated with conjunctival and oesophageal involvement. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; Sep, 18(5):630-3.
67. Ramer M, Altchek A, Deligdisch L, Phelp R. Lichen planus and the vulvovaginal- gingival syndrome. *J Periodontol* 2003; Sep, 74(9):1385-93.
68. Rogers RS, Fisen D. Erosive oral lichen planus with genital lesion: The vulvovaginal-gingival syndrome and the penogingival syndrome. *Dermatol Clin* 2003; Jan, 21(1):91-8.
69. Edwards PC, Kelsch R. Oral Lichen Planus: Clinical Presentation and Management. *J Can Dent Assoc* 2002; 68(8):494-9.
70. Hallopeau H. Sur un cas de lichen de Wilson gingival avec néoplasie voisine dans la région maxillaire. *Bull Soc Fr Derm Syph* 1910 ; 17 :32.
71. Sumairi I, Satish K, Rosnah Z. Oral lichen plauns and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *J Oral Sci* 2007; 49(2):89-106.

72. Tomb R, El-Hajj H, Nehme E, Haddad A. Verrucous carcinoma of the tongue occurring on lesions of lichen planus. *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130: 55-7.
73. Lanfranchi Tizeira HE, Aguas SC, Sano SM. Transformación maligna del Liquen Plano Bucal atípico: Análisis de 32 casos. *Med Oral* 2003; 8:2-9
74. Pirkic A, Biocina-Lukenda D, Cekic-Arambasin A, Bukovic D, Pavelic L, Sakic S. Changes in the tissue expression of the C-erbB-2 oncogen in the oral lichen ruber. *Coll Antropol*. 2004 Jun; 28(1):455-61.
75. Fatahzadeh A, Rinaggio J, Chiodo T. Squamous cell carcinoma arising in an oral lichenoid lesion. *J Am Dent Assoc* 2004; 135 (6):754-759.
76. Laeijendecker R, van Joost T, Kuizinga MC, Tank B, Neumann HA. Premalignant nature of oral lichen planus. *Acta Derm Venereol*. 2005; 85(6):516-20.
77. Rhodus NL, Cheng B, Myers S, Miller L, Ho V, Ondrey F. The feasibility of monitoring NF-kappaB associated cytokines: TNF-alpha, IL-1alpha, IL-6, and IL-8 in whole saliva for the malignant transformation of oral lichen planus. *Mol Carcinog*. 2005 Oct; 44(2):77-82.
78. Bornstein MM, Kalas L, Lemp S, Altermatt HJ, Rees TD, Buser D. Oral lichen planus and malignant transformation: a retrospective follow-up study of clinical and histopathological data. *Quintessence Int*. 2006 Apr; 37(4):261-71.
79. Acay RR, Felizzola CR, de Araújo N, 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 May; 42(5): 475-80.

80. Hsue SS, Wang WC, Chen CH, Lin CC, Chen YK, Lin LM. Malignant transformation in 1458 patients with potentially malignant oral mucosal disorders: a follow-up study based in a Taiwanese hospital. *J Oral Pathol Med* 2007 Jan; 36(1): 25-9.
81. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, Mignogna C, de Rosa G, Porter SR. Field cancerization in oral lichen planus. *Eur J Surg Oncol* 2007 Apr; 33(3): 383-9.
82. Gonzalez-Moles MA, Scully C, Gil-Montoya JA. Oral lichen planus: controversies surrounding malignant transformation. *Oral Dis.* 2008 Apr; 14(3):229-43.
83. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. IARC Press. Lyon. 2005. pp-181.
84. Sumairi I, Satish K, Rosnah Z. Oral lichen plauns and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *J Oral Sci* 2007; 49(2):89-106.
85. DeJong WFB, Albrecht M, Bánóczy J, Van Del Waal I. Epithelial dysplasia in oral lichen planus: A preliminary report of a Dutch-Hungarian study of 100 cases. *Int J Oral Surg* 1984; 13:221-26.
86. Urbizo J, Rodríguez I, Albrecht M, Bánóczy J. Comparative histopathological studies in oral lichen planus. *Acta Morphologica Hungarica* 1990; 38(1):71-81.
87. Aguirre Echebarría P, Aguirre Urizar JM. Displasia epitelial. Concepto y significación. *Av Odontoestomatol* 2008; 24(1):81-88.
88. Krutchkoff DJ, Eisenberg E. Lichenoid displasia: A distinct histopathological entity. 1985; 60(3):308-15.

89. Scheifele C, Schmidt-Westhausen AM, Dietrich T, Reichart PA. The sensitivity and specificity of the OralCDx technique: evaluation of 103 cases. *Oral Oncol* 2004 Sep;40(8):824-8
90. Mattila R, Alanen K, Syrjanen S. Immunohistochemical study on topoisomerase IIalpha, Ki-67 and cytokeratin-19 in oral lichen planus lesions. *Arch Dermatol Res.* 2007 Jan;298(8):381-8
91. Fujita H, et al. Clinical significance and usefulness of quantification of telomerase activity in oral malignant and nonmalignant lesions. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004 Oct; 33(7):693-9.
92. Cervantes Garcia de Sousa FA, Cachuté Paradilla T, Haberbeck Brandão A, Blumer Rosa LE. Comparative study of cell alterations in oral lichen planus and epidermoid carcinoma of the mouth mucosa. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009; 75(2):245-8.
93. Hrapchak R Immunohistochemistry. In: Sheehan, DC, Hrapchak B. *Theory and practice of Histotechnology.* 2<sup>nd</sup>.Ed. St. Louis: The C.V.Mosby Co; 1980. p. 310-324.
94. Saraswathi TR, Ranganathan K, Shanmugam S, Sowmya R, Narasimhan PD, Gunaseelan R. Prevalence of oral lesions in relation to habits: Cross-sectional study in South India. *Indian J Dent Res.* 2006 Jul-Sep; 17(3): 121-5.
95. Mathew AL, Pai KM, Sholapurkar AA, Vengal M. The prevalence of oral mucosal lesions in patients visiting a dental school in Southern India. *Indian J Dent Res.* 2008 Apr-Jun; 19(2):99-103.
96. McCartan BE, Healy CM. The reported prevalence of oral lichen planus: a review and critique. *J Oral Pathol Med.* 2008 Sep;37(8):447-53.

97. Splieth CH, Sumnig W, Bessel F, John U, Kocher T. Prevalence of oral mucosal lesions in a representative population. *Quintessence Int.* 2007 Jan; 38(1):23-9.
98. Epstein J, Villines D, Drahos G, Kaufman E, Gorsky M. Oral Lesions in Patients Participating in an Oral Examination Screening Week at an Urban Dental School. *J Am Dent Assoc* 2008; 139; 1338-1344.
99. Al-Mobeeriek A, AlDosari AM. Prevalence of oral lesions among Saudi dental patients. *Ann Saudi Med.* 2009 Sep-Oct;29(5):365-8
100. Seoane J, Romero M.A, Varela-Centelles P, Diz-Dios P, Garcia-Pola MJ. Oral lichen planus: a clinical and morphometric study of oral lesions in relation to clinical presentation. *Braz Dent J.* 2004; 15(1): Braz Dent J. 2004; 15(1):9-12.
101. Carbone M, Arduino PG, Carrozzo M, Gandolfo S, Argiolas MR, Bertolusso G, Conrotto D, Pentenero M, Broccoletti R. Course of oral lichen planus: a retrospective study of 808 northern Italian patients. *Oral Dis.* 2009 Apr; 15(3):235-43.
102. Loschiavo Arisawa E, Dias Almeida J, Rodarte Carvalho Y, Guimarães Cabral L. Clinicopathological analysis of oral mucous autoimmune disease: A 27-year study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008 Feb1; 13(2):4-7.
103. Kesiä L, Obradoviä R, Mihailoviäç D, Radiceviä G, Stankoviä S, Todoroviä K. Incidence and treatment outcome of oral lichen planus in southeast Serbia in a 10-year period (1997-2007). *Vojnosanit Pregl.* 2009 Jun; 66(6):435-9.

104. Haya Fernández MC, Bagan Sebastián JV, Basterra Alegría J, Lloria de Miguel E. Prevalencia de liquen plano oral y leucoplasia oral en 112 pacientes con carcinoma oral de células escamosas. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2001; 52: 239-243.
105. Gorsky M, Epstein JB, Hasson-Kanfi H, Kaufman E. Smoking Habits Among Patients Diagnosed with Oral Lichen Planus. *Tob Ind Dis.* 2004; 2 (2): 103-108
106. Saraswathi TR, Ranganathan K, Shanmugam S, Sowmya Ramesh, Prem Deepa Narasimhan, Gunaseelan R. Prevalence of oral lesions in relation to habits: Cross-sectional study in South India. *Ind J Dent Res.* 2006; 17(3): 121-25.
107. Machado AC, Sugaya NN, Migliari DA, Matthews RW. Oral lichen planus. Clinical aspects and management in fifty-two Brazilian patients. *West Indian Med J.* 2004 Mar; 53(2):113-7.
108. Akay A, Pekcanlar A, Bozdogan KE, Altintas L, Karaman A. Assessment of depression in subjects with psoriasis vulgaris and lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002; 16(4): 347 –352.
109. Allen CM, Beck FM, Kaul TJ. Relation of stress and anxiety to oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1986; 61(1): 44-46.
110. Rojo-Moreno JL, Bagan Jv, Rojo-Monero J, Milian MA, Jimenez Y. Psychologic factors and oral lichen planus. A psychometric evaluation of 100 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998; 86: 687-691.
111. Vallejo MJ, Huerta G, Cerero R, Seoane JM. Anxiety and depression as risk factors for lichen planus. *Dermatology.* 2002; 203(3): 303-307.

112. Chiappelli F, Alwan J, Prolo P, Christensen R, Fiala M, Cajulis OS, Bernard G. Neuro-immunity in stress-related oral ulcerations: a fractal analysis. *Front Biosci.* 2005 Sep 1;10:3034-41
113. Soto-Araya M, Rojas-Alcayaga G, Esguep A. Asociación entre alteraciones psicológicas y la presencia de Liquen plano oral, Síndrome boca urente y Estomatitis aftosa recidivante. *Med Oral* 2004; 9:1-7.
114. Ingafou M, Leao JC, Porter SR, Scully C. Oral lichen planus: a retrospective study of 690 British patients. *Oral Dis.* 2006 Sep; 12(5):463-8.
115. Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, et al. Oral lichen planus. *Clin Dermatol* 2000; 18:533-539.
116. Mollaoglu N. Oral lichen planus: a review. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000;38:370-377.
117. 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(2):207-14.
118. Pakfetrat A, Javadzadeh Bolouri A, Basir Shabestari S, Falaki F. Oral lichen planus: A retrospective study of 420 Iranian Patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009 Jul; 14 (7):315-8.
119. Persić S, Mihić LL, Budimir J, Situm M, Bulatz V, Krolo I. Oral lesions in patients with lichen planus. *Acta Clin Croat.* 2008 Jun; 47(2):91-6.
120. Thongprasom K, Mravak-StipetiĀ M, Luckprom P, Canjuga I, Biocina-Lukenda D, VidoviĀ-Juras D, Sikora M, Brailo V, Jirawechwongsakul S. Oral lichen planus: a retrospective comparative study between Thai and Croatian patients. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2009; 17(1):2-8.

121. Niissalo S, Hampf G, Hietanen J, Malmstrom M, Solovieva S, Pertovaara A, Konttinen YT. Thermal sensation and pain in oral lichen planus and lichenoid reaction. *J Oral Pathol Med* 2003 Jan; 32(1):41-5.
122. Van der Waal I. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. eISSN: 16986946.
123. Falchete do Prado R, Sassa Marocchio L, Callestini Felipini R. Oral lichen planus versus oral lichenoid reaction: Difficulties in the diagnosis. *Indian J Dent Res* 2009; 20(3):361-64.
124. Urbizo Vélez J, Bernal Balaez A. Estudio del liquen plano bucal. *Rev Cub Est*. 1979; 16: 157-63.
125. Urbizo Vélez J, Delgado Fernández R. Actividad mitótica en lesiones queratósicas de la mucosa bucal. *Rev Cub Est* 1977; 14(3):153-57.
126. Urbizo J. Liquen plano bucal: estudio clínico-histomorfológico. Trabajo de Terminación de Residencia en Anatomía Patológica. Facultad de Estomatología. Instituto superior de Ciencias Médicas de La Habana, 1983.
127. Urbizo Vélez J, Delgado Fernández R. Estudio comparativo del grosor epitelial en las lesiones cutáneas y mucosas del liquen plano. *Rev Cub Est* 1985; 22:219-22.
128. Eisenberg E. Oral lichen planus: a benign lesion. *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58(11):1278-85.
129. Taniguchi Y, Nagao T, Maeda H, Kameyama Y, Warnakulasuriya KA. Epithelial cell proliferation in oral lichen planus. *Cell Prolif* 2002 Aug; 35 Suppl 1:103-9.



130. Haapalainen T, Oksala O, Kallioinen M, Oikarinen A, Larjava H, Salo T. Destruction of the epithelial anchoring system in lichen planus. *J Invest Dermatol* 1995; 105:100–103.
131. Santoro A, Majorana A, Bardellini E, Gentili F, Festa S, Sapelli P, Facchetti F. Cytotoxic molecule expression and epithelial cell apoptosis in oral and cutaneous lichen planus. *Am J Clin Pathol* 2004; 121(5):758-64.
132. Sklavounou-Andrikopoulou A, Chrysomali E, Iakovou M, Garinis GA, Karameris A. Elevated serum levels of the apoptosis related molecules TNF-alpha, Fas/Apo-1 and Bcl-2 in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*. 2004; 33(7):386-90.
133. Shen LJ, Ruan P, Xie FF, Zhao T. Expressions of Fas/FasL and granzyme B in oral lichen planus and their significance. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*. 2004 Dec; *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*. 2004 Dec; 24(12):1362-6.
134. Karatsaides A, Schreurs O, Axéll T, Helgeland K, Schenck K. Identity of TUNEL positive cells in the oral bucal epithelium of normal mucosa and lichen lesions. *J Oral Pathol Med* 2004; 33:264-268.
135. Karatsaides A, Schreurs O, Helgeland K, Axéll T, Schenck K. Erythematous and reticular forms of oral lichen planus oral lichenoid reactions differ in pathological features related to disease activity. *J Oral Pathol Med* 2003; 32: 275-281.
136. Bascones C, Gonzalez-Moles MA, Esparza G, Gil-Montoya JA, Bascones A. Significance of liquefaction degeneration in oral lichen

- planus: a study of its relationship with apoptosis and cell cycle arrest markers. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32:556-563.
137. González-Moles MA, Bascones-Ilundain C, Gil Montoya JA, Ruiz-Avila I, Delgado-Rodríguez M, Bascones-Martínez A. Cell cycle regulating mechanisms in oral lichen planus: Molecular bases in epithelium predisposed to malignant transformation. *Archives of Oral Biology* 2006; 51: 1093—1103.
138. Sousa FA, Paradella TC, Carvalho YR, Rosa LE. Immunohistochemical expression of PCNA, p53, bax and bcl-2 in oral lichen planus and epithelial dysplasia. *J Oral Sci.* 2009 Mar; 51(1):117-21.
139. Zhou XJ, Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in oral lichen planus. *J Cutan Pathol* 2001; 28:72–82.
140. Bagan JV, Alapont L. Inmunofluorescencia directa en el liquen plano oral: estudio de 20 casos. *Arch. Odontoestomatol* 1998; 4: 353-356;
141. Juneja M, Mahajan S, Rao N, George T, Boaz K. Histochemical analysis of pathological alterations in oral lichen planus and oral lichenoid lesions. *J Oral Sci* 2006; 48(4):185-193.
142. Mobio S, Noujeim Z, Boutigny H, Jensen M, Cassia A, Soueidan A. Pigmentation and pigmented lesions of the gingival mucosa. *Rev Belge Med Dent.* 2008; 63(1):15-28.

143. Gül U, Soyly S, Demiriz M. Colocalization of lichen planus and vitiligo associated with selective IgA deficiency. *Skinmed*. 2007 Jul-Aug; 6(4):202-3.
144. Melato M, Gorji N, Rizzardi C, Maglione M. Associated localization of morphea and lichen planus of the lip in a patient with vitiligo. *Minerva Stomatol*. 2000 Nov-Dec; 49(11-12):549-54.
145. Ujiie H, Sawamura D, Shimizu H. Development of lichen planus and psoriasis on lesions of vitiligo vulgaris. *Clin Exp Dermatol*. 2006 May; 31(3):375-7.
146. Sugerman PB, Satterwhite K, Bigby M. Auto-cytotoxic T cell clones in lichen planus. *Br J Dermatol*. 2000; 142:449–456.
147. Lundstrom IM. Serum immunoglobulins and autoantibodies in patients with oral lichen planus. *Int J Oral Surg*. 1985 Jun; 14(3):259-68.
148. Sklavounou AD, Laskaris G, Angelopoulos AP. Serum immunoglobulins and complement (C'3) in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1983 Jan; 55(1):47-51.
149. Albanidou-Farmaki E, Kayavis I, Sideropoulos I, Papanayiotou P, Polymenidis Z. Serum immunoglobulins IgA, IgG and IgM, and oral lichen planus. *Stomatologia (Athenai)*. 1990 Mar-Apr; 47(2):114-20.
150. Gandolfo S, Carrozzo M, Carbone M, Broccoletti R, Cascio G. Humoral immunological parameters in Italian patients with oral lichen planus. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol*. 1994 Sep-Dec; 37(3-4):71-7.
151. Solomon LW, Helm TN, Stevens C, Neiders ME, Kumar V. Clinical and immunopathologic findings in oral lichen planus pemphigoides. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007 Jun; 103(6):808-13.

152. Cooper SM, Dean D, Allen J, Kirtschig G, Wojnarowska F. Erosive lichen planus of the vulva: weak circulating basement membrane zone antibodies are present. *Clin Exp Dermatol*. 2005 Sep; 30(5):551-6.
153. Cozzani E, Cacciapuoti M, di Marco E, Zerega B, Descalzi Cancedda F, Parodi A. Patients with oral erosive and cutaneous lichen planus may have antibodies directed against the chronic ulcerative stomatitis protein antigen of 70-kDa. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adrián*. 2008 Sep; 17(3):120-4.
154. Sistig S, Vucicevic-Boras V, Lukac J, Kusic Z. Salivary IgA and IgG subclasses in oral mucosal diseases. *Oral Dis*. 2002 Nov; 8(6):282-6.
155. Biocina-Lukenda D, Cekic-Arambasin A, Markeljevic J, Bukovic D. Serum immunoglobulins IgG, IgA and IgM in patients with oral lichen ruber. *Coll Antropol*. 2008 Mar; 32(1):161-3.
156. Martinez Casimiro L, Vilata Corell JJ. Liquen Plano. *Med Cutan Iber Lat Arr* 2008;36(5):223-231
157. G Abbate, AM Foscolo, M Gallotti, A Lancella, and F Mingo. Neoplastic transformation of oral lichen: case report and review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2006 February; 26(1): 47-52.
158. Pertenero M, Broccoletti R, Carbone M, Conrotto D, Gandolfo S. The prevalence of oral mucosal lesions in adults from the Turin area. *Oral Dis*. 2008 May; 14(4):356-66.
159. Splieth CH. Prevalence of oral mucosal lesions in a representative population. *Quintessence Int* 2007 Jan; 38(1):23-9.

160. Kesic L, et al. Incidence and treatment outcome of oral lichen planus in southeast Serbia in a 10-year period (1997-2007). *Vojnosanit Pregl.* 2009 Jun;66(6):435-9
161. Thongprasom K, et al. Oral lichen planus: a retrospective comparative study between Thai and Croatian patients. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2009; 17(1):2-8.
162. Oliveira Alves et al: Oral lichen planus: A retrospective study of 110 Brazilian patients. *BMC Research Notes* 2010, 3:157.

## **ANEXOS**

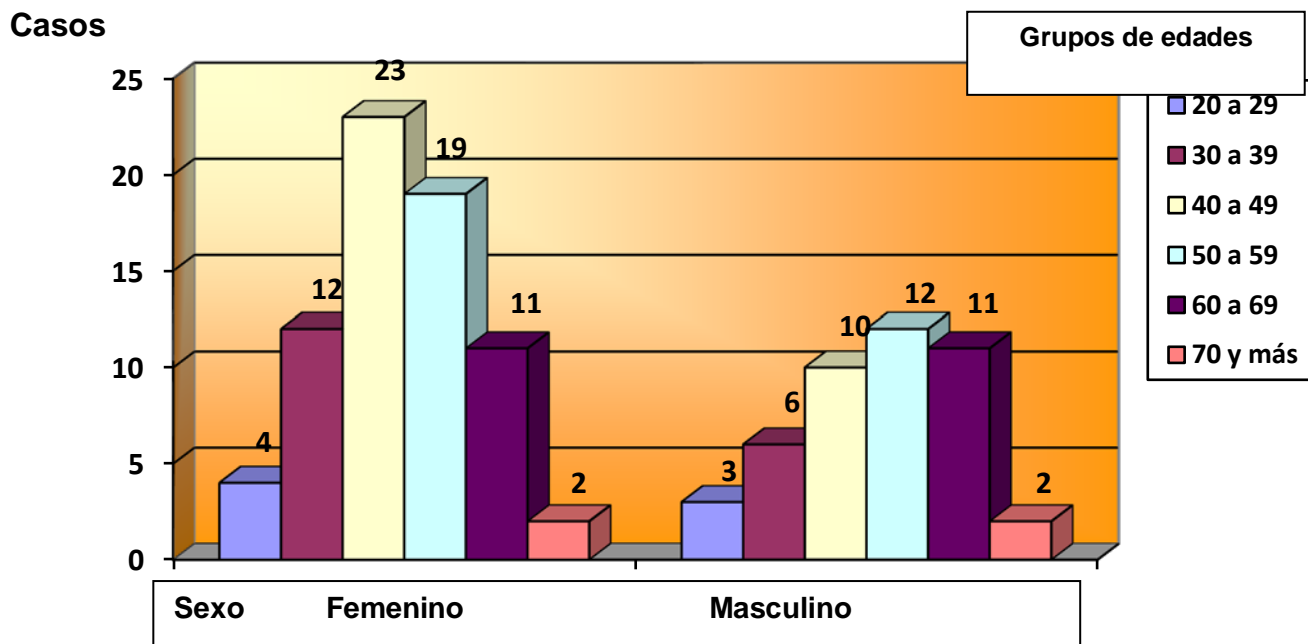
## ANEXO 1: TABLAS Y GRÁFICOS

**Tabla 1. Liquen Plano bucal por edad y sexo. Facultad de Estomatología. 1970-2008**

GRUPOS DE EDADES	SEXO		TOTAL
	FEMENINO	MASCULINO	
20 a 29	4	3	7 (6,08%)
30 a 39	12	6	18 (15,6%)
40 a 49	23	10	33 (28,6%)
50 a 59	19	12	31 (26,9%)
60 a 69	11	11	22 (19,1%)
70 y más	2	2	4 (3,47%)
<b>Total</b>	<b>71 (61,74%)</b>	<b>44 (38,26%)</b>	<b>115 (100,0%)</b>

*Fuente: Registros de Biopsias. Departamento de Patología. Facultad de Estomatología de La Habana*

**Figura 1. Grafico:LPB. Casos por edad y sexo**

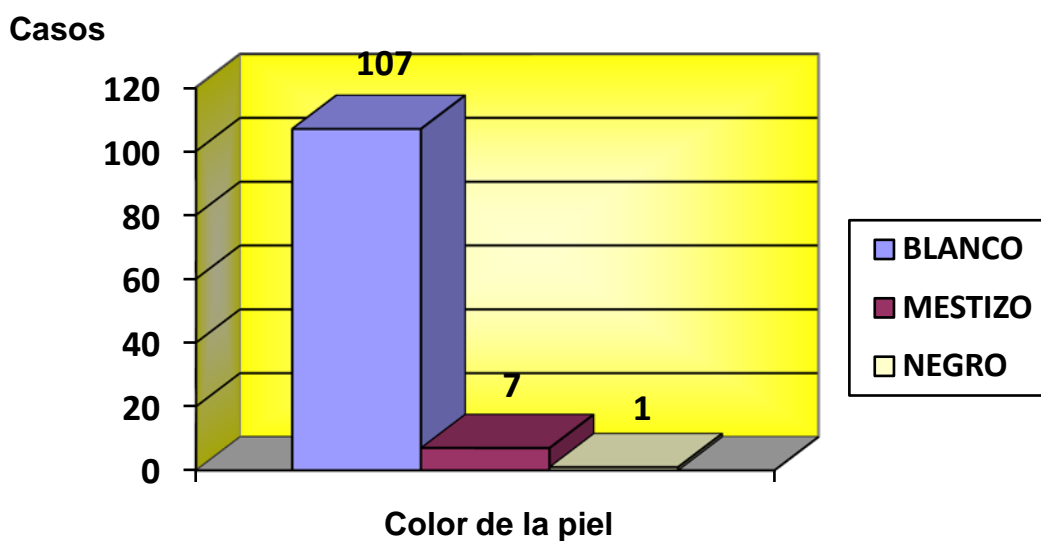


**Tabla 2. Liquen Plano bucal. Casos según color de la piel.  
Facultad de Estomatología. 1970-2008**

COLOR DE LA PIEL	Total de casos	Porcentaje
BLANCO	107	93,04%
MESTIZO	7	6,09%
NEGRO	1	0,87%
Total	115	100,0%

*Fuente: Registros de Biopsias. Departamento de Patología. Facultad de Estomatología de La Habana*

**Figura 2. Grafico:LPB. Casos según color de la piel**



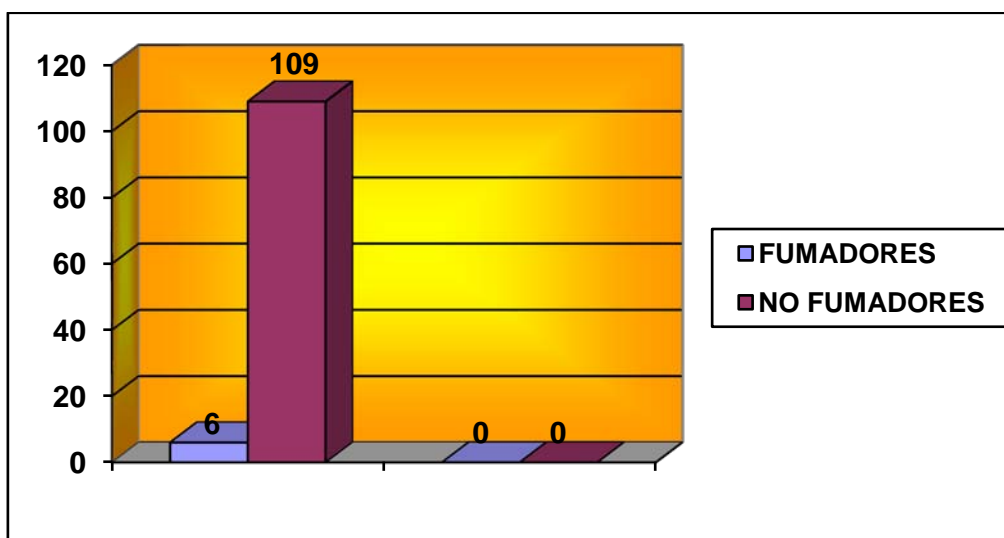


**Tabla 3. Liquen Plano Bucal. Casos según hábito de fumar.  
Facultad de Estomatología. 1970-2008**

HÁBITO DE FUMAR	Total de casos	Porcentaje
FUMADORES	6	5,22%
NO FUMADORES	109	94,78%
Total	115	100,0%

*Fuente: Registros de Biopsias. Departamento de Patología. Facultad de Estomatología de La Habana*

**Figura 3. Grafico: LPB Casos según hábito de fumar**

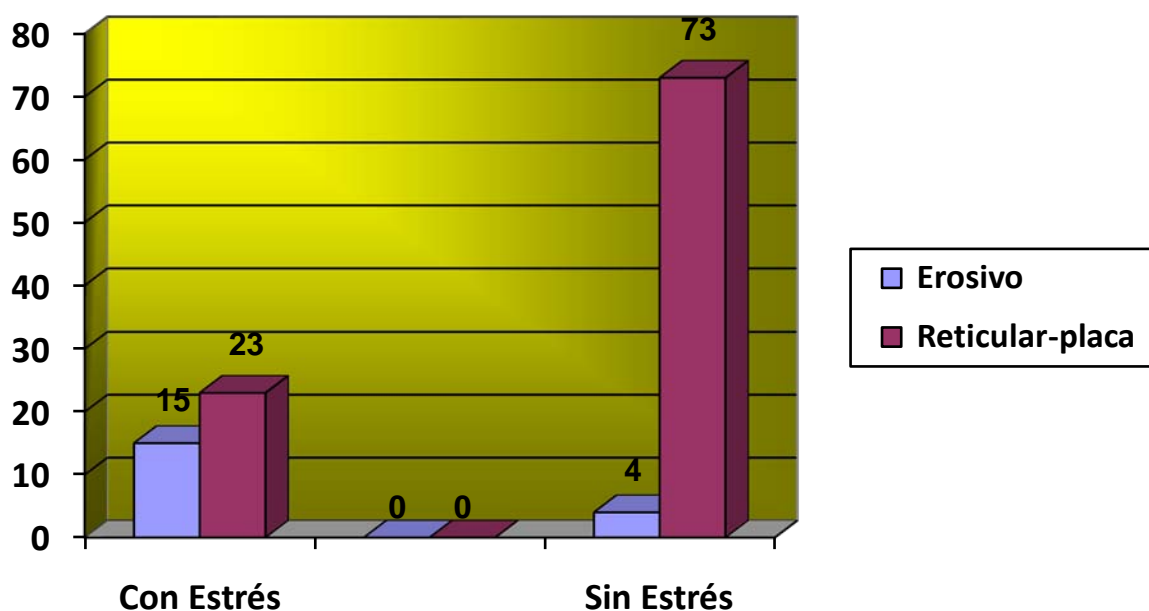


**Tabla 4. Liquen Plano Bucal. Tipo clínico y estrés. Facultad de Estomatología. 1970-2008**

TIPO CLÍNICO	Estrés emocional			
	Presente	%	Ausente	%
Erosivo	15	78,94%	4	21,05%
Reticular-placa	23	23,95%	73	76,04%
Total	38	33,04%	77	66,95%

*Fuente: Registros de Biopsias. Departamento de Patología. Facultad de Estomatología de La Habana*

**Figura 4. Grafico: LPB. Tipo clínico y estrés.**

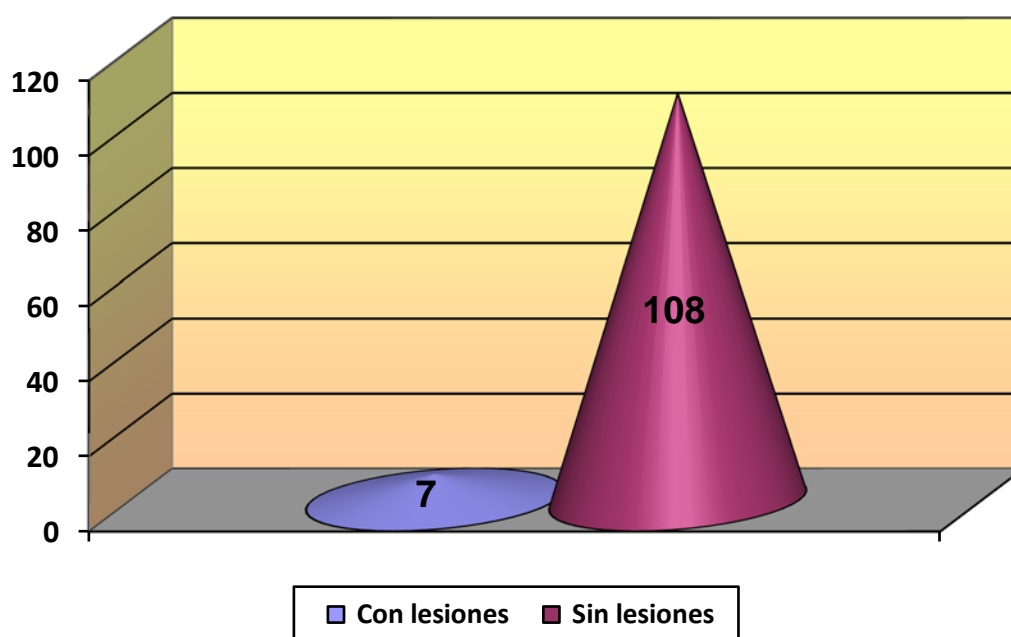


**Tabla 5. Liquen Plano Bucal. Lesiones cutáneas asociadas.  
Facultad de Estomatología. 1970-2008**

LESIONES CUTÁNEAS ASOCIADAS	Total de Casos	Porcentaje
Con lesiones	7	6,09%
Sin lesiones	108	93,91%
Total	115	100,0%

*Fuente: Registros de Biopsias. Departamento de Patología. Facultad de Estomatología de La Habana*

**Figura 5. Grafico: LPB. Lesiones cutáneas asociadas**

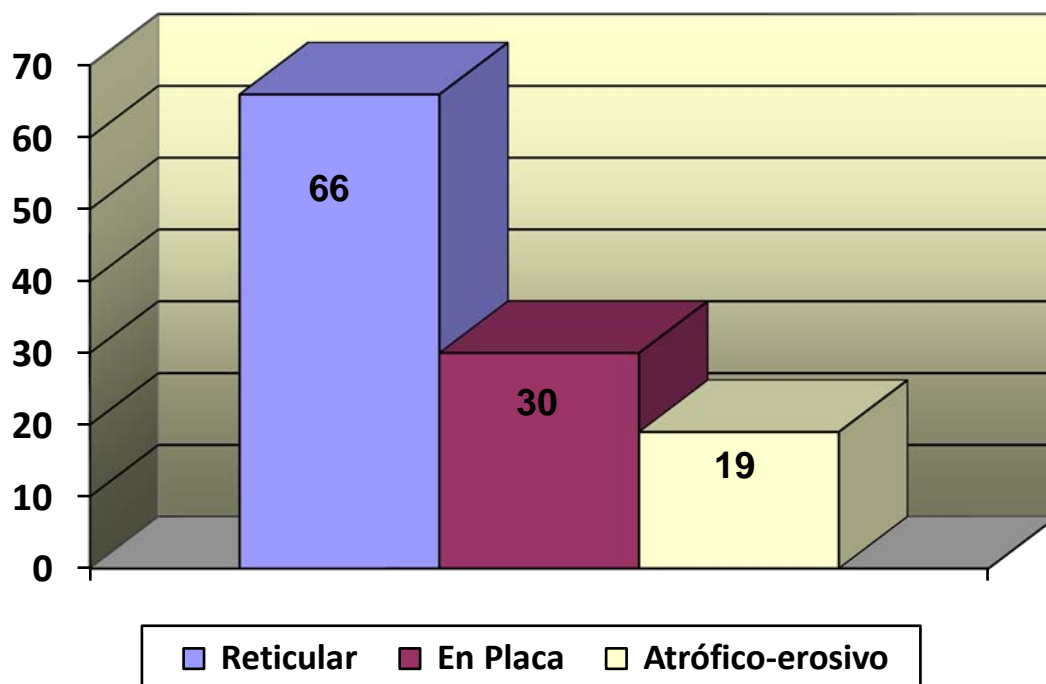


**Tabla 6. Liquen Plano bucal. Casos por tipo de lesión. Facultad de Estomatología. 1970-2008**

TIPO DE LESIÓN	Total de Casos	Porcentaje
Reticular	66	57,39%
En Placa	30	26,08%
Atrófico-erosivo	19	16,53%
<b>Total</b>	<b>115</b>	<b>100%</b>

*Fuente: Registros de Biopsias. Departamento de Patología. Facultad de Estomatología de La Habana*

**Figura 6. Grafico: LPB. Casos por tipo de lesión**

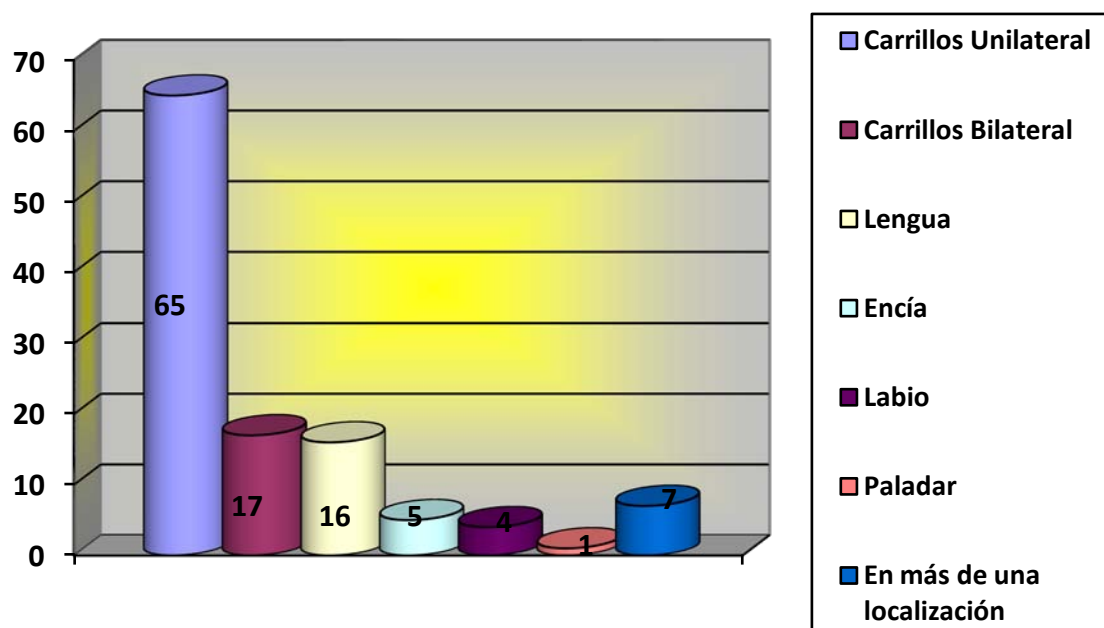


**Tabla 7. Liquen Plano Bucal. Casos por ubicación topográfica.  
Facultad de Estomatología. 1970-2008**

UBICACIÓN TOPOGRÁFICA	No. de Casos	Porcentaje
Carrillos Unilateral	65	56,2%
Carrillos Bilateral	17	14,7%
Lengua	16	13,9%
Encía	5	4,3%
Labio	4	3,4%
Paladar	1	0,8%
En más de una localización	7	6,0%
<b>Total</b>	<b>115</b>	<b>100,0%</b>

*Fuente: Registros de Biopsias. Departamento de Patología. Facultad de Estomatología de La Habana*

**Figura 7. Grafico: LPB. Ubicación topográfica**

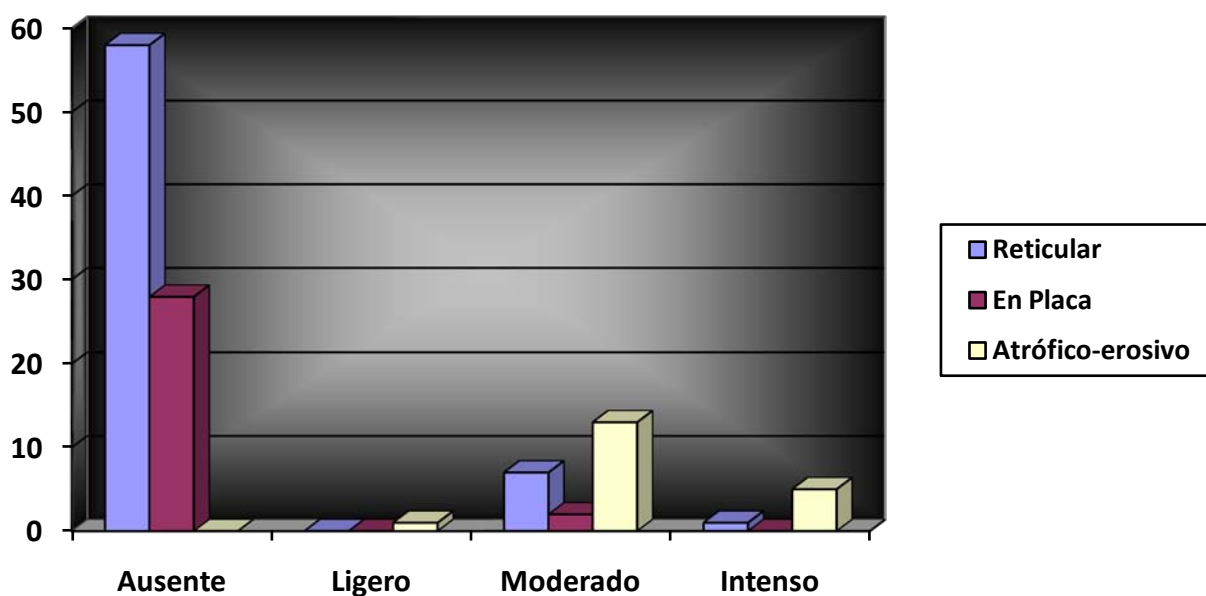


**Tabla 8. Liquen Plano Bucal. Síntomas por Tipo clínico.  
Facultad de Estomatología. 1970-2008**

TIPO CLÍNICO	SÍNTOMAS ASOCIADOS								
	Ausente	%	Leve	%	Moderado	%	Intenso	%	%Total
RETICULAR	58	50,4	-	-	7	6,08	1	0,8	57,2%
EN PLACA	28	24,3	-	-	2	1,73	-	-	26,0%
ATRÓFICO-EROSIVO	-	-	1	0,8	13	11,3	5	4,4	16,5%
<b>Total</b>	<b>86</b>	<b>74,7</b>	<b>1</b>	<b>0,8</b>	<b>22</b>	<b>19,1</b>	<b>6</b>	<b>5,2</b>	<b>100%</b>

*Fuente: Registros de Biopsias. Departamento de Patología. Facultad de Estomatología de La Habana*

**Figura 8. Grafico: LPB. Síntomas por tipo clínico**

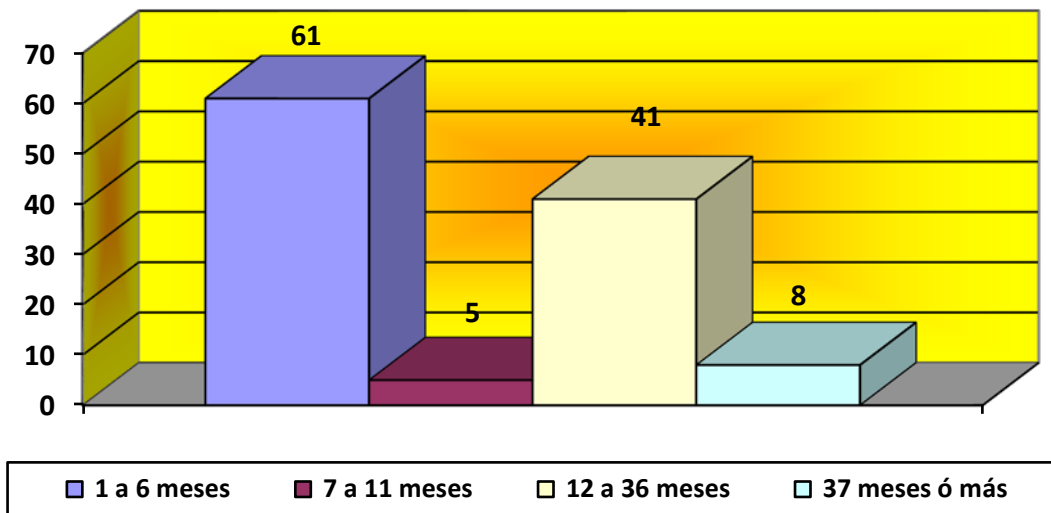


**Tabla 9. Liquen Plano Bucal. Tiempo de evolución al momento del diagnóstico. Facultad de Estomatología. 1970-2008**

<b>TIEMPO DE EVOLUCIÓN</b>	<b>TOTAL DE CASOS</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>1 a 6 meses</b>	<b>61</b>	<b>53,04%</b>
<b>7 a 11 meses</b>	<b>5</b>	<b>4,35%</b>
<b>12 a 36 meses</b>	<b>41</b>	<b>35,66%</b>
<b>37 meses ó más</b>	<b>8</b>	<b>6,95%</b>
<b>TOTAL</b>	<b>115</b>	<b>100,0%</b>

***Fuente: Registros de Biopsias. Departamento de Patología. Facultad de Estomatología de La Habana***

**Figura 9. Grafico: LPB. Casos por Tiempo de Evolución**



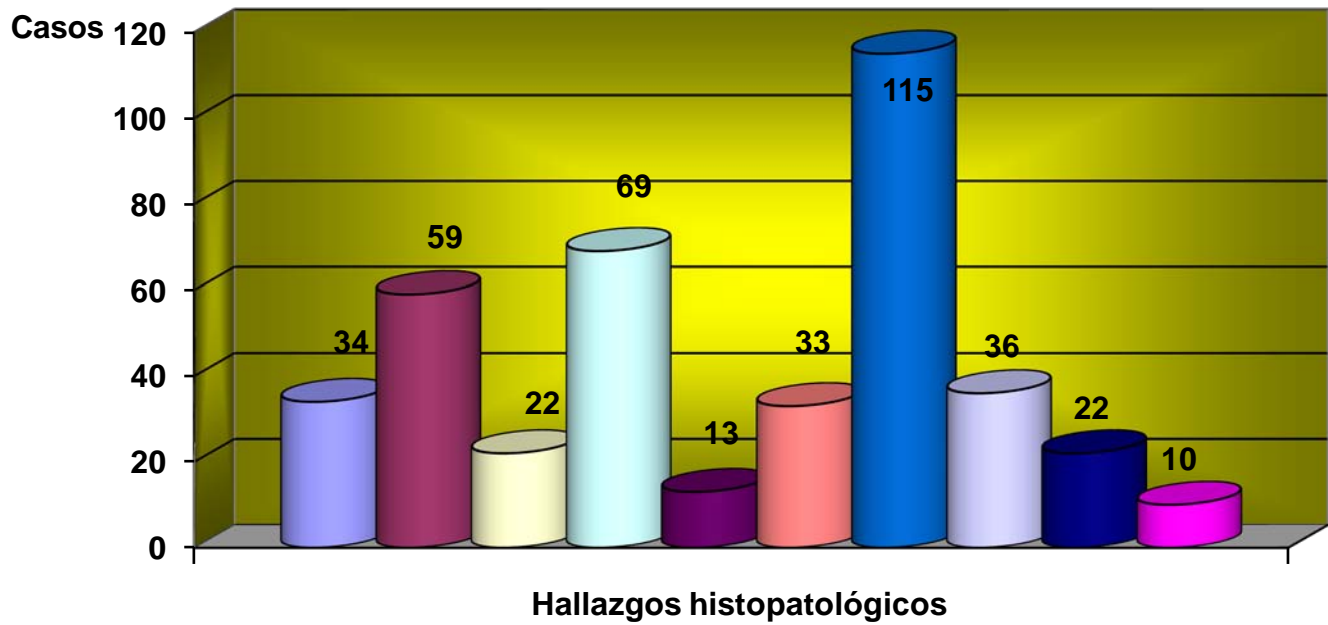


**Tabla 10. Liquen Plano Bucal. Hallazgos histopatológicos epiteliales. Facultad de Estomatología. 1970-2008**

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS EPITELIALES		TOTAL DE CASOS	PORCENTAJES
Tipo de queratinización	Hiperortoqueratosis	34	29,56%
	Hiperparaqueratosis	59	51,30%
	Mixta	22	19,13%
Grosor epitelial	Atrofia Epitelial	69	60,0%
	Hiperplasia epitelial	13	11,30%
	Atrofia-hiperplasia	33	28,69%
Otros hallazgos	Degeneración hidrópica basal	115	100,0%
	Presencia de cuerpos apoptóticos	36	31,30%
	Infiltrado linfocítico intraepitelial	22	19,13%
	Ulceración epitelial	10	8,69%

*Fuente: Registros de Biopsias. Departamento de Patología. Facultad de Estomatología de La Habana*

**Figura 10. Grafico: LPB Hallazgos histopatológicos epiteliales.**



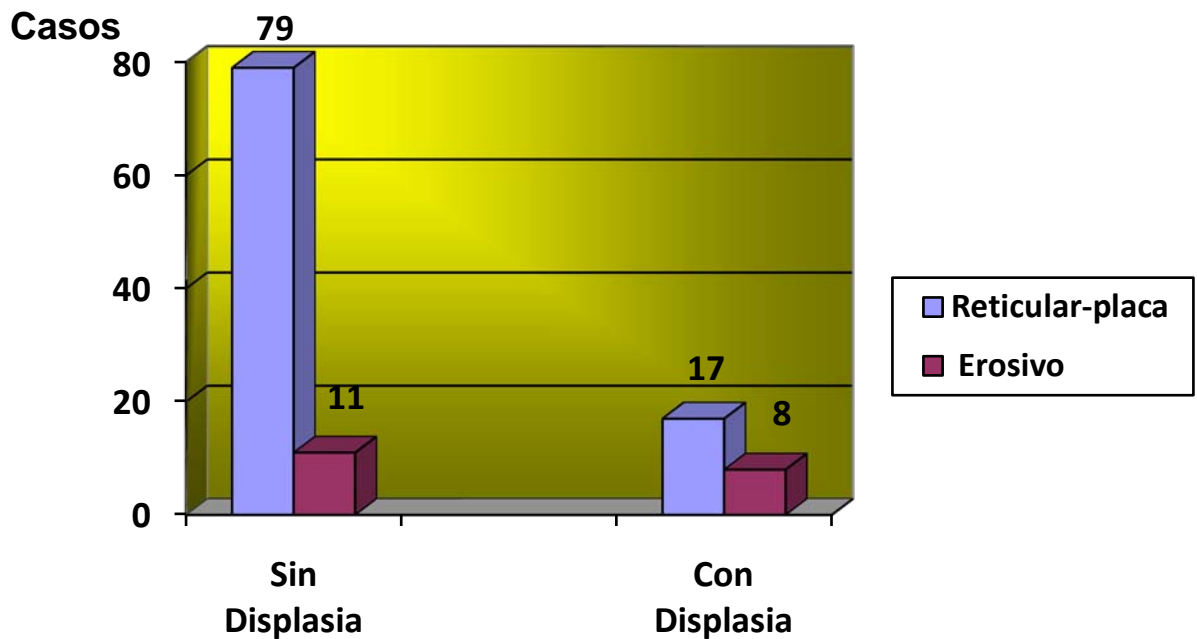
■ Hiperortoqueratosis	■ Hiperparaqueratosis
□ Mixta	□ Atrofia Epitelial
■ Hiperplasia epitelial	■ Atrofia-hiperplasia
■ Degeneración hidrópica basal	□ Presencia de cuerpos apoptóticos
■ Infiltrado linfocítico intraepitelial	■ Ulceración epitelial

**Tabla 11. Liquen Plano Bucal. Displasia epitelial según tipo clínico. Facultad de Estomatología. 1970-2008**

TIPO CLÍNICO	DISPLASIA EPITELIAL				TOTAL	%
	Sin Displasia	%	Con Displasia	%		
Reticular-placa	79	68,69	17	14,78	96	83,48
Erosivo	11	9,56	8	6,95	19	16,52
TOTAL	90	78,26	25	21,73	115	100,0

*Fuente: Registros de Biopsias. Departamento de Patología. Facultad de Estomatología de La Habana*

**Figura 11. Grafico LPB. Displasia según tipo clínico**

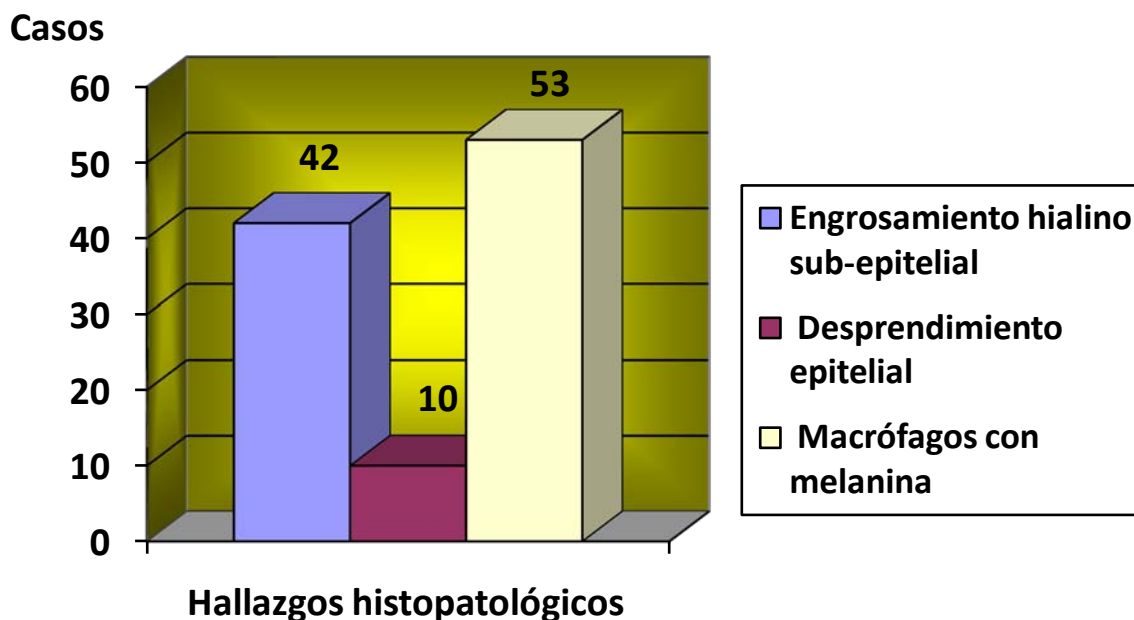


**Tabla 12. Liqueen Plano Bucal. Hallazgos histopatológicos epitelio-córion. Facultad de Estomatología. 1970-2008**

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS EPITELIO-CÓRION	TOTAL DE CASOS	PORCENTAJES
Engrosamiento hialino sub-epitelial	42	36,52%
Desprendimiento epitelial	10	8,69%
Macrófagos con melanina	53	46,08%

*Fuente: Registros de Biopsias. Departamento de Patología. Facultad de Estomatología de La Habana*

**Figura 12. LPB. Hallazgos epitelio-córion.**



**Tabla 13. Liquen Plano Bucal. Hallazgos histopatológicos en el  
córion. Facultad de Estomatología.1970-2008**

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS EN EL CÓRION	TOTAL DE CASOS	PORCENTAJE
Infiltrado linfocítico “en banda”	115	100,0%
Otros tipos celulares • Eosinófilos • Histiocitos • Plasmocitos	3	2,60%
	2	1,70%
	1	0,80%

*Fuente: Registros de Biopsias. Departamento de Patología. Facultad de Estomatología de La Habana*

**Figura 13. LPB. Hallazgos en el córion.**

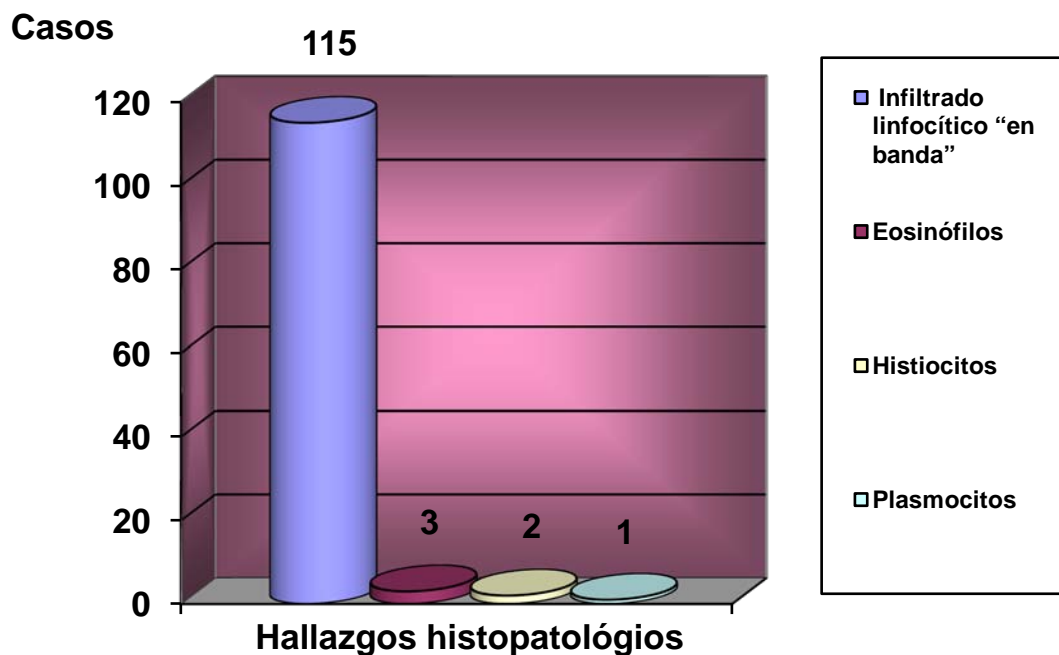
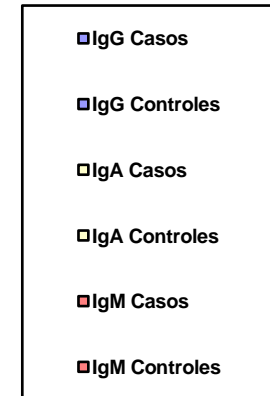
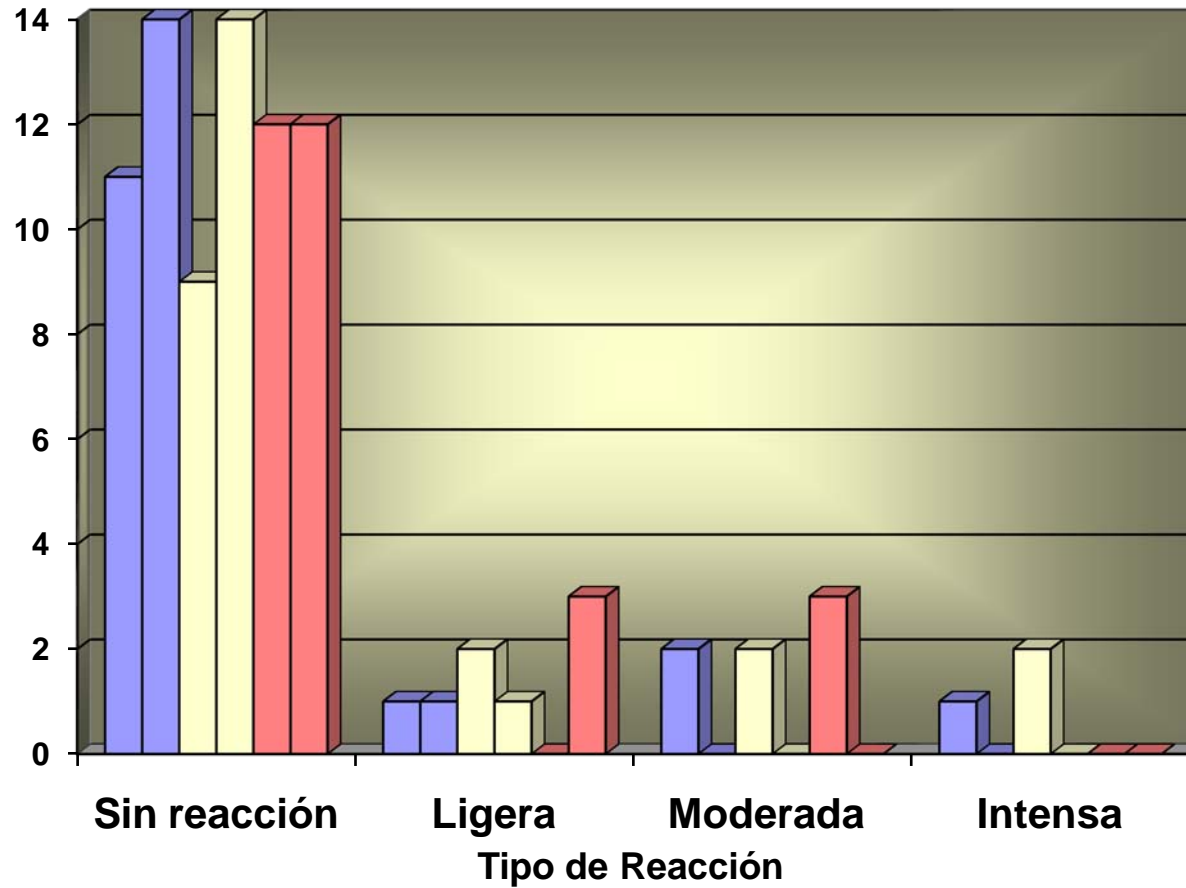


Tabla 14. Liquen Plano Bucal. Intensidad de la reacción según tipo de Inmunoglobulina. Facultad de Estomatología. 1970-2008

TIPO DE INMUNOGLOBULINA	INTENSIDAD DE LA REACCIÓN						
		SIN REACCIÓN		CON REACCIÓN			
		No.	Total	LIGERA	MODERADA	INTENSA	Total
IgG	Casos	11	11 (73,3%)	1	2	1	4 (26,6%)
	Controles	14	14 (93,3%)	1	-	-	1 (6,6%)
IgA	Casos	9	9 (60,0%)	2	2	2	6 (40,0%)
	Controles	14	14 (93,3%)	1	-	-	1 (6,6%)
IgM	Casos	12	12 (80,0%)	-	3	-	3 (20,0%)
	Controles	12	12 (80,0%)	3	-	-	3 (20,0%)

Figura 14. Intensidad de la reacción según tipo de Inmunoglobulina.

# de Casos



**Tabla 15. Liquen Plano Bucal. Relación Tipo Clínico-Edad de presentación. Facultad de Estomatología. 1970-2008**

TIPO CLÍNICO	EDAD DE PRESENTACIÓN	
	Media	DT
Reticular-placa	46,30	±12,37
Atrófico-erosivo	53,37	±11,20

Estadígrafo: t de student

p=0,0332.

IC 95%: -13,56 a -0,58

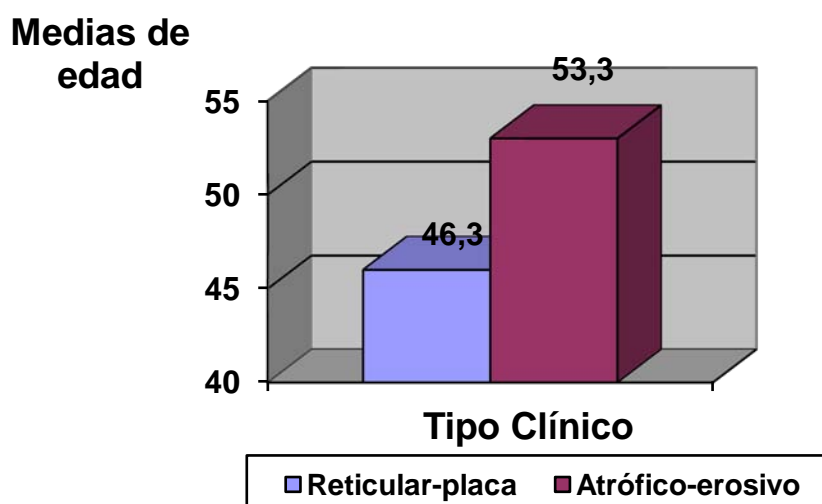
t=2,1741

Error Standard de la diferencia: 3.251

La diferencia es considerada estadísticamente significativa.

*Fuente: Registros de Biopsias. Departamento de Patología. Facultad de Estomatología de La Habana*

**Figura 15. LPB. Relación Tipo clínico-edad de presentación**





**Tabla 16. Relación Tipo clínico-tiempo de evolución. Facultad de Estomatología. 1970-2008**

TIPO CLINICO	TIEMPO DE EVOLUCIÓN	
	Media	DT
Reticular-placa	1,1898	±1,6839
Atrófico-erosivo	0,6642	±1,2130

Estadígrafo: t de Student

p= 0,2189.

I C 95%: -0.3197 a 1.3708

t = 1.2411

Error standard de la diferencia = 0.423

La diferencia es considerada estadísticamente no significativa.

*Fuente: Registros de Biopsias. Departamento de Patología. Facultad de Estomatología de La Habana*

**Tabla 17. Liquen Plano Bucal. Síntomas por Tipo clínico.  
Facultad de Estomatología. 1970-2008**

TIPO CLÍNICO	SÍNTOMAS ASOCIADOS								
	Ausente	%	Leve	%	Moderado	%	Intenso	%	%Total
Reticular	58	50,4	-	-	7	6,08	1	0,8	57,2%
En placa	28	24,3	-	-	2	1,73	-	-	26,0%
Atrófico-erosivo	-	-	1	0,8	13	11,3	5	4,4	16,5%
<b>Total</b>	<b>86</b>	<b>74,7</b>	<b>1</b>	<b>0,8</b>	<b>22</b>	<b>19,1</b>	<b>6</b>	<b>5,2</b>	<b>100%</b>

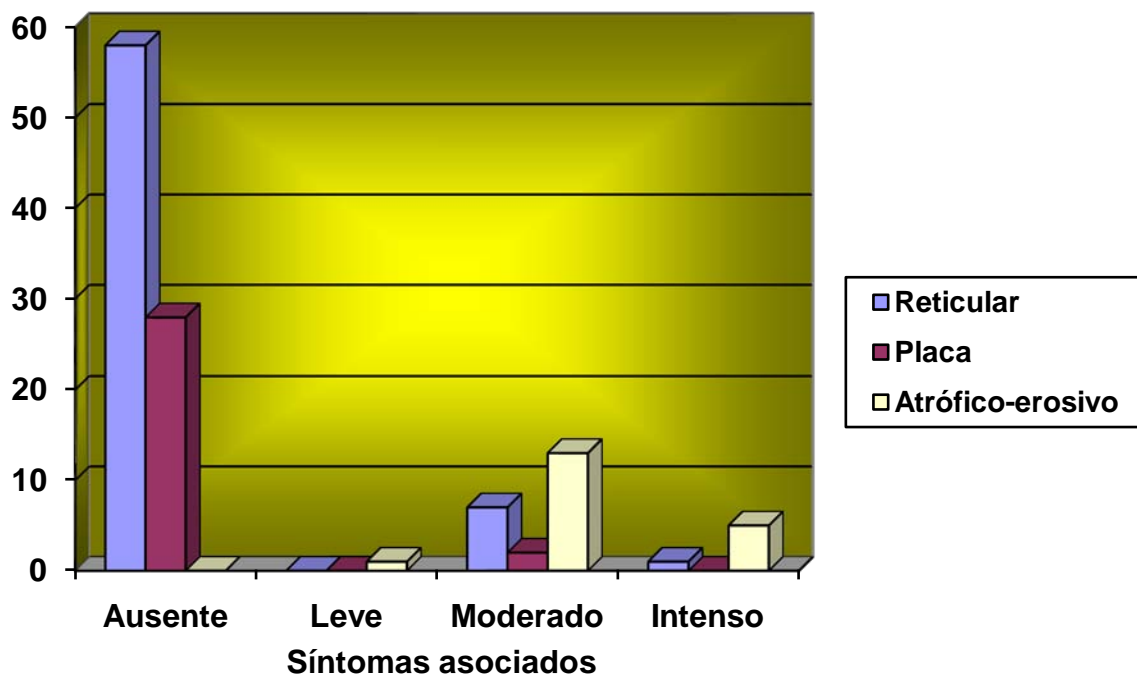
Estadígrafo: Prueba Exacta de Fisher

Valor de  $p < 0,0001$ . La asociación es estadísticamente muy significativa.

*Fuente: Registros de Biopsias. Departamento de Patología. Facultad de Estomatología de La Habana*

**Figura 17. LPB. Síntomas por tipo clínico**

# de casos



**Tabla 18. Liquen Plano Bucal. Relación presencia de lesiones cutáneas-tiempo de evolución. Facultad de Estomatología. 1970-2008**

LESIONES CUTÁNEAS	TIEMPO DE EVOLUCIÓN	
	Media	DS
Con lesiones	3,0357	±2,3293
Sin lesiones	1,1720	±1,7270

Estadígrafo: Prueba t de Student

$p = 0.0132$

IC 95%: 0.4060 a 3.3214

$t = 2.5622$

Error standard de la diferencia = 0.727

La diferencia es considerada estadísticamente significativa.

*Fuente: Registros de Biopsias. Departamento de Patología. Facultad de Estomatología de La Habana*

**Tabla 19. Liquen Plano Bucal. Tipo clínico y estrés. Facultad de Estomatología. 1970-2008**

TIPO CLÍNICO	ESTRÉS EMOCIONAL				TOTAL
	Presente	%	Ausente	%	
Erosivo	15	78,94%	4	21,05%	19
Reticular-placa	23	23,95%	73	76,04%	96
<b>TOTAL</b>	<b>38</b>	<b>33,04%</b>	<b>77</b>	<b>66,95%</b>	<b>115</b>

Estadígrafo: Chi cuadrado, corrección de Yates

$$\chi^2 = 19.263$$

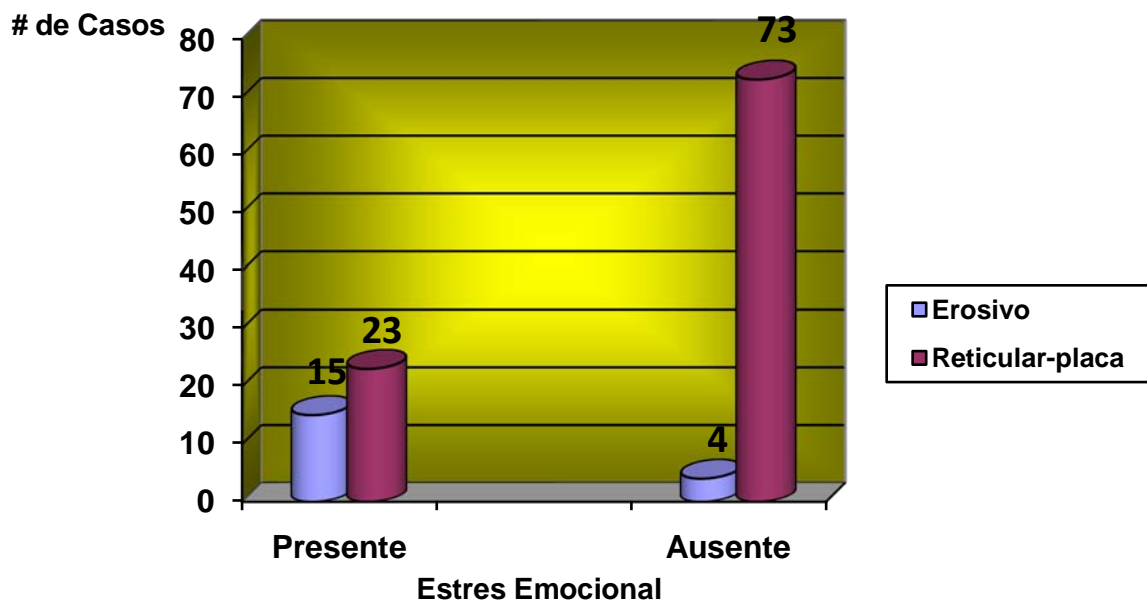
gdl=1

p<0.0001

La asociación es estadísticamente muy significativa.

*Fuente: Registros de Biopsias. Departamento de Patología. Facultad de Estomatología de La Habana*

**Figura 19. LPB. Tipo Clínico y Estrés**



**Tabla 20. Liquen Plano Bucal. Relación Displasia epitelial-Tipo de queratinización. Facultad de Estomatología. 1970-2008**

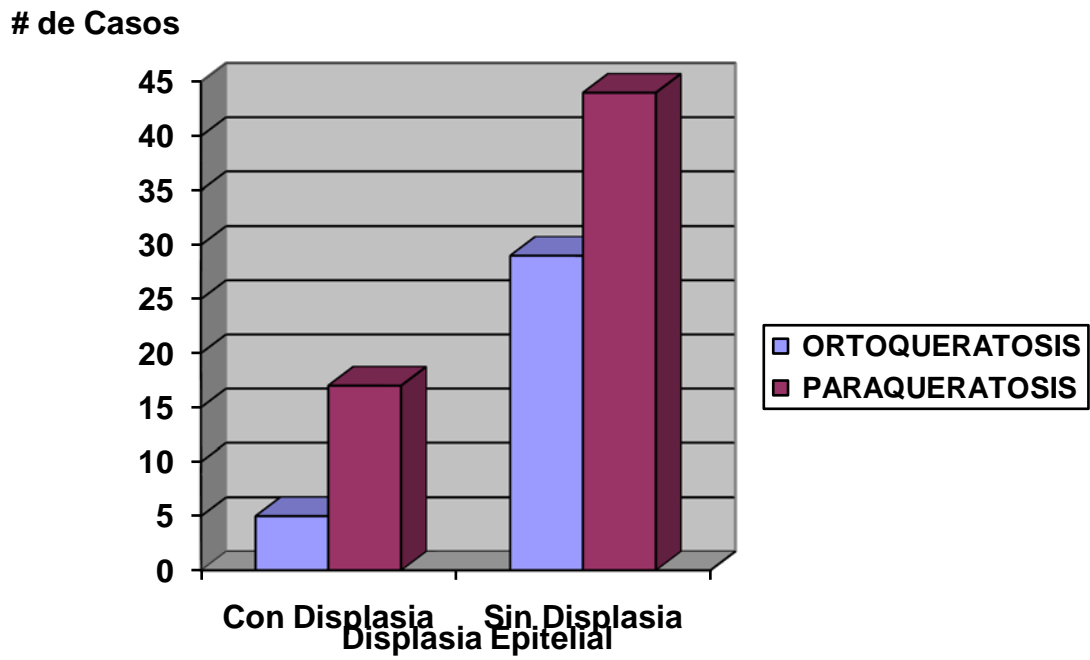
TIPO DE QUERATINIZACIÓN	DISPLASIA EPITELIAL		
	Con Displasia	Sin Displasia	Total
ORTOQUERATOSIS	5	29	34
PARAQUERATOSIS	17	44	61
TOTAL	22	73	95

Estadígrafo: Prueba exacta de Fisher

$p= 0.2053$  Asociación estadísticamente no significativa.

*Fuente: Registros de Biopsias. Departamento de Patología. Facultad de Estomatología de La Habana*

**Figura 20. LPB. Relación Displasia epitelial-Tipo de queratinización**



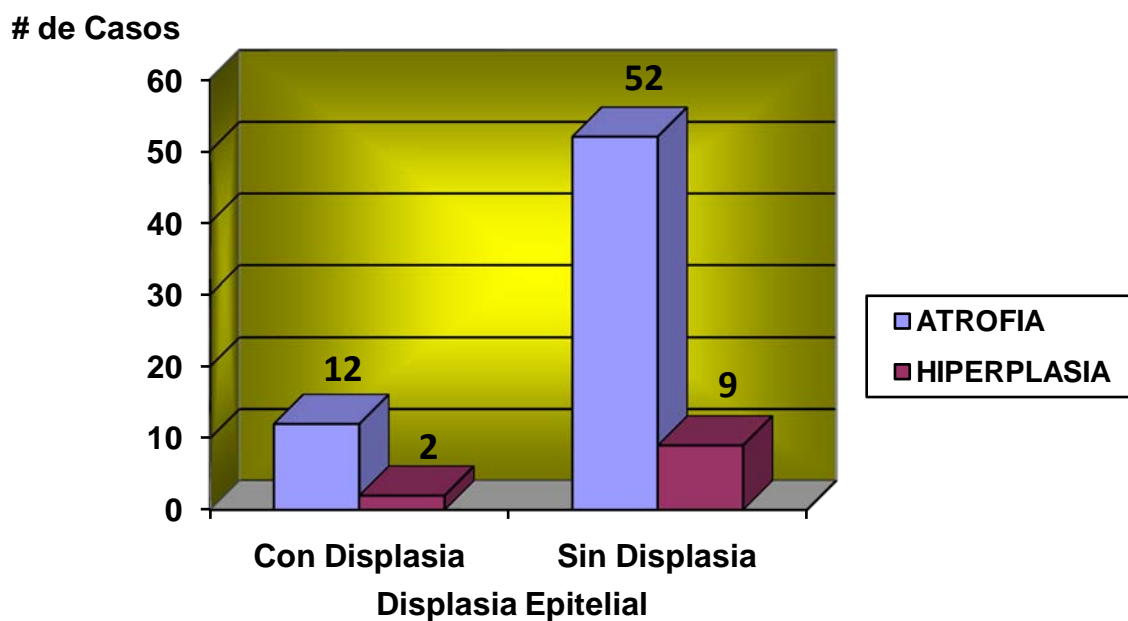
**Tabla 21. Liquen Plano Bucal. Relación Displasia-Grosor epitelial. Facultad de Estomatología. 1970-2008**

GROSOR EPITELIAL	DISPLASIA EPITELIAL		
	Con Displasia	Sin Displasia	Total
ATROFIA	12	52	64
HIPERPLASIA	2	9	11
TOTAL	14	61	75

Estadígrafo: Prueba exacta de Fisher  
 $p = 1,0000$  Asociación estadísticamente no significativa.

*Fuente: Registros de Biopsias. Departamento de Patología. Facultad de Estomatología de La Habana*

**Figura 21. LPB. Relación Displasia-Grosor epitelial.**



**Tabla 22. Liquen Plano Bucal. Relación Tipo clínico-Displasia epitelial. Facultad de Estomatología. 1970-2008**

TIPO CLÍNICO	DISPLASIA EPITELIAL				TOTAL	%
	Sin Displasia	%	Con Displasia	%		
Reticular-placa	79	68,69	17	14,78	96	83,48
Erosivo	11	9,56	8	6,95	19	16,52
<b>TOTAL</b>	<b>90</b>	<b>78,26</b>	<b>25</b>	<b>21,73</b>	<b>115</b>	<b>100,0</b>

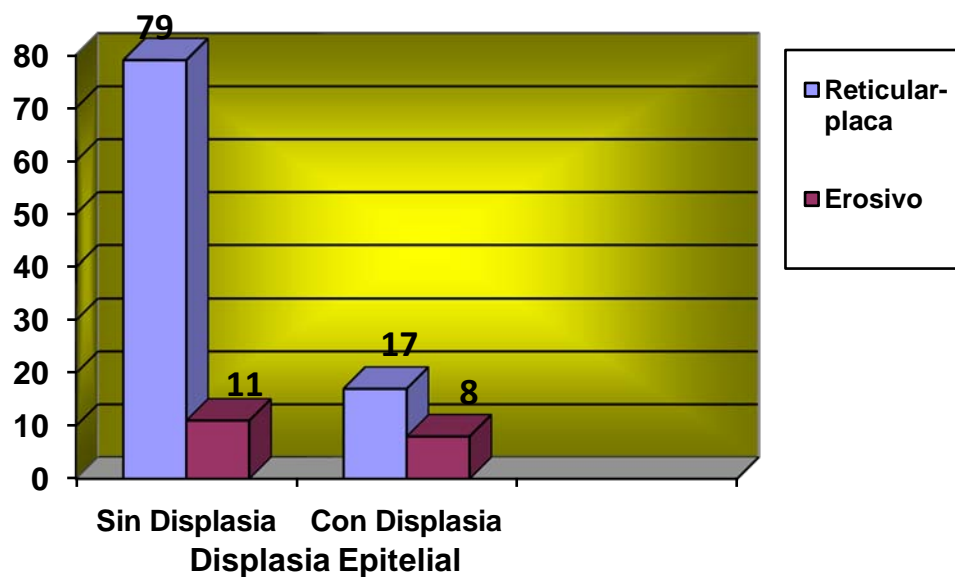
Estadígrafo: Prueba exacta de Fisher

p= 0.0304 Asociación estadísticamente significativa

Fuente: Registros de Biopsias. Departamento de Patología. Facultad de Estomatología de La Habana

**Figura 22. LPB. Relación Tipo Clínico-Displasia epitelial**

# de Casos





**Tabla 23. Liquen Plano bucal. Relación Hábito de fumar-  
Displasia epitelial. Facultad de Estomatología. 1970-2008**

HÁBITO DE FUMAR	DISPLASIA EPITELIAL			
	Con Displasia	Sin Displasia	Total	%
FUMADOR	1	5	6	5,22%
NO FUMADOR	25	84	109	94,78%
TOTAL	26	89	115	100,0%

Estadígrafo: Chi Cuadrado, corrección de Yates

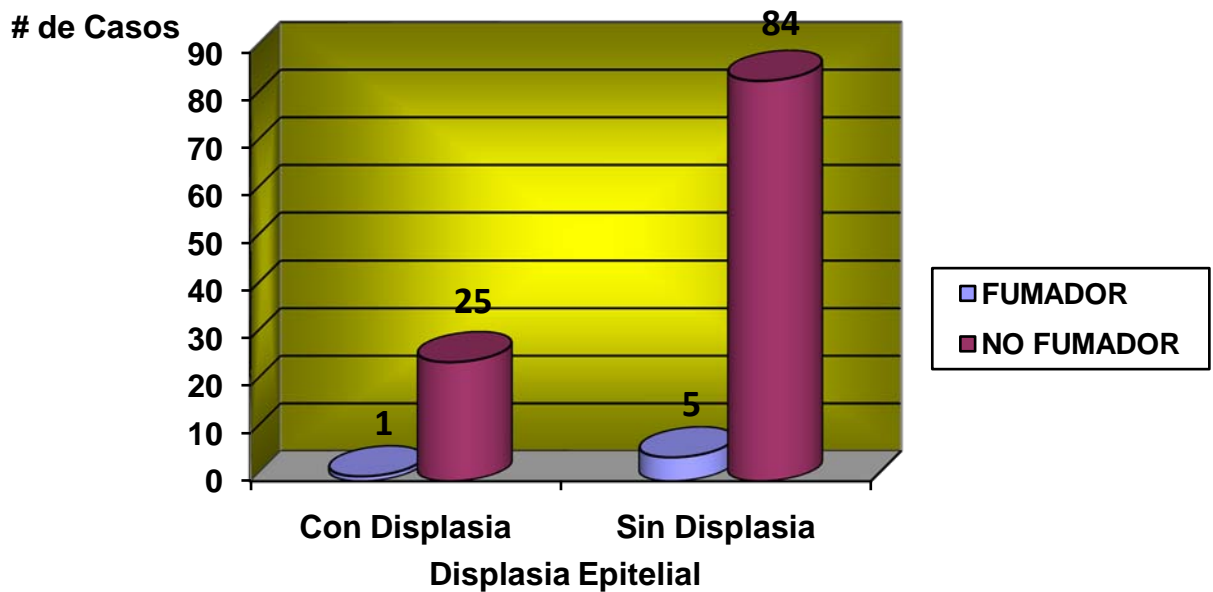
$$\chi^2 = 0.128$$

$$gdl = 1$$

$$p = 0.7208$$

La asociación no es estadísticamente significativa

**Figura 23. LPB. Relación Displasia-hábito de fumar.**



**Tabla 24. Liquen Plano bucal. Relación Tipo Clínico-Apoptosis.  
Facultad de Estomatología. 1970-2008**

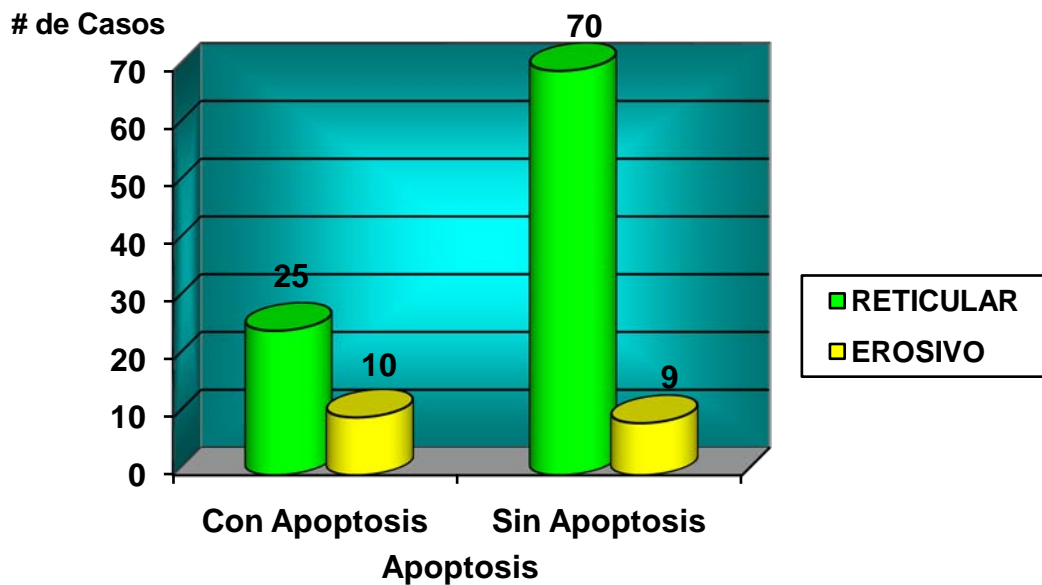
TIPO CLINICO	APOPTOSIS		
	Con Apoptosis	Sin Apoptosis	Total
RETICULAR	25	70	95
EROSIVO	10	9	19
TOTAL	35	79	114

Estadígrafo: Prueba exacta de Fisher  
p= 0.0307

Asociación estadísticamente significativa

*Fuente: Registros de Biopsias. Departamento de Patología. Facultad de Estomatología de La Habana*

**Figura 24. LPB. Relación Apoptosis-Tipo Clínico**



**Tabla 25. Liquen Plano Bucal. Relación de variables inmunopatológicas. Facultad de Estomatología. 1970-2008**

TIPO DE INMUNOGLOBULINA	INDICADORES ESTADÍSTICOS						
		MEDIA	DT	p	IC 95%	t	ESD
IgG	Casos	2.90	±5.06	0,0048	0,87-4,60	2,9344	0,931 S
	Controles	0,17	±0,65				
IgA	Casos	3,13	±4.94	0,0016	1,19-4,81	3,3094	0,907 S
	Controles	0,13	±0,51				
IgM	Casos	3,43	±10,02	0,0702	-0,29-7,16	1,8454	1,860 NS
	Controles	0,00	0,00				

**S= Diferencia estadísticamente significativa**

**NS= No significativa**

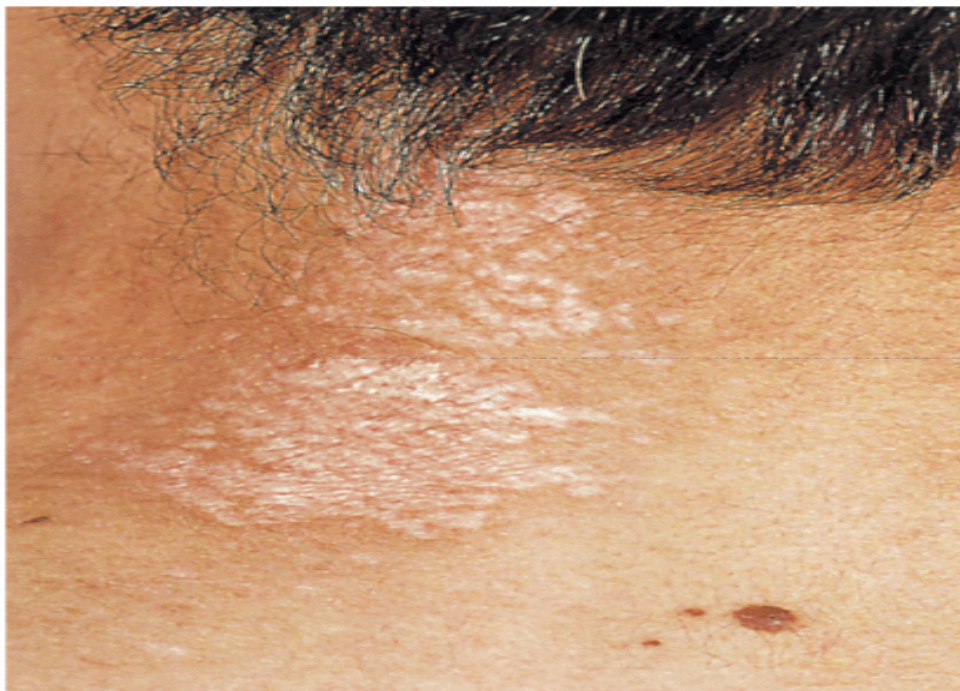
**Fuente: Investigación**

## ANEXO 2. FIGURAS (FOTOGRAFÍAS)

Figura 23. Fotografía de hongo plano sobre la corteza de un árbol (liquen).



Figura 24. Fotografía de Liquen escleroatrófico de la piel del cuello. Observe la similitud con la anterior.



**Liquen escleroatrófico** (*A. du Vivier, 1995*)

**Figura 25. Fotografía de lesiones cutáneas de Liquen Plano, en forma de pápulas rojizas.**



**Figura 26. Fotografía de lesiones cutáneas de Liquen Plano. Observe las características pápulas rojo violáceas.**



**Figura 27. Fotografía de lesión de Liquen Plano de Tipo Reticular en la mucosa del carrillo. Observe el patrón en “encaje” o “red”.**



**Figura 28. Fotografía de lesión de Liquen Plano de Tipo Reticular en la mucosa del carrillo. Observe las características líneas blanco azuladas (Estrías de “Wickham”)**



**Figura 29. Fotografía de lesión de Liquen Plano de Tipo Reticular en la mucosa del carrillo. Observe el patrón “anular”.**



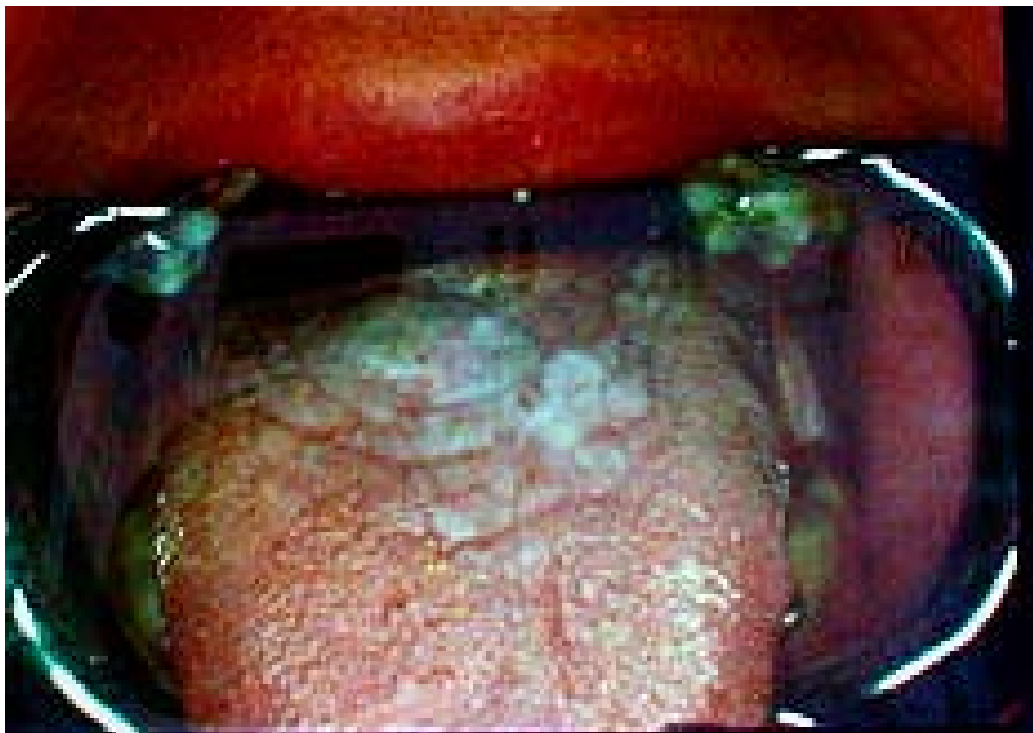
**Figura 30. Fotografía de lesión de Liquen Plano de Tipo Reticular en la Mucosa del Carrillo. Observe el patrón arborescente.**



**Figura 31. Fotografía de Liquen Plano de Tipo "en placa" de la mucosa del dorso lingual. Observe su extensión y la presencia de estrías periféricas.**



**Figura 32. Fotografía de Liquen Plano "en placa" de la mucosa del dorso lingual, más localizada.**





**Figura 33. Fotografía de Liquen Plano de Tipo Atrófico-erosivo de la mucosa del carrillo. Observe la combinación del patrón clásico sobre un fondo notablemente eritematoso.**



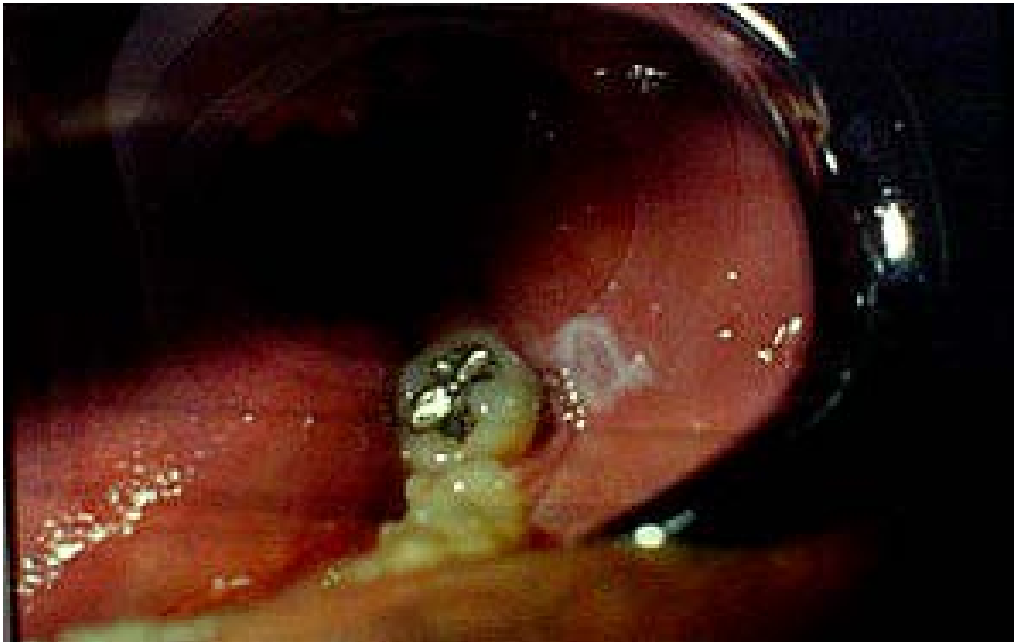
**Figura 34. Fotografía de Liquen Plano de Tipo Atrófico-erosivo en mucosa labial con extensión al carrillo. Observe el patrón eritematoso con áreas blanquecinas.**



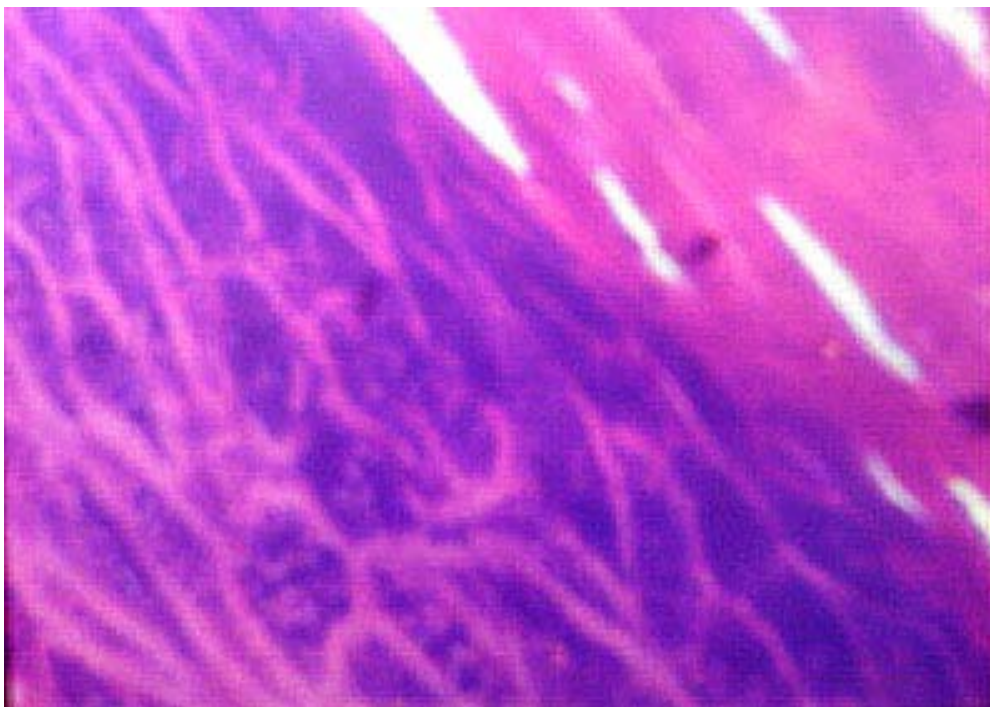
**Figura 35. Fotografía de Liquen Plano de Tipo Atrófico-erosivo de la mucosa del dorso lingual. Observe las ulceraciones y las estrías blanquecinas periféricas.**



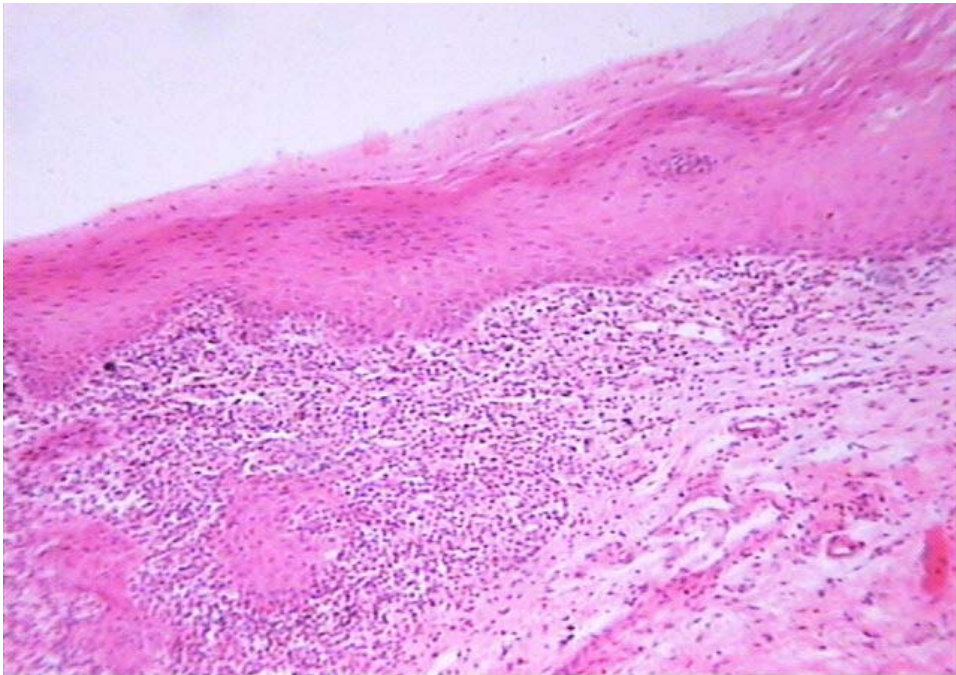
**Figura 36. Fotografía de Lesión “liquenoide” asociada a obturación por amalgama de Plata.**



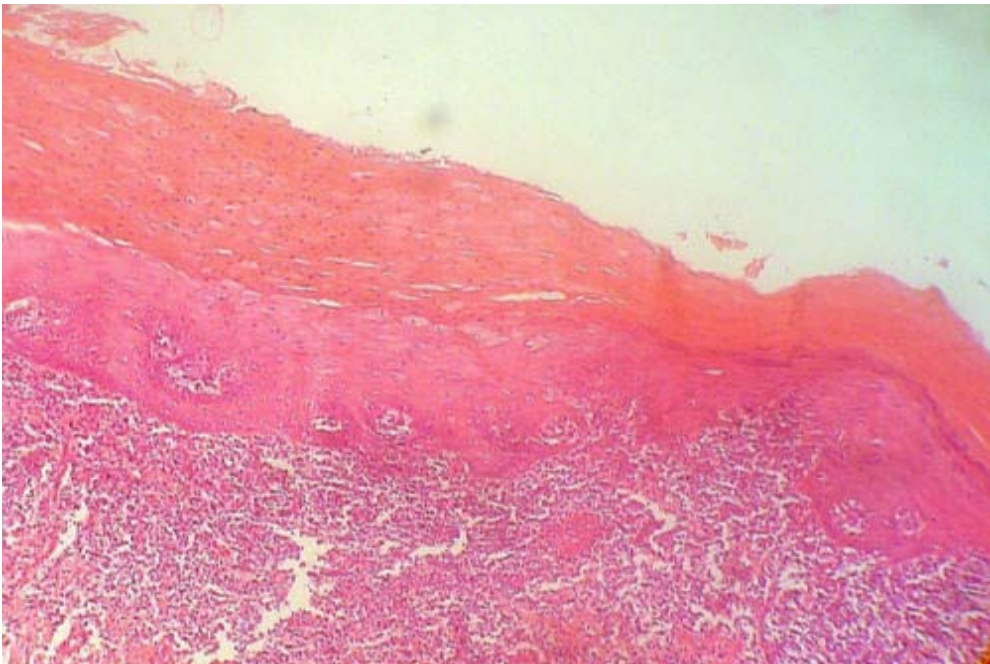
**Figura 37. Histopatología del Liquen Plano Bucal. Hiperortoqueratosis con hipergranulosis. X100 HyE.**



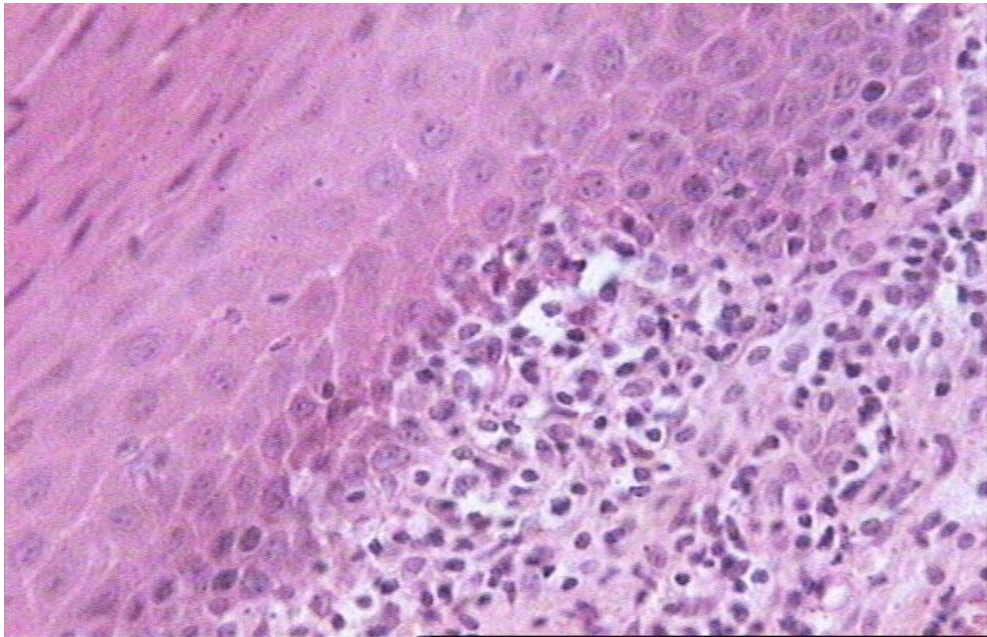
**Figura 38. Histopatología del Liquen Plano Bucal. Hiperparaqueratosis.  
X10 HyE**



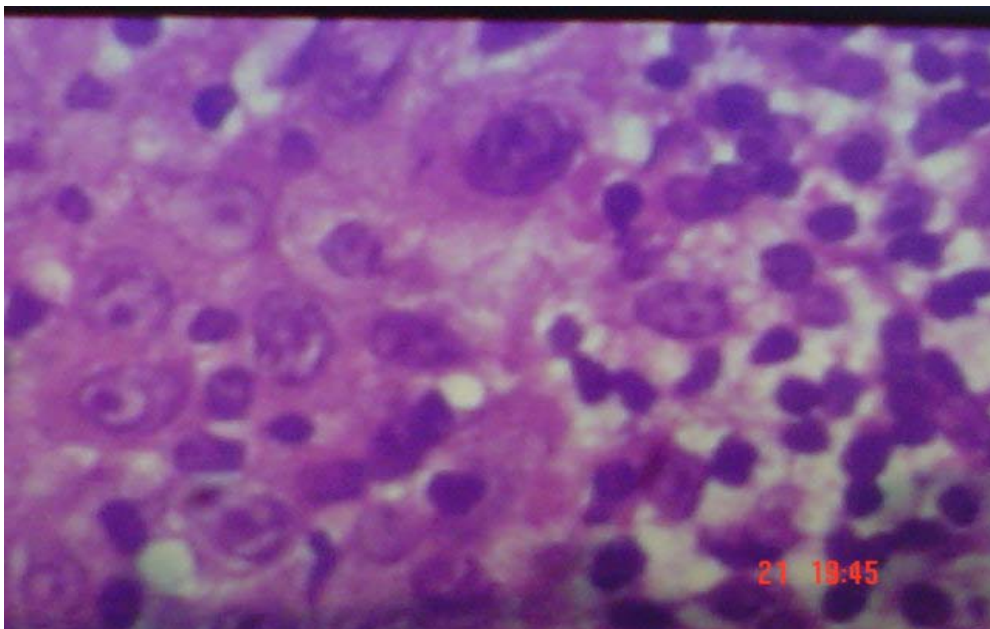
**Figura 39. Histopatología del Liquen Plano Bucal. Combinación Hiperorto-  
paraqueratosis. Observe que el grosor de la capa cornea es igual al resto  
del epitelio. X10 HyE**



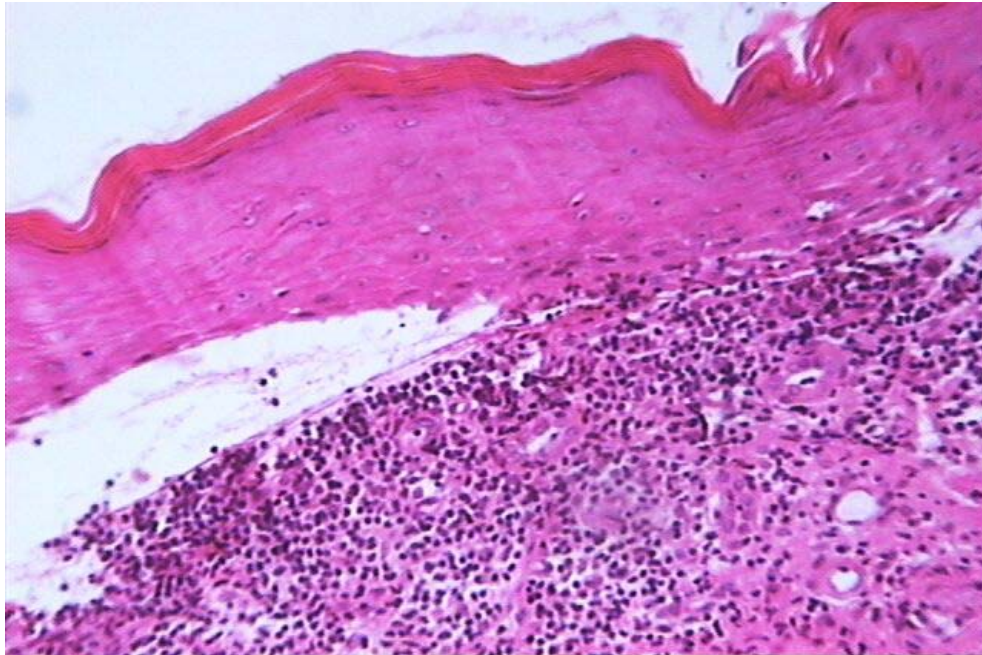
**Figura 40. Histopatología del Liquen Plano Bucal. Unión epitelio-córion. Degeneración hidrópica basal. X20 HyE.**



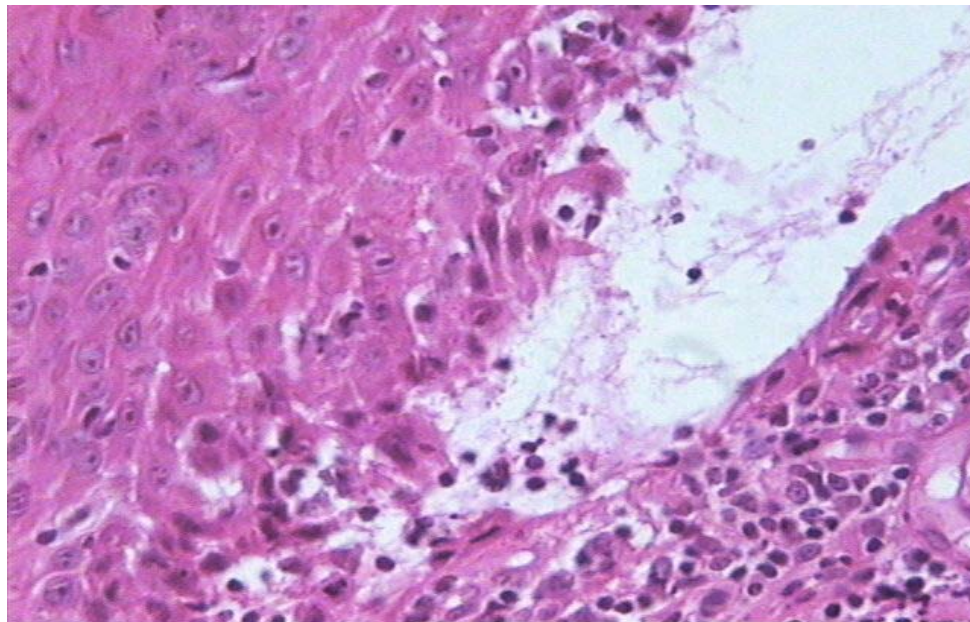
**Figura 41. Histopatología del Liquen Plano Bucal. Unión epitelio-córion. Observe la tumefacción de los queratinocitos basales y el infiltrado linfocítico en íntimo contacto con los mismos. X40 HyE**



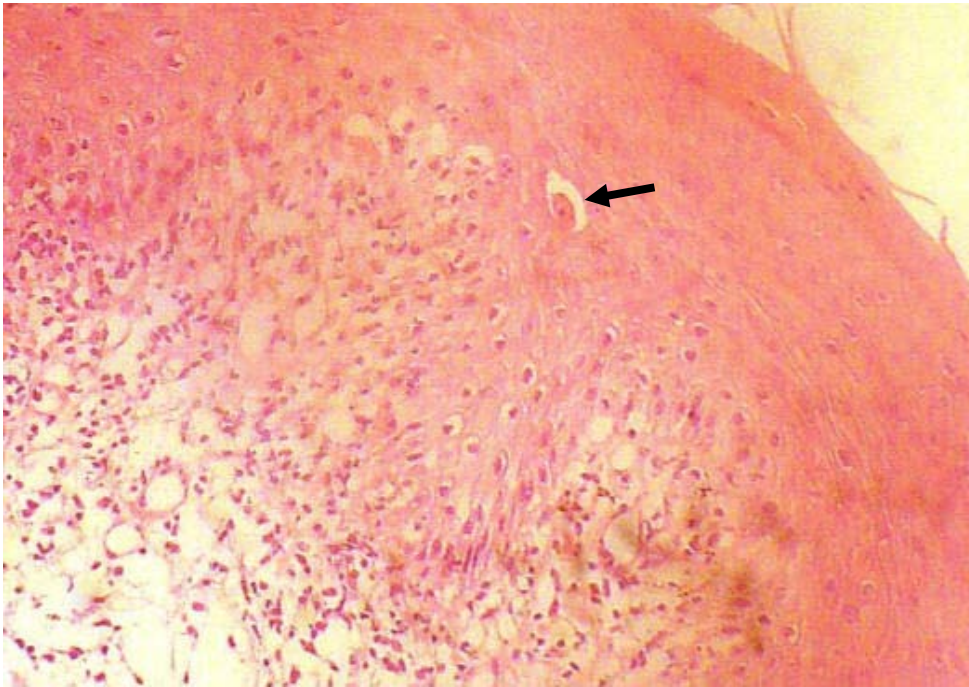
**Figura 42. Histopatología del Liquen Plano Bucal. La intensidad de la degeneración hidrópica basal, produce desprendimiento epitelial con formación de espacio de Max-Joseph. X10 HyE.**



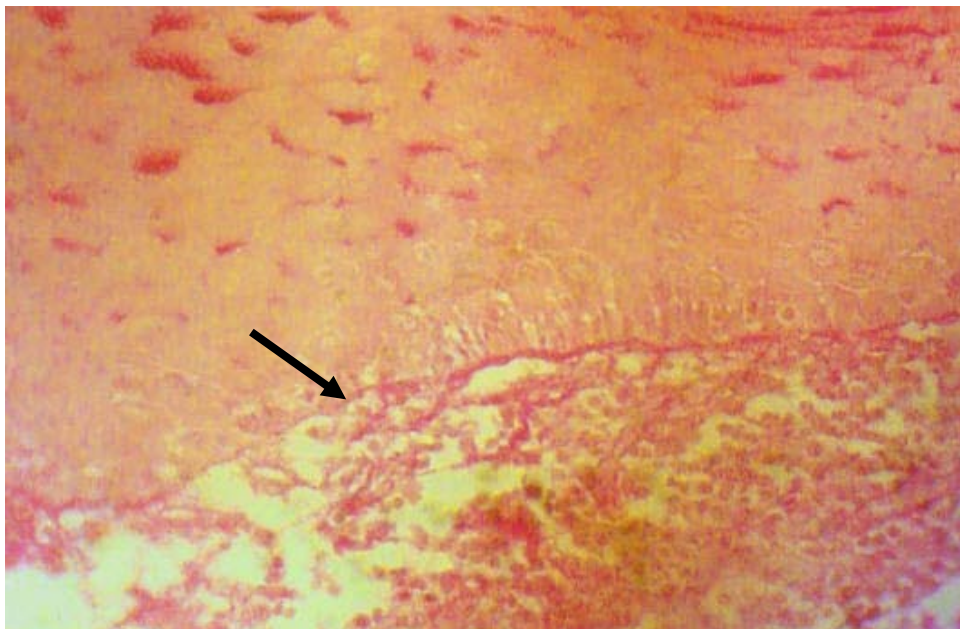
**Figura 43. Histopatología del Liquen Plano Bucal. Observe el fenómeno antes descrito, a mayor aumento. X20 HyE.**



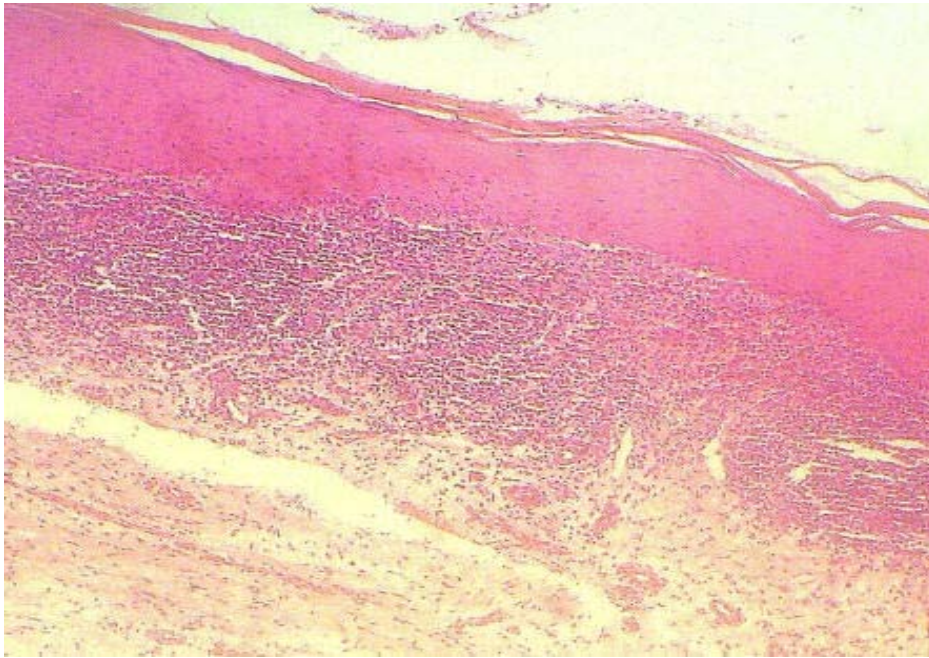
**Figura 44. Histopatología del Liquen Plano Bucal. Cuerpo apoptótico (Civatte) en el epitelio. X10 HyE**



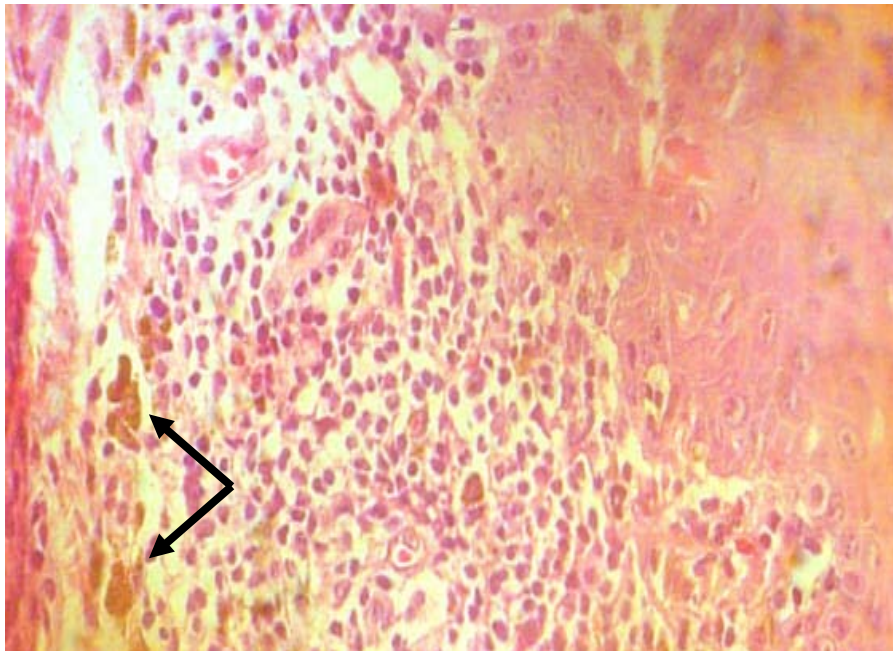
**Figura 45. Histopatología del Liquen Plano Bucal. Unión Epitelio-Córion. Observe disrupción de la membrana basal. X10 PAS**



**Figura 46. Histopatología del Liquen Plano Bucal. Infiltrado linfocítico “en banda” del corion superior. X10 HyE**

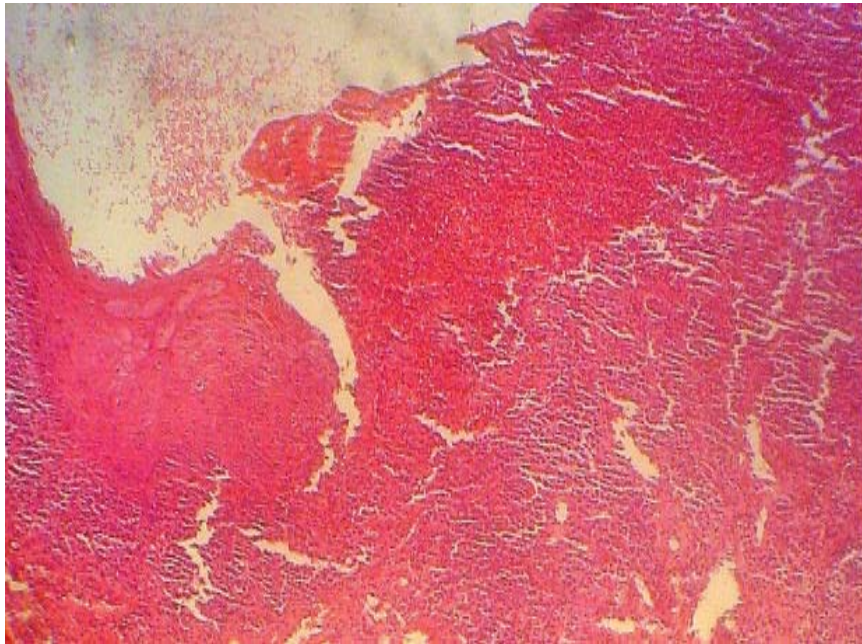


**Figura 47. Histopatología del Liquen Plano Bucal. Melanóforos en el córion. X20 HyE**

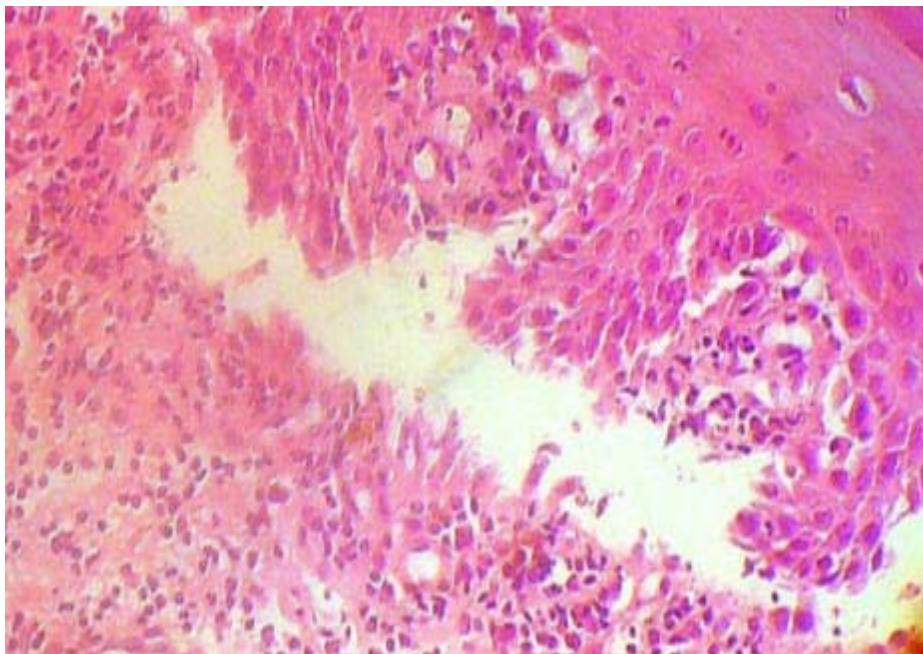




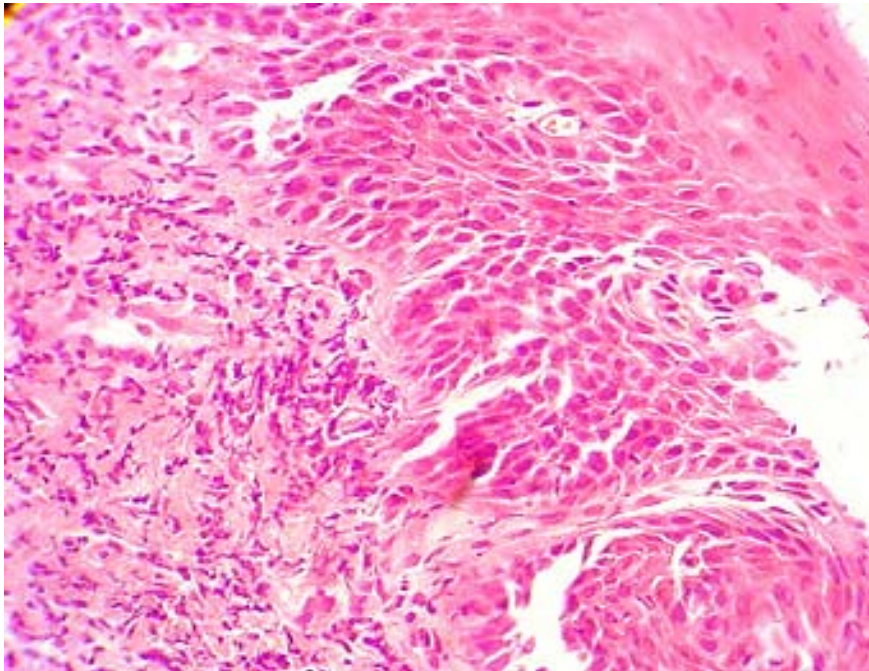
**Figura 48. Histopatología del Liquen Plano Bucal. Ulceración del epitelio.  
X10 HyE**



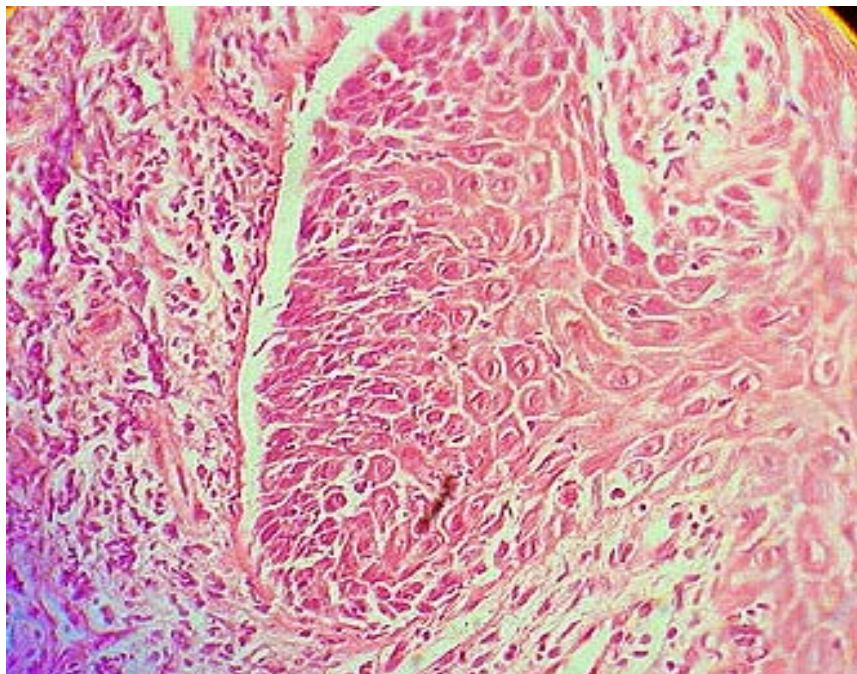
**Figura 49. Histopatología del Liquen Plano Bucal. Displasia epitelial. X20  
HyE**



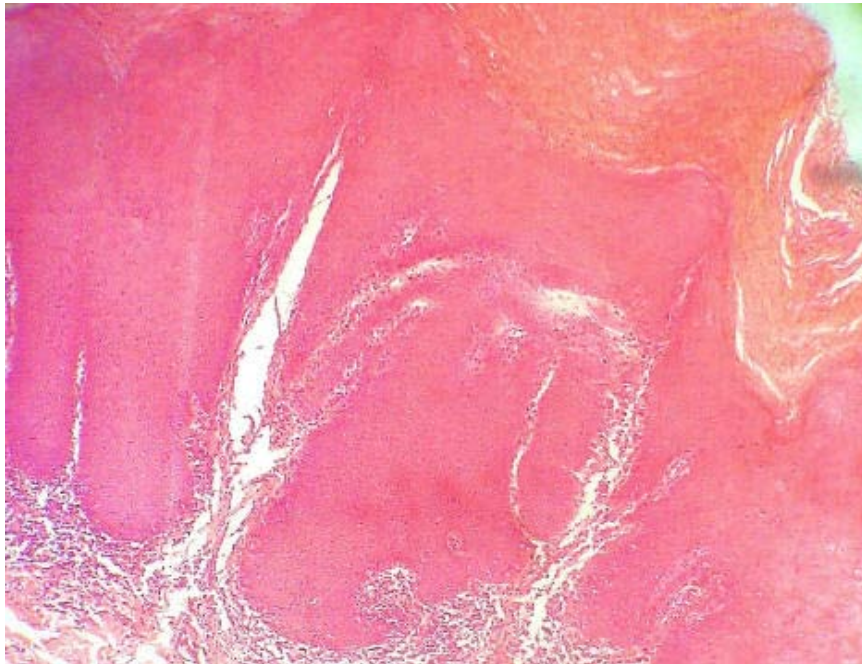
**Figura 50. Histopatología del Liquen Plano Bucal. Displasia epitelial. X20  
HyE**



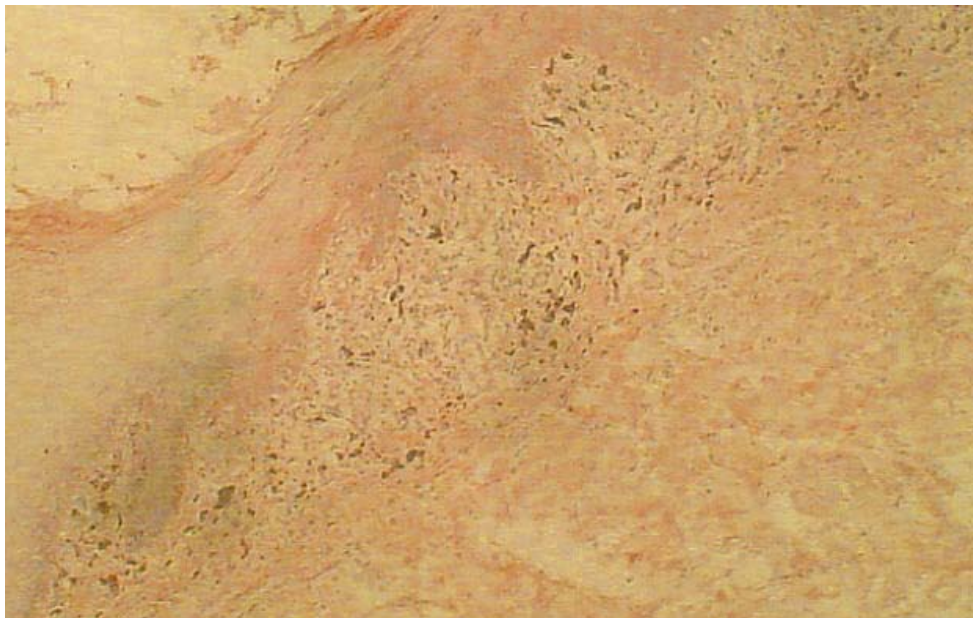
**Figura 51. Histopatología del Liquen Plano Bucal. Displasia epitelial. X20  
HyE**



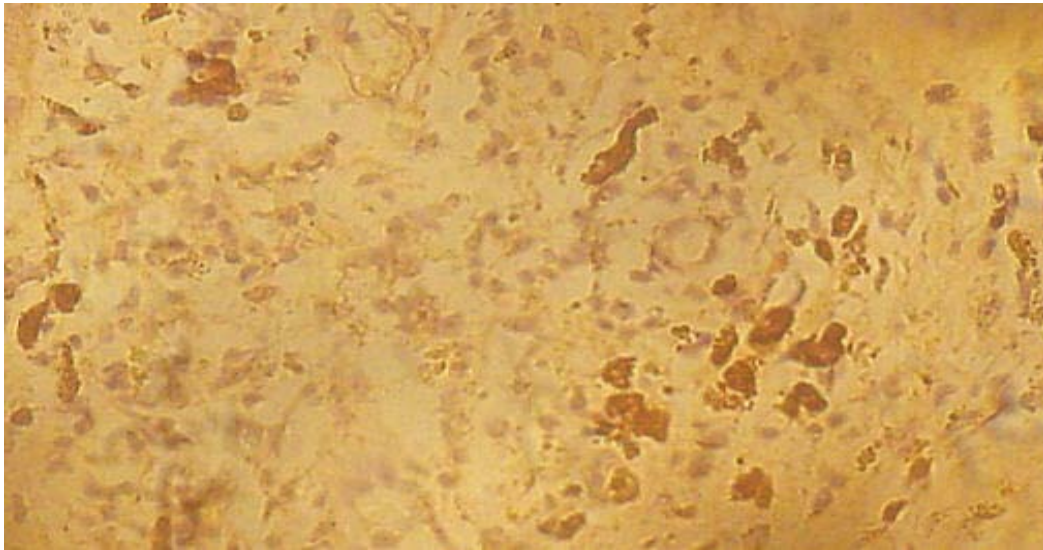
**Figura 52. Histopatología del Liquen Plano Bucal. Displasia epitelial. X10 HyE**



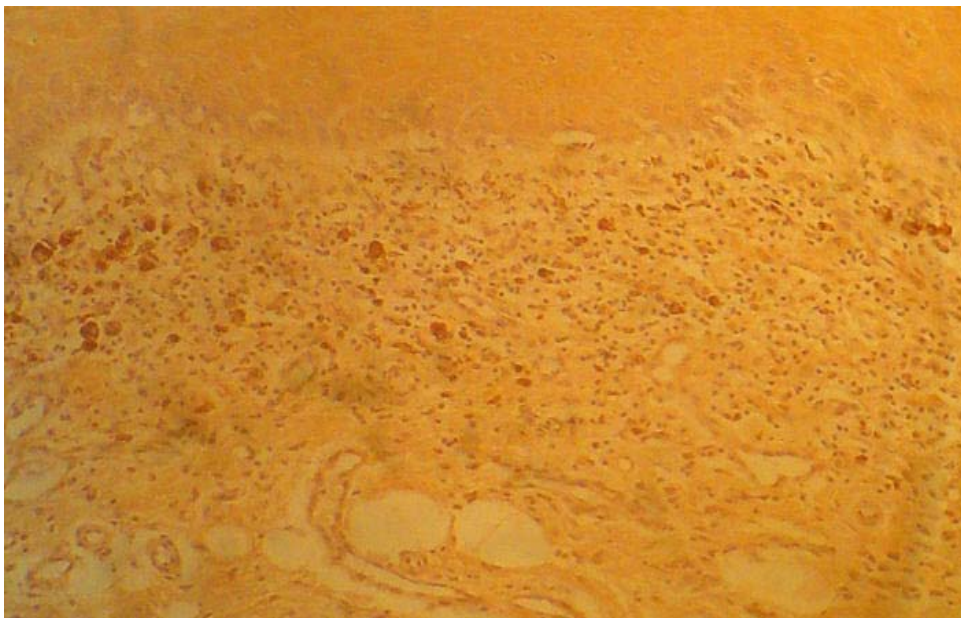
**Figura 53. Inmunopatología del Liquen Plano Bucal. IgG. Reacción intensa. X10 PAP**



**Figura 54. Inmunopatología del Liquen Plano Bucal. IgG. Reacción intensa. X20 PAP**



**Figura 55. Inmunopatología del Liquen Plano Bucal. IgG. Reacción moderada. X10 HyE. PAP**



**Figura 56. Inmunopatología del Liquen Plano Bucal. Control negativo.  
X10. PAP**



## ANEXO # 3

### PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DEL AUTOR EN RELACIÓN CON EL TEMA DE LA TESIS

#### Temas de Investigación Institucional

- *Estudio del Liquen Plano Bucal. Facultad de Estomatología. 1975-1990.*
- *Estudio de las lesiones premalignas y malignas de la cavidad bucal. Facultad de Estomatología, 1982-1986.*
- *Detección precoz del cáncer bucal. Facultad de Estomatología, 1986-1990.*

#### Asesoría a Grupos de Trabajo Científico-Estudiantil

- *Liquen plano bucal. Estudio clínico-histopatológico, 1974*
- *Estudio del liquen plano bucal, 1977.*
- *Liquen plano: contenido de glucógeno epitelial en lesiones cutáneas y mucosas del liquen plano, 1984.*
- *Liquen plano y estrés, 1985.*
- *Estudio de las lesiones blancas bucales de origen epitelial, 1986.*
- *Algunos aspectos actuales sobre la etiopatogenia del liquen plano, 1987.*
- *Liquen plano. Estudio clínico histopatológico, 1988.*
- *Estudio de la displasia epitelial en el liquen plano bucal, 1991.*
- *Lesiones más frecuentes de la cavidad bucal. Estudio estadístico en el servicio de Patología de la Facultad de Estomatología, 1994.*
- *Caracterización clínico-histopatológica de la leucoplasia y el liquen plano bucal, 2005.*
- *Características clínicas y morfológicas del Liquen Plano Bucal. Facultad de Estomatología, 2007.*
- *Apuntes biográficos sobre Sir William James Erasmus Wilson. 2009*

#### Publicaciones

1. *Liquen Plano Bucal. Estudio clínico-histopatológico. Revista 16 de Abril. 1975, 14:21.*
2. *Actividad mitótica en lesiones queratósicas de la mucosa bucal. Revista Cubana de Estomatología. 1977, 14: 153.*
3. *Histopatología Bucal (libro de Texto). Editorial Pueblo y Educación. La Habana, 1993.*

4. *Estudio del liquen plano bucal. Revista Cubana de Estomatología. 1979, 16:157.*
5. *Estudio de las lesiones blancas bucales de origen epitelial. Revista Cubana de Estomatología. 1981,18:148.*
6. *Liquen plano. Análisis del contenido de glucógeno epitelial en lesiones de la mucosa bucal. Revista Cubana de Estomatología. 1984, 21: 145.*
7. *Estudio comparativo del grosor epitelial en las lesiones cutáneas y mucosas del liquen plano. Revista Cubana de Estomatología. 1985, 22: 219.*
8. *Comparative histopathological studies in oral lichen planus. ActaMorphologicaHungarica. 1990, 38:71.*

### **Cursos de Postgrado impartidos**

- *El examen bucal como método diagnóstico del cáncer bucal. Facultad de Estomatología. Duración: 40 horas, 1984.*
- *Detección precoz del cáncer bucal. Facultad de Estomatología. Duración: 40 horas, 1985.*
- *Estudio de algunas entidades patológicas máxilo faciales. Facultad de Estomatología. Duración: 30 horas, 1986.*
- *Curso Lesiones premalignas. Facultad de Estomatología. Duración: 40 horas, 1991.*
- *Actualización en Patología Bucal. Facultad de Estomatología. Duración: 40 horas, 2002.*
- *Profesor del Módulo 7. Fisiopatología de las afecciones bucales en el adulto Mayor. Maestría en Odontogeriatría. Duración: 2 meses. Marzo-Abril 2008.*

### **Ponencias en Eventos**

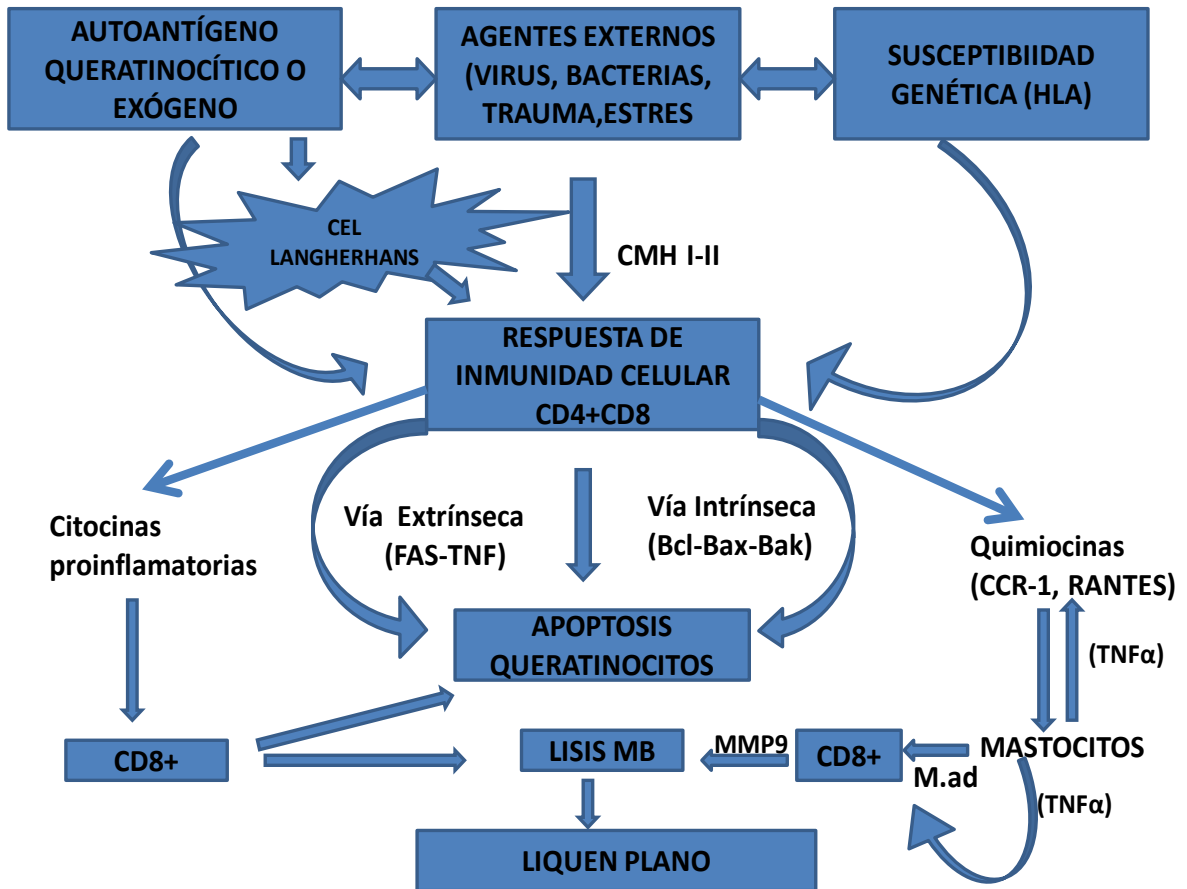
- *XII Jornada Científica Estudiantil del ISCM-H. La Habana, 1978. **Asesor: Estudio de la relación entre el grosor epitelial y el de la capa córnea en lesiones queratósicas de la mucosa bucal.***
- *1ra. Jornada Provincial Médico-Estomatológica. Ciego de Avila. Noviembre de 1978. **Ponente: Estudio del Liquen Plano Bucal.***
- *Exposición Científica de Biomedicina y Cultura Física. Círculo Internacional de Estudiantes. La Habana, 1978. **Asesor: Liquen Plano Bucal.***

- 1ra. Jornada Científica Provincial de Cirugía Máxilo Facial. Pinar del Río. Abril de 1979. **Ponente: El liquen plano bucal. Estudio clínico-histomorfológico.**
- 9no. Congreso Nacional de Estomatología. La Habana. Junio de 1980. **Ponente: Estudio de las lesiones blancas bucales de origen epitelial.**
- 1ra. Jornada Odontológica Regional. León Nicaragua. Julio de 1981. **Ponente de Conferencia: El estomatólogo en la detección del cáncer bucal.**
- XVIII Jornada Científica Estudiantil de la Facultad de Estomatología. Junio de 1984. **Asesor: Estrés y Liquen Plano, Estudio comparativo del grosor epitelial en lesiones cutáneas y mucosas de liquen plano,**
- Jornada de Temas Terminados del ISCM-H. La Habana. Junio de 1985. **Ponente: Estudio de lesiones premalignas y malignas de la cavidad bucal.**
- XX jornada Científica Estudiantil de la Facultad de Estomatología. Abril de 1987. **Asesor: Algunos aspectos sobre la etiopatogenia del liquen plano**
- XXI Jornada Científica Estudiantil de la Facultad de Estomatología. Junio de 1988. **Asesor: Liquen Plano. Estudio clínico-histopatológico.**
- XXIV Jornada Científica Estudiantil de la Facultad de Estomatología. Mayo de 1991. **Asesor: Estudio de la displasia epitelial en el liquen plano bucal.**
- II Congreso Iberoamericano de Odontología Preventiva y II Congreso Nacional de Odontopediatría. La Habana. Junio de 1991. **Ponente: Actualización y perspectivas del estudio de las lesiones preneoplásicas.**
- VI Jornada Científico Pedagógica de la Facultad de Estomatología. Noviembre de 1992. **Ponente: Liquen Plano Bucal. Estudio histopatológico comparativo**
- XXVI Jornada Científica Estudiantil de la Facultad de Estomatología. Junio de 1994. **Asesor: Lesiones más frecuentes de la cavidad bucal. Estudio estadístico en el servicio de Patología de la Facultad de Estomatología.**



- *Primer Taller de Lesiones Blanquecinas de Piel y Mucosas. AMECA. Santiago de Cuba. Julio de 2002. **Ponente: Liquen Plano. Aspectos clínicos e histológicos.***
- *Jornada 106 Aniversario de la Fundación de la Escuela de Odontología de la Universidad de La Habana. 16-17 de Noviembre de 2006. **Ponente de 1 trabajo: Apuntes históricos del Liquen Plano Bucal.***
- *XXXIX Jornada Científica Estudiantil Facultad de Estomatología. Abril de 2007. **Tutor de cartel: Características clínicas y morfológicas del Liquen Plano Bucal. Facultad de Estomatología.***
- *Jornada Científica por el 108 Aniversario de la fundación de la Facultad de Estomatología. 18 de Noviembre de 2008. **Tutor de trabajo: "Apuntes biográficos sobre Sir William James Erasmus Wilson".***
- *Jornada Científica Estudiantil de la Facultad de Estomatología. 24 de Abril de 2009. **Tutor de Revisión Bibliográfica: "Actualización sobre la inmunopatogenia del Liquen Plano"***

#### ANEXO # 4. ESQUEMA INTEGRADOR SOBRE LA PATOGÉNESIS DEL LIQUEN PLANO BUCAL



La patogénesis autoinmune del Liquen Plano Bucal establece los tres factores involucrados: la presencia de un antígeno endógeno (autoantígeno) u exógeno, a partir de la acción de agentes externos (virus, bacterias, trauma o estrés) y la susceptibilidad genética (determinados antígenos de Histocompatibilidad de Clase I y II). Estos antígenos son presentados, asociados a las moléculas del CMH, mediante las Células de Langerhans a los Linfocitos desencadenando su activación y la liberación de citocinas proinflamatorias y quimiocinas, que reclutan nuevos linfocitos y atraen mastocitos, que, a través de moléculas complementarias de adhesión inducen la adhesión de nuevos linfocitos y producción de metaloproteinasas que determinan la lisis y fragmentación de la membrana basal epitelial y favorecen la entrada de linfocitos T citotóxicos. A su vez, la respuesta inmune desencadena la apoptosis de los queratinocitos basales a partir, tanto de la vía extrínseca (FAS-TNF), como de la intrínseca (Bcl-Bax-Bak).