

## **SIMPOSIO 1. S1**

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

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

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

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

Prof. Zunt S

*Universidad de Indiana. Indiana. USA*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Referencias bibliográficas

1. Axell T, Rundquist L. Oral lichen planus—a demographic study. *Comm Dent Oral Epidemiol* 1987; 15: 52-56.
2. Silverman Jr S, Gorsky M. A prospective study of findings and management in 214 patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 72: 665-670.
3. Walsh LJ, Savage NW, Ishii T, Seymour GI. Immunopathogenesis of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 389-396.
4. Challacombe SJ, Shirlow PJ. Immunology of Diseases of the Oral Cavity. Chapter in *Mucosal Immunity*, Second edition, edited by Orga PL, et al., Academic Press, 1999.
5. Burkhardt NW, Burker EJ, Burkes EJ, Wolfe L. Assessing the characteristics of patients with oral lichen planus. *JADA* 1996; 127: 648-662.
6. Scully C, El-Kom M. Lichen planus: review and update on pathogenesis. *J Oral Pathol* 1985; 14: 431-458.
7. Thomas DW, Stephens P, Stephens M, Patten DW, Lim SH. T-cell receptor V beta usage by lesional lymphocytes in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1997; 26: 105-109.
8. Carrozzo M, Gandolfo S. The management of oral lichen planus. *Oral Dis* 1999; 5: 196-205.
9. Eisen, D. The therapy of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med* 1993; 4: 141-158.
10. Epstein JB, Gorsky M, Epstein MS, Nantel S. Topical azathioprine in the treatment of immune-mediated chronic oral inflammatory conditions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 2001; 91: 56-61.
11. Lener EV, Brieva J, Schachter M, West LE, West DP, el-Azhary RA. Successful treatment of erosive lichen planus with topical tacrolimus. *Arch Dermatol* 2001; 137: 419-422.
12. Cribier B, Frances C, Chosidow O. Treatment of lichen planus. An evidence-based medicine analysis of efficacy. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1521-1530.
13. Farthing PM, Matear P, Cruchley AT. The activation of Langerhans cells in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 81-85.
14. Regezi JA, Stewart JC, Lloyd RV, Headington JJ. Immunohistochemical staining of Langerhans and macrophages in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 60: 396-402.
15. Regezi JA, Daniels TE, Saeb F, Nickoloff BJ. Increased submucosal factor XIIIa-positive dendrocytes in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1994; 23: 14-18.
16. Pemberton MN, Sloan P, Thakker NS. Oral lichenoid lesions after hepatitis B vaccination. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 2000; 89: 717-719.
17. Halvey S, Shai A. Lichenoid drug eruptions. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 249-255.
18. Chiappelli F, Kung MA, Nyggen P, Villaneuva P, Arash Farhadian E, Evesole LR. Cellular immune correlates of clinical severity in oral lichen

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

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

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

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

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

23. Thomas DW, Stephens P, Stephens M, Patten DW, Lim SH. T-cell receptor V beta usage by lesional lymphocytes in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1997; 26: 105-109.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

38. Porter SR, Kirby A, Olsen I, Barrett W. Immunologic aspects of dermal and oral lichen planus. A review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 83: 358-366.

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

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

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

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

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

Prof. Lanfranchi H

Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires. Argentina

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

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

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

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

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

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

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

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

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